



SUIVI DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE VANCOMYCINE : POUR QUI? QUAND? COMMENT?

Rédigé par : Stéphanie Rochon, résidente en pharmacie

Révisé par : Lysane Senécal, pharmacienne et Dre Natalie Rivest, microbiologiste-infectiologue

INTRODUCTION

La vancomycine, un antibiotique appartenant à la classe des glycopeptides, possède une activité bactéricide contre les bactéries gram positif tels que les streptocoques et les staphylocoques, incluant le *Staphylococcus aureus* résistant à l'oxacilline (SARO ou SARM) et les *Clostridium*. La vancomycine a également une activité bactériostatique contre les entérocoques, elle est donc utilisée en combinaison avec d'autres agents lors d'infections causées par ces pathogènes. L'utilisation de la vancomycine est indiquée dans les situations suivantes : infection à bactéries gram positif chez les patients allergiques aux β -lactames, infection à SARO, infections avec organismes multi-résistants, antibioprophylaxie chirurgicale chez les patients allergiques aux β -lactames et colite pseudomembraneuse. Il est important de rappeler que la vancomycine par voie orale n'est pas absorbée. Sa seule indication par voie orale est donc le traitement de la colite pseudomembraneuse : en première intention dans la colite sévère, au premier trimestre de la grossesse et durant l'allaitement, et si le métronidazole s'est avéré inefficace.¹⁻² Comme pour les aminosides, le suivi des concentrations plasmatiques maximales et minimales (pics et creux) est actuellement fait lors de la prise de vancomycine intraveineuse. Les objectifs d'un tel suivi sont d'assurer l'efficacité de l'antibiothérapie, d'éviter les effets indésirables et de minimiser les coûts; ces objectifs sont atteints avec le suivi des concentrations plasmatiques des aminosides.³ Par contre, en ce qui concerne la vancomycine, la nécessité du suivi de la concentration plasmatique maximale (pic) devrait être reconsidérée puisqu'une telle procédure ne semble pas être associée à une amélioration de l'efficacité ou à une diminution de la toxicité de la vancomycine. La mesure de la concentration plasmatique minimale (creux) reste dans certaines situations indiquée.

Cet article trace les grandes lignes d'un monitoring optimal de la vancomycine, soit de maximiser l'efficacité tout en voulant éviter une possible toxicité. Ceci se base sur les recommandations très récentes élaborées par l'*Infectious Diseases Society of America (IDSA)* ainsi que l'*American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)*.

SUIVI DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES ET TOXICITÉ

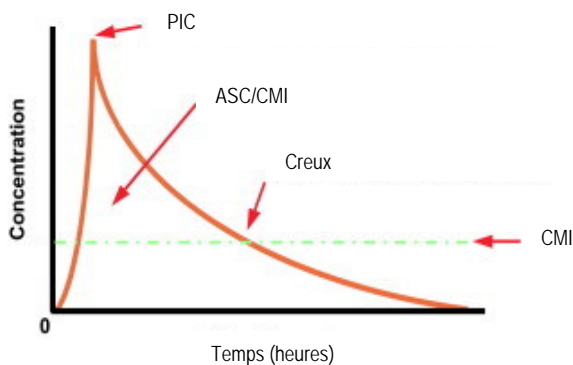
Anciennement, la vancomycine était associée à une toxicité rénale et auditive fréquente, causée en partie par les impuretés présentes dans la formulation.^{4,5} Le suivi des concentrations plasmatiques de la vancomycine était alors devenu une norme afin de minimiser cette toxicité. Toutefois, la toxicité semble plus rare avec la formulation actuelle purifiée.⁵ En fait, l'incidence d'ototoxicité associée à la vancomycine varie de moins de 2 % à 5,5 %. Elle se présente en général sous forme de tinnitus réversible. Elle est rapportée lors d'utilisation d'une haute dose de vancomycine à des concentrations plasmatiques de plus de 80 mg/L, ce qui est largement supérieur aux concentrations maximales atteintes de nos jours (35 à 50 mg/L).⁵⁻⁹ Quant à la néphrotoxicité, elle a été rapportée chez seulement 5 à 7 % des patients recevant de la vancomycine en monothérapie, et s'est avérée réversible à l'arrêt du médicament.^{4,6,10-11} Certains auteurs rapportent une augmentation significative de la néphrotoxicité avec des creux supérieurs à 10 mg/L, d'autres tolèrent des creux jusqu'à 20 mg/L sans rapporter une augmentation d'atteinte rénale.^{2,4,6,8,12} La valeur exacte à laquelle le risque de néphrotoxicité est augmenté reste très controversée. Il faut garder à l'esprit qu'en association avec les aminosides, la vancomycine peut potentialiser la néphrotoxicité associée aux aminosides.^{4,6,11,13-14} Une approche plus conservatrice (creux inférieurs) peut être justifiée lors de l'utilisation d'une telle combinaison, particulièrement lors d'un traitement prolongé. Le pic n'a quant à lui peu de lien avec l'incidence de néphrotoxicité.

En fait, l'atteinte d'un creux inférieur à 15 mg/L est généralement associée à des pics inférieurs à 40 mg/L, une valeur sécuritaire au point de vue de la toxicité.^{4,8,13-14,16-17} En tenant compte de la faible incidence de néphrotoxicité et d'ototoxicité associée à un traitement de vancomycine, il est possible de se questionner sur la pertinence de faire un suivi systématique des concentrations plasmatiques dans le but de prévenir une toxicité.^{3,6} De plus, l'absence d'une relation claire entre la toxicité et les concentrations plasmatiques de vancomycine a favorisé l'abandon du monitoring traditionnel (pics et creux) de la vancomycine par plusieurs cliniciens.^{6,15}

SUIVI DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES ET EFFICACITÉ

Le second objectif poursuivi lors du monitoring des concentrations plasmatiques d'un antibiotique est de s'assurer de son efficacité.³ L'activité de la vancomycine est indépendante de la concentration maximale, elle dépend plutôt du temps passé au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI).^{1,3,10} Il n'y aurait pas de corrélation directe linéaire entre la concentration plasmatique et l'efficacité du traitement, surtout en ce qui concerne la concentration maximale (pic). En conséquence, les pics auraient une utilité limitée comme prédicteur de l'efficacité clinique.^{7,11}

Il est important de savoir que le paramètre pharmacocinétique – aire sous la courbe divisée par la concentration minimale inhibitrice (ASC/CMI) – est la pierre angulaire



pour la réussite du traitement à la vancomycine.

Selon les recommandations de l'IDSA et l'ASHP, lors d'infections à *S. aureus* résistant à la méthicilline, le rapport (ASC/CMI) doit être supérieur à 400. Ce qui signifie que plus la CMI est élevée, plus la dose administrée de vancomycine doit être élevée pour respecter le rapport de 400. Sinon, il y a risque non négligeable d'échec thérapeutique. Donc, lorsque la CMI est ≥ 2 mg/mL alors la dose requise de vancomycine ne peut être atteinte sans risque de provoquer de la toxicité chez le

patient. Selon les nouvelles recommandations, une alternative à la vancomycine doit être envisagée si la CMI du *S. aureus* est ≥ 2 mg/mL. À l'Hôpital de la Cité-de-la-Santé, le résultat de la CMI à la vancomycine pour le *S. aureus* est maintenant disponible sur le rapport d'antibiogramme et ce, pour les spécimens d'hémoculture, des voies respiratoires, d'abcès ou de biopsies, prélevés de façon stérile. Pour le traitement d'infections avec des souches de *S. aureus* dont la CMI est ≥ 2 , l'aide des microbiologistes-infectiologues est alors recommandée.

À la lumière de toutes ces informations, il n'est pas nécessaire de faire le suivi des concentrations plasmatiques maximales et minimales de la vancomycine chez tous les patients de notre centre hospitalier. Le dosage d'un creux peut être dans la plupart des cas suffisant.

QUE DEVRIONS-NOUS FAIRE?

1. Posologie de départ

Il existe deux méthodes pour déterminer la posologie de départ. La première consiste à utiliser un nomogramme basé sur les paramètres pharmacocinétique de la population générale et cela peut s'avérer long et fastidieux. La seconde, utilisée fréquemment en clinique, est de calculer la dose en utilisant le poids réel du patient : 15 à 20 mg/kg.¹ La vancomycine se distribue de manière incomplète dans les tissus adipeux. On peut donc alors, pour les patients obèses (poids actuel > 30 % du poids idéal), utiliser le poids ajusté (PA) selon les formules rapportées au tableau 1.⁵ Il est aussi possible de donner un bolus pour la première dose s'il s'agit d'un patient sérieusement malade à raison d'une dose de 25 à 30 mg/kg. Ainsi l'atteinte d'un niveau de concentration plasmatique adéquat sera plus rapide.²⁶ Par la suite, il faut déterminer l'intervalle en fonction de la clairance de la créatinine (Cl_{cr}) du patient calculée à l'aide de la formule de Cockcroft & Gault utilisant le poids idéal.¹ Les intervalles recommandés en fonction de la clairance de la créatinine sont rapportés au tableau 1.

Certaines populations présentent des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques différents de la population générale, les patients hémodialysés en sont un exemple. L'élimination de la vancomycine est très longue en raison de leur fonction rénale déficiente.

De plus, la clairance de la vancomycine varie en fonction du filtre utilisé lors de la dialyse. En général, des doses de 500 à 1000 mg sont données à toutes les deux dialyses et un prélèvement en pré-dialyse vérifie la concentration plasmatique de la vancomycine. Cette valeur détermine

l'intervalle de la prochaine dose. À l'opposé, en pédiatrie, la clairance de la vancomycine est élevée et des intervalles d'administration plus courts sont utilisés (aux 6 ou 8 heures). Les recommandations présentées dans le présent article ne s'appliquent donc pas à de telles populations.

2. Vitesse d'administration

L'administration intraveineuse de vancomycine peut être associée à l'apparition d'érythème au niveau du cou, du visage et du torse accompagné de prurit et d'hypotension : le « red-man syndrome » ou « red-neck syndrome ». ^{2,6-7,19} Ce phénomène n'est pas une réaction de type allergique, il est plutôt causé par une libération accrue d'histamine lors de la perfusion. Afin de prévenir ce type de réaction, la perfusion IV doit se faire à une vitesse maximale de 1 g par heure, ou même plus lentement. ^{5,19} À l'Hôpital de la Cité-de-la-Santé, nous favorisons une administration en un minimum de 90 minutes afin de prévenir de façon optimale ce type de réaction. Si toutefois la réaction se présente, la perfusion devra alors être ralentie et un traitement de support à base d'antihistaminique pourra être prescrit afin de contrôler les symptômes. Un exemple de traitement est présenté au tableau 2.

3. Concentrations plasmatiques cibles et pourquoi, quand, comment et à qui faire un suivi des concentrations plasmatiques

Selon la pénétration de l'antibiotique au site d'infection et le type d'infection, les concentrations plasmatiques cibles devront être augmentées afin de s'assurer que les concentrations au site d'infection soient adéquates (ex. : pneumonie à SARO). Le tableau 3 résume les données sur les concentrations plasmatiques cibles dans différentes infections. Le suivi des concentrations plasmatiques de la vancomycine n'est pas justifié pour tous les patients. Certains patients jeunes ayant une fonction rénale adéquate et chez qui le traitement de vancomycine est de courte durée ne nécessiteront pas de monitoring. À l'opposé, le suivi des pics et des creux doit être poursuivi pour une population particulièrement à risque de toxicité ou d'inefficacité. Les deux paramètres (creux et pic) sont alors souhaitables pour faire des calculs pharmacocinétiques plus élaborés. Le tableau 4 résume à qui s'adresse les différents types de suivi, fréquences et quelle est la procédure à suivre.

Un point important à retenir est que, lorsqu'il s'agit d'une infection à SARO, le creux minimal lors du dosage pour la concentration sérique de la vancomycine doit être de

10 mg/L, sinon il y a risque d'émergence d'une résistance en cours de traitement. Pour certaines infections (telles que ostéites, pneumonies, endocardites, méningites) un creux minimal de 15 mg/L doit être atteint (réf. tableau 3).

4. Ajustement des doses

Une fois la valeur du creux obtenue, si cette dernière est dans l'intervalle cible, le traitement doit être continué à la même dose. Un prélèvement, pour vérifier le creux, peut être fait à intervalle régulier tant que les concentrations sériques et le patient restent stables. Si le résultat est supérieur ou inférieur à l'intervalle cible, il n'existe aucune référence nous indiquant les modifications à apporter à la posologie. Étant donné que seulement le creux plasmatique est habituellement obtenu, les calculs pharmacocinétiques d'ajustement seront impossibles puisqu'ils nécessitent le pic et le creux. Toutefois, le raisonnement suivant doit être fait : tout d'abord, la dose doit être recalculée avec le poids du patient afin de s'assurer de l'exactitude de celle-ci. Si une variation de la fonction rénale du patient a eu lieu, l'intervalle doit être déterminé avec la nouvelle clairance de la créatinine du patient. Suite à cette démarche, il est possible de modifier à la hausse ou à la baisse l'intervalle ou la dose. Il est préférable de favoriser une administration simple, soit aux 12, 24 ou 48 heures, cela dans le but de faciliter et de régulariser l'horaire d'administration.

L'analyse pharmacocinétique complète (pics et creux) et l'ajustement de la dose selon les paramètres pharmacocinétiques propres au patient (volume de distribution, constante d'élimination) peuvent être nécessaires dans certains cas. Par exemple, chez des patients ne répondant pas au traitement après plusieurs doses, ayant une infection grave, ayant une fonction rénale fortement altérée (< 20 mL/min) ou présentant une pharmacocinétique imprévisible et différentes de la population générale en sont des exemples. Dans ces cas, référez-vous à un pharmacien qui fera une analyse pharmacocinétique complète et suggérera un ajustement approprié de la posologie. Une autre option (selon l'indication et l'état du patient) serait de tenter de donner un autre agent que la vancomycine.

CONCLUSION

En somme, le suivi du pic et du creux des concentrations plasmatiques de vancomycine n'est plus justifié pour tous les patients. Selon la littérature actuelle, les jeunes pa-

tients ayant une fonction rénale normale ne nécessiteraient pas de suivi des concentrations plasmatiques de cet antibiotique, tandis que d'autres bénéficieraient d'un suivi du creux uniquement.^{6,8,12} Le suivi traditionnel des concentrations plasmatiques de la vancomycine (creux et pic) ne doit être fait que dans des cas particuliers où le risque de toxicité ou d'inefficacité est important. Selon la littérature scientifique actuelle, les recommandations résumées dans ce bulletin peuvent être appliquées à la clientèle de l'Hôpital de la Cité-de-la-Santé.

RÉFÉRENCES

- Zelenitsky S. « PK/PD of Aminoglycosides and Vancomycin. » Dans : Thirion DJG. *Snippets for Snappy Antimicrobial Therapy*, 1^{re} Édition. Dorval. Prism 2007; p. 264-268.
- Palmer-Toy DE. « Therapeutic Monitoring of Vancomycin. » *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2000; 124 : 322-323.
- Iwamoto T. Kawaga Y. Kojima M. « Clinical Efficacy of Therapeutic Drug Monitoring in Patients Receiving Vancomycin. » *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2003; 26(6) : 876-879.
- Tobin CM *et al.* « Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring : Is There a Consensus View ? The Results of a UK National External Quality Assessment Scheme (UK NEQAS) for Antibiotic Assays Questionnaire. » *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002; 50 : 713-718.
- Ducharme MP *et al.* « Généralités sur les antibiotiques par voie systémique. Classification, mécanisme d'action, spectre d'activité, prévention de l'iatropathologie. » Dans : *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 2^e Édition. Paris. Masson 2002; p. 875-893.
- Hammett-Stabler C. Johns T. Laboratory « Guidelines for Monitoring of Antimicrobial Drugs. » *Clinical Chemistry* 1998; 44(5) : 1129-1140.
- Rybak MJ. Aeschlimann JR. « Laboratory Tests to Direct Antimicrobial Pharmacotherapy. » Dans : Dipro JT. *et al. Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach*, 5^e éd. USA McGraw-Hill 2002; p. 1797-1815.
- James CW, Gurk-Turner C. *Recommendations for Monitoring Serum Vancomycin Concentrations* 2001; 14 : 189-190.
- Murray BE. Nannini EC. « Glycopeptides (Vancomycin and Teicoplanin), Streptogramins (Quinupristin-Dalfopristin), and Lipopeptides (Daptomycin). » Dans : Mandell GL. *et al. Principles and Practice of Infectious Diseases* 6^e Édition. Philadelphia. Elsevier 2005; p. 417-433.
- MacGowan AP. « Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Therapeutic Drug Monitoring of Glycopeptides. » *Therapeutic Drug Monitoring* 1998; 20(5).
- Rybak MJ. « The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. » *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42 : s35-9.
- MacKichan JJ. « Interpretation of Serum Drug Concentrations. » Dans : *Basic Skills in Interpreting Laboratory Data* 3^e Édition. American Society of Health-System Pharmacists. Bethesda Maryland. 2004; p. 117-182.
- Hidayat LK. « High-Dose Vancomycin Therapy for Methicillin-Resistant staphylococcus aureus Infections. » *Archives of Internal Medicine* 2006; 166 : 2138-2144.
- Koleff MH. « Limitations of Vancomycin in the Management of Resistant Staphylococcal Infections. » *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45 : s191-5.
- Black D. « Special Report : Recommendations for Vancomycin Serum Concentration Monitoring in Adult. » *Drug Therapy Topics* 2005; 34(12) : 55-60.
- Mohr JF. Murray BE. « Point : Vancomycin Is Not Obsolete for the Treatment of Infection Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. » *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44 : 1536-42.
- Deresinski S. « Couterpoint : Vancomycin and *Staphylococcus aureus*-An Antibiotic Enter Obsolescence. » *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44 : 1543-8.
- Tan WH. *et al.* « Dose Regimen for Vancomycin not Needing Serum Peak Levels? » *Archive of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition* 2002; 87 : F214-F216.
- Lundstrom TS. Sobel JD. « Antibiotics for Gram-Positive Bacterial Infections : Vancomycin, Quinupristin-Dalfopristin, Lizenolid, and Daptomycin. » *Infectious Disease Clinics of North America* 2004; 18 : 651-668.
- Baddour LM. *et al.* « Infective Endocarditis. Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. A Statement for Healthcare Professionals. » *Circulation* 2005; 111 : e394-e433.
- Gilbert, DN. *et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 37^e Édition. Sperryville. Antimicrobial Therapy Inc. 2007; p. 88.
- Bergman SJ. *et al.* « Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Aspects of Antibiotic Use in High-Risk Populations. » *Infectious Disease Clinics of North America* 2007; 21 : 821-846.
- Dell'Aquila AM. *et al.* « Serum Levels of Vancomycin Should Be Monitored in Burn Patients. » *Burns* 2004; 30 : 386-387.
- Regroupement des pharmaciens en infectiologie de l'APES. *Pharmacocinétique et pharmacodynamie : la vancomycine révisitée*, novembre 2003.
- Middleton RK. Beringer PM. « Anaphylaxis and Drug Allergies. » Dans : Koda-Kimble MA. *et al. Applied Therapeutics, The Clinical use of Drugs* 8^e Édition. Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins 2005; p. 4-1 – 4-25.
- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J *et al.* « Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients : A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacist. » *Am J Health-Syst Pharm.* 2009. 66 (1) : 82-98.

TABLEAU 1. DÉTERMINATION DE LA POSOLOGIE¹

Dose :

- 15 à 20 mg/kg de poids réel (arrondir aux 250 mg près)
- Un bolus en première dose de 25-30 mg/kg possible si infection très sévère
- Si le poids actuel > 30 % du poids idéal, utiliser le poids ajusté

$$\begin{aligned} \text{♀ Poids idéal (kg)} &= 45,5 + 0,9 [\text{taille (cm)} - 152,4] \quad \text{ou} \quad 45,5 + 2,3 (\text{taille (po)} - 60 \text{ po}) \\ \text{♂ Poids idéal (kg)} &= 50,0 + 0,9 [\text{taille (cm)} - 152,4] \quad \text{ou} \quad 50,0 + 2,3 (\text{taille (po)} - 60 \text{ po}) \\ \text{Poids ajusté (kg)} &= \text{poids idéal (kg)} + 0,4 [\text{poids actuel (kg)} - \text{poids idéal (kg)}] \end{aligned}$$

Clairance de la créatinine (fonction rénale) :

Formule Cockcroft-Gault :

$$\text{Cl}_{\text{cr}} (\text{mL/min}) = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids idéal (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})} \quad (\text{x } 0,85 \text{ si } \text{♀}) \times 60 \text{ sec.}$$

| INTERVALLE | |
|------------------------------|----------------------------|
| Cl _{cr} (mL/min) | Intervalles (heures) |
| > 50 | 12 |
| 30-50 | 24 |
| 10-30* | 48 |
| < 10* | Selon dosage (q 4-7 jours) |

* Dans ce cas-ci, administrer la 1^{re} dose, faire des prélèvements (creux) avant la dose subséquente et demander à un pharmacien d'évaluer les résultats de dosages et d'ajuster selon les valeurs. L'état d'équilibre n'est pas atteint, mais cela permet une **approximation** de la vitesse d'élimination de la vancomycine.

TABLEAU 2. TRAITEMENT DU « RED-MAN SYNDROME »^{9,25}

- Ralentir la vitesse de perfusion, administrer en 2 heures
- Diphenhydramine 50 mg IV

Lors des doses subséquentes, une dose prophylactique de diphenhydramine 50 mg PO peut être donnