



# PROCOLE DOSAGE DE LA GENTAMICINE EN NÉONATOLOGIE

RÉDIGÉ PAR :  
LYSANE SENÉCAL, PHARMACIENNE

EN COLLABORATION AVEC :  
DR MARCO BERGEVIN, MICROBIOLOGISTE-INFECTIOLOGUE  
DRE ÉLYSE THÉRIEN, PÉDIATRE

APPROUVÉ : COMITÉ DE PHARMACOLOGIE (14 JANVIER 2010) ET EXÉCUTIF DU CMDP (10 MAI 2010)

## TABLE DES MATIÈRES

|  |   |
|--|---|
| Introduction .....   | 2 |
| Revue de littérature.....  | 2 |
| Nomogramme du Néofax proposé.....  | 3 |
| Valeurs cibles.....  | 3 |
| Moments des dosages et monitoring.....   | 3 |
| Interprétation des dosages selon Néofax .....  | 4 |
| Conclusion .....   | 4 |
| Annexe 1 (évaluation de l'ancien protocole de la gentamicine utilisé antérieurement) ..... | 5 |
| Références.....  | 9 |

## INTRODUCTION :

Depuis 2005, un nomogramme pour la gentamicine était utilisé en néonatalogie à l'hôpital de la Cité-de-la-Santé et présenté en Annexe 1. Ce nomogramme est présentement utilisé par d'autres centres hospitaliers, tel le CHUL à Québec, mais n'est plus appliqué à l'Hôpital de Sainte-Justine depuis deux ans. Les pharmaciens de ce centre nous mentionnent l'obtention de résultats sous optimaux avec ce nomogramme. Une des hypothèses avancée est qu'à l'Hôpital Ste-Justine, la gentamicine est administrée de façon beaucoup plus concentrée (10 mg/mL), comparativement à notre centre et le CHUL (1 à 2 mg/mL). Une absorption de la gentamicine au niveau de la tubulure pourrait être possible, tout comme une incompatibilité résultant de l'administration simultanée de l'ampicilline et de la gentamicine. Au CHUL, il semble que les résultats obtenus avec le nomogramme en cours soient adéquats et celui-ci est toujours en vigueur.

En 2007, nous avons analysé les résultats de dosage de 54 dossiers afin de valider ce nomogramme. Les résultats sont présentés en Annexe 1. À la demande de nouveaux pédiatres au sein de l'équipe qui désirent utiliser le nomogramme retrouvé dans le Neofax<sup>MD</sup> de Thomson Reuters et dans le but de valider et réévaluer notre pratique, une revue de la littérature a été effectuée.

## REVUE DE LA LITTÉRATURE :

Plusieurs articles supportent l'efficacité et l'innocuité du nomogramme de gentamicine retrouvé dans le Néofax<sup>MD</sup>, une référence en néonatalogie. Les doses d'aminoside sont plus élevées que celles utilisées dans notre protocole utilisé précédemment, mais toutefois les études ne démontrent pas davantage de néphrotoxicité ou ototoxicité. Également, la littérature mentionne que le fait de donner des doses plus élevées (à une fréquence variant de q24 ad q48 heures), permet l'obtention de niveaux sériques plus élevés, soit > 5mg/L dans les premiers 24 heures de traitement. Cela peut favoriser une meilleure réponse clinique au traitement anti-infectieux. Donc, le fait de donner des doses plus élevées lors des traitements initiaux empiriques permet d'éviter un échec thérapeutique dû à un sous dosage, surtout chez un poupon dans un état critique. Les articles étudiés sont mis en références à la fin du document.

Mentionnons qu'un bon nombre de ces études diffèrent quelque peu du Néofax<sup>MD</sup> mais l'ensemble supporte l'utilisation des aminosides « unquotidiennes » en néonatalogie. Il y a une nuance à apporter dans le cas d'aminoside unquotidiennes (4 à 5 mg/kg/jour) et aussi le régime à dose à intervalles allongés (Q 36-48heures). Dans certaines études, une dose q 24 heures est donnée à tous les poupons. Alors que dans le Néofax<sup>MD</sup>, des intervalles q 36-48 heures sont préconisées selon le degré de prématurité ou de l'âge post-natal. Plusieurs études dont celle du Cochrane en arrivent à la conclusion que chez les poupons de moins de 32 semaines de gestation, une dose de 4 mg/kg q 24heures peut provoquer un creux > 2mg/L dans une proportion non négligeable de poupons car leur fonction glomérulaire est nettement moins développée alors que leur volume de distribution est plus élevé. La conclusion préconise l'utilisation de doses élevées données q 36 ou 48 heures pour les poupons de 32 semaines et moins. Cela rejoint le nomogramme du Néofax<sup>MD</sup>. Actuellement, notre pouponnière accueille seulement les poupons de 32 semaines et plus, les autres étant transférés dans d'autres centres. La posologie proposée dans le Néofax<sup>MD</sup> permet donc d'obtenir un pic élevé. Cela assure une bonne efficacité clinique et un creux très bas qui diminue le risque d'accumulation toxique.

À la lumière de ces résultats, en accord avec les pédiatres et les microbiologistes-infectiologues et selon la pratique dans d'autres centres hospitaliers tel que le CHUS, nous suggérons que l'utilisation du protocole du Néofax<sup>MD</sup> soit maintenant officialisée.

## NOMOGRAMME DU NÉOFAX PROPOSÉ :

### Posologie

| Âge post-conceptionnel (# semaine)  | Postnatale (# jours) | Dose ** (mg/kg) | Intervalle (heures) |
|---|----------------------|-----------------|---------------------|
| ≤ 29*   | 0 à 7                | 5               | 48                  |
|   | 8 à 28               | 4               | 36                  |
|   | ≥ 29                 | 4               | 24                  |
| 30 à 34   | 0 à 7                | 4.5             | 36                  |
|   | ≥ 8                  | 4               | 24                  |
| ≥ 35  | Tous (ad 28 jours)   | 4               | 24                  |
| * ou bébé avec hypoxie significative, PDA, ou traitement avec indométhacine |                      |                 |                     |
| ** Dose donnée sur 30 min.  |                      |                 |                     |

## VALEURS CIBLES :

Pic : 5 à 12 mg/L

Creux : 0.5 à 1 mg/L

## MOMENTS DU PREMIER DOSAGE ET MONITORING :

Pic : Un dosage de la gentamicine est fait à la troisième dose, soit ½ heure après la fin de la perfusion.

Creux : Un dosage juste avant la 3<sup>ème</sup> dose.

**Pour les poupons considérés dans un état critique ou instables hémodynamiquement ou pour les poupons recevant la gentamicine aux 36 à 48 heures ou sur avis médical, un dosage peut être fait dès la première ou 2<sup>ème</sup> dose de la façon suivante, si le délai avant la 3<sup>ème</sup> dose est trop long.**

Pic : Un dosage ½ heure post perfusion

**Second niveau** : Un dosage fait 24 heures post infusion, permet d'évaluer la vitesse d'élimination de la gentamicine.

En dosant plus rapidement en début de traitement, cela permet d'évaluer si le dosage est thérapeutique ou s'il y a de l'accumulation toxique. Toutefois l'état à l'équilibre n'est pas nécessairement atteint. On peut interpréter les dosages selon le tableau ci-dessous. Ce tableau nous permet d'évaluer si l'élimination est trop lente et si l'intervalle se doit d'être réévalué.

Dans tous les cas, si les dosages sont difficilement interprétables, un pharmacien peut prévoir la dose à administrer à l'aide d'outils pharmacocinétiques. L'ajustement posologique sera plus précis.

## INTERPRÉTATION DES DOSAGES SELON NÉOFAX :

### Intervalles de dosages suggérés

| Niveau 24 heures post dose (mg/L) | Intervalle de dosage suggéré (heures)                            |
|-----------------------------------|--|
| ≤ 1                               | 24   |
| 1.1 à 2.3                         | 36   |
| 2.4 à 3.2                         | 48   |
| ≥ 3.3                             | Mesurer le taux dans 24 heures avant de poursuivre le traitement |

**Créatinine :** L'évaluation de la créatinine peut être faite sur avis médical lors du premier dosage de la gentamicine ou plus fréquemment selon l'instabilité.

**Formule sanguine :** FSC, électrolytes, culture etc. sur avis médical.

**Dosage de contrôle de la gentamicine :** pourrait être effectué après 5 à 7 jours ou plus rapidement selon l'évolution clinique et sur avis médical.

## CONCLUSION :

Après une revue de littérature et à la demande des prescripteurs concernés, il est justifié de modifier le nomogramme pour la posologie de la gentamicine en néonatalogie pour celui proposé par le Néofax<sup>MD</sup>. 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 de la pouponnière de la Cité de la santé de Laval.

## ANNEXE 1

## NOMOGRAMME UTILISÉ ANTÉRIEUREMENT

| ÂGE POST-CONCEPTIONNEL<br>(nombre de semaines)  | DOSE<br>(mg/kg) | INTERVALLE<br>(h) |
|---|-----------------|-------------------|
| ≤ 29 6/7  | 2,8             | 36                |
| 30 à 39 6/7   | 2,8             | 24                |
| ≥ 40 et plus*   | 2,5             | 18                |
| * = 7 jours de vie et moins<br>N.B. : pour l'âge post-conception de 40 semaines et plus et après 7 jours de vie, la dose est de 2,5 mg/kg aux 8 h |                 |                   |

## ÉVALUATION DES RÉSULTATS DE DOSAGE

Voici donc un tableau de la collecte de données (ci-joint) ainsi qu'un rapport de l'analyse de 54 dossiers à la pouponnière ayant reçu de la gentamicine à la CSL et chez qui des dosages de gentamicine ont été prélevés. Il s'agit de bébés ayant été admis entre janvier et décembre 2007.

À la pouponnière, la gentamicine est administrée à une concentration d'environ 2 mg/mL et la durée de perfusion est de 30 minutes. Un dosage est généralement fait à la 3<sup>e</sup> dose soit pré et ½ heure post dose fin perfusion.

## VALEURS CIBLES

Les valeurs cibles des concentrations visées de façon générale lors du dosage de la gentamicine sont les suivantes :

|       | Mg/mL     | Indications            |
|-------|-----------|------------------------|
| Creux | 0,5 – 1,3 | -----                  |
| Pics  | 5-10      | Selon les indications  |
|       | 5-6       | Infections urinaires   |
|       | 6-7       | Septicémie/bactérienne |
|       | 7-10      | Pneumonie, péritonites |

## INTERPRÉTATION DES DONNÉES

Le tableau ci-joint rassemble les données recueillies dans ChartMaxx et Softlab. En général les posologies correspondent au nomogramme sauf pour 3 dossiers pour lesquels une dose trop faible a été prescrite, mais dont un seul dossier a eu un résultat de dosage sous-thérapeutique.

Dans le cas des deux dossiers. Le résultat du pic est très élevé, mais il s'agit de deux bébés transférés du réseau McGill et chez qui un protocole unidose leur a été prescrit. Sur l'ensemble des 54 dossiers, cinq bébés ont eu un résultat de dosage de gentamicine sous-thérapeutique inférieur à 5 mg/mL soit 4,54 -3,36-4,81-4,18 mg/mL, mais dans aucun de ces dossiers un changement de posologie n'a dû être effectué.

Il est à noter que lors de la collecte de données. Il a été difficile de déterminer exactement quand le dosage (pic) a été prélevé... ½ heure vs 1 heure post dose? Un dosage ½ heure post perfusion étant en vigueur dans notre centre hospitalier.

| Dossier | Nb sem. gestation | Poids bébé (kg) | Indication de traitement | Dose gentamicine mg / kg/dose | Durée tx | Nb jours du dosage | Creux     | Pic  | Commentaires |                                  |
|---------|-------------------|-----------------|--------------------------|-------------------------------|----------|--------------------|-----------|------|--------------|----------------------------------|
| 824408  | 39                | 3.66            | pneumonie                | 10.5mg q 24h                  | 2.87     | 10 jours           | J2        | 0.79 | 5.92         |                                  |
| 824888  | 35                | 2.47            | pneumonie                | 7mg q 24h                     | 2.83     | 10 jours           | J2        | 0.93 | 7.3          |                                  |
| 827378  | 37                | 2.95            | susp. sepsis             | 6.5mg q 24h                   | 2.2      | 10 jours           | J2        | 1.04 | 6.7          | mauvaise dose (trop faible)      |
| 827876  | 32                | 1.58            | susp. sepsis             | 4.5mg q 24h                   | 2.84     | 3 jours            | J2        | 0.92 | 7.54         |                                  |
| 829279  | 38                | 3.35            | susp. sepsis             | 9.2mg q 24h                   | 2.7      | 2 jours            | J2        | 0.88 | 7.64         |                                  |
| 830718  | 36                | 2.81            | susp. sepsis             | 8mg q 24h                     | 2.8      | 3 jours            | J2        | 0.89 | 6.08         |                                  |
| 832121  | 38                | 3.65            | pneumonie                | 10mg q 24h                    | 2.74     | 8 jours            | J5        | 0.64 | 6.5          | transfert dans un autre centre   |
| 832895  | 33                | 1.88            | R/Osepsis/méningite      | 5.6mg q 24h                   | 2.9      | 4 jours            | J2        | 0.9  | 8.62         |                                  |
| 833935  | 39                | 3.97            | pneumonie                | 11mg q 24h                    | 2.8      | 4 jours            | J2        | 0.7  | 4.95         |                                  |
| 834144  | 35                | 2.69            | susp. sepsis             | 7.5mg q 24h                   | 2.8      | 3 jours            | J2        | 0.62 | 6.41         |                                  |
| 837384  | 38                | 3.5             | pneumonie                | 10mg q 24h                    | 2.8      | 6 jours            | J2        | 0.71 | 6.85         |                                  |
| 838448  | 39                | 4.21            | pneumonie                | 11.5mg q 24h                  | 2.7      | 10 jours           | J5        | 0.62 | 6.24         |                                  |
| 838975  | 38                | 2.8             | R/O/méningite            | 8mg q 24h                     | 2.8      | 3 jours            | J2        | 0.51 | 5.84         |                                  |
| 839084  | 34                | 2.53            | fièvre /désaturation     | 7mg q 24h                     | 2.8      | 3 jours            | J2        | 0.66 | 6.19         |                                  |
| 840286  | 39                | 3.61            | susp. sepsis             | 10mg q 24h                    | 2.8      | 2 jours            | J2        | 0.35 | 8.39         |                                  |
| 841591  | 29                | 1.56            | fièvre /désaturation     | 4.2mg q 24h                   | 2.8      | non disp           | J2        | 1.88 | Nil          | transfert dans un autre centre   |
| 841592  | 30                | 1.69            | sepsis/pneumonie         | 4.7mg q 24h                   | 2.8      | 3 jours            | J2        | 1.34 | 7.48         | transfert dans un autre centre   |
| 841803  | 40                | 3.37            | susp. sepsis             | 8.8mg q 24h                   | 2.7      | 2 jours            | J2        | 0.36 | 4.9          | mauvaise dose                    |
| 842423  | 38                | 3.09            | susp. sepsis             | 8.6mg q 24h                   | 2.8      | 7 jours            | J3        | 0.8  | 7.94         |                                  |
| 843203  | 34                | 2.23            | pneumonie                | 6.2mg q 24h                   | 2.8      | 9 jours            | J2        | 1.04 | 8.28         |                                  |
| 843377  | 38                | 2.67            | SDR                      | 13.4mg q 24h                  | 5.0      | 4 jours            | non disp. | 0.57 | 14.81        | hors-prot/retour Roy.Vic.à 6 jrs |
| 843484  | 38                | 2.6             | désaturation             | 7.3mg q 24h                   | 2.8      | 3 jours            | J2        | 0.48 | 4.54         |                                  |
| 844168  | 39                | 3.63            | pneumonie                | 10mg q 24h                    | 2.75     | 10 jours           | J5        | 0.61 | 7.67         |                                  |
| 844398  | 38                | 3.58            | pneumonie                | 10mg q 24h                    | 2.8      | 2 jours            | J2        | 0.75 | D/C          |                                  |
| 844845  | 39                | 4.23            | TTNN                     | 11.8mg q 24h                  | 2.8      | 3 jours            | J2        | 0.94 | 9.0          |                                  |

PROTOCOLE — DOSAGE DE LA GENTAMICINE EN NÉONATOLOGIE

|        |    |       |                              |              |        |          |    |      |      |                                    |
|--------|----|-------|------------------------------|--------------|--------|----------|----|------|------|------------------------------------|
| 845140 | 35 | 2.81  | septicémie                   | 8mg q 24h    | 2.8    | 2 jours  | J2 | 1.04 | 3.36 |                                    |
| 845957 | 34 | 2.68  | pneumonie                    | 13.4mg q 24h | 5.0    | 3 jours  | J3 | 1.31 | 14.9 | hors-prot/retour du Child. à 4 jrs |
| 846036 | 36 | 3.99  | susp. sepsis                 | 11mg q 24h   | 2.8    | 3 jours  | J3 | 0.75 | 7.41 |                                    |
| 848007 | 35 | 2.07  | susp. Sepsis                 | 6mg q 24h    | 2.8    | 6 jours  | J2 | 0.55 | 6.1  |                                    |
| 825569 | 40 | 2.97  | pneumonie aspiration         | 7.5mg q 18h  | 2.5    | 10 jours | J2 | 0.79 | 6.22 |                                    |
| 825761 | 40 | 3.255 | susp. sepsis                 | 8mg q 18 h   | 2.5    | 10 jours | J2 | 0.96 | 4.81 |                                    |
| 826876 | 40 | 3.69  | pneumonie                    | 9mg q 18h    | 2.4    | 10 jours | J2 | 1.18 | 6.05 |                                    |
| 827126 | 40 | 4.5   | susp. sepsis                 | 11.25mg q18h | 2.5    | 3 jours  | J2 | 1.13 | 6.93 |                                    |
| 827564 | 40 | 3.19  | susp. sepsis/pneumo          | 8mg q 18h    | 2.5    | 6 jours  | J2 | 0.84 | 5.59 |                                    |
| 827901 | 40 | 4.47  | susp.sepsis/pneumo           | 11mg q 18h   | 2.5    | 3 jours  | J2 | 0.45 | 4.18 |                                    |
| 830104 | 40 | 3.29  | pneumonie                    | 8.25mg q 18h | 2.5    | 3 jours  | J2 | 0.83 | 5.89 |                                    |
| 830341 | 40 | 4.14  | pneumonie                    | 10mg q 18h   | 2.5    | 3 jours  | J2 | 0.89 | 6.63 |                                    |
| 831699 | 40 | 3.965 | susp. Sepsis                 | 10mg q 18h   | 2.5    | 3 jours  | J2 | 0.89 | 6.75 |                                    |
| 833031 | 40 | 3.59  | susp.sepsis/pneumo           | 9mg q 18h    | 2.5    | 4 jours  | J2 | 0.6  | 5.43 |                                    |
| 833071 | 40 | 3.93  | pneumonie                    | 10mg q 18h   | 2.6    | 3 jours  | j3 | 1.01 | 7.17 |                                    |
| 833254 | 40 | 3.27  | TTNN (tachypnée)             | 8mg q 8h     | 2.5    | 3 jours  | J1 | 1.96 | 6.7  | ***début à 9 jours de vie          |
| 833521 | 40 | 3.58  | susp.sepsis/pneumo           | 9mg q 18h    | 2.5    | 4 jours  | J2 | 1.06 | 5.71 |                                    |
| 833707 | 39 | 4.34  | fièvre sans foyer (virémie?) | 10mg q 8h    | 7.5/jr | 3 jours  | J1 | 1.51 | 5.71 | ****début à 24 jours de vie        |
| 834535 | 40 | 3.51  | pneumonie                    | 9mg q 18h    | 2.5    | 7 jours  | J1 | 0.65 | 6.89 |                                    |
| 834535 | 40 | 3.4   | pneumonie                    | 8.5mg q 8h   | 7.5/jr | 7 jours  | J1 | 1.71 | 7.68 | ***à 8 jours de vie                |
| 835634 | 40 | 3.8   | pneumonie                    | 9.5mg q 18h  | 2.5    | 7 jours  | J2 | 0.66 | 7.24 |                                    |
| 838032 | 40 | 3.94  | susp.sepsis                  | 11mg q 24h   | 2.8    | 4 jours  | J2 | 1.61 | 8.98 | transfert dans un autre centre     |
| 838256 | 40 | 3.385 | pneumonie                    | 8.5mg q18h   | 2.5    | 9 jours  | J1 | 1.36 | 8.11 |                                    |
| 838848 | 41 | 3.3   | Méningite virale             | 8.3mg q 18h  | 2.5    | 3 jours  | J2 | 0.3  | 6.3  |                                    |
| 840786 | 40 | 4.14  | susp. Sepsis                 | 10mg q 18h   | 2.5    | 3 jours  | J2 | 0.91 | 6.59 |                                    |
| 841624 | 40 | 3.03  | susp. Sepsis                 | 6.7mg q 18h  | 2.2    | 5 jours  | J2 | 0.74 | 6.25 | mauvaise dose (trop faible)        |
| 847649 | 40 | 3.795 | pneumonie                    | 9.5mg q 18h  | 2.5    | 10 jours | J1 | 0.75 | 6.68 |                                    |
| 843386 | 41 | 3.32  | TTNN                         | 8mg q 18h    | 2.4    | 3 jours  | J2 | 0.74 | 7.47 |                                    |
| 844119 | 41 | 3.35  | susp. Sepsis                 | 8mg q 18h    | 2.4    | 3 jours  | J2 | 1.09 | 6.22 |                                    |

## RÉFÉRENCES :

- 1) Young TE, Mangum B. antibiotics. Dans: Young TE, mangum B editors. Néofax: A manual of Drugs used in neonatal Care. 20th ed. Raleigh, North Carolina: Acorn Publishing Inc; 2009.p.44-45-46.
- 2) Rao SC, Ahmed M, Hagan R. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicine for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1): CD005091.
- 3) Pacifici GM. Clinical pharmacokinetics of aminoglycosides in the neonate: a review. Eur J Clin Pharmacol. 2009. 65: 419-427
- 4) Begg EJ, Vella-Brincat JW, Robertshawe B. Eight years' experience of an extended-interval dosing protocol for gentamicin in neonates. J Antimicrob Chemother. 2009 63 (3): 1043-1049.
- 5) Gonzalez Santacruz M, Tarazona Fargueta JL, Ferrandis Rodriguez P. Comparacion de dos pautas de dosificacion de gentamicina en el recién nacido. An Pediatr (Barc).2008; 68(6) : 581-588.
- 6) Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ. Therapeutic Drug Monitoring of Aminoglycosides in Neonates. Clin Pharmacokinet. 2009; 48 (2): 71-88.
- 7) Nielsen EI, Sandstrom M, Hartvig Honoré P, Ewald U. Developmental Pharmacokinetics of gentamicin in preterm and term neonates. Clin Pharmacokinet 2009; 48 (4): 253-263.
- 8) Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV. Extended-Interval Aminoglycoside Administration for Children : A meta-analysis. depdiatrics. 2004. 114 (7):11-119.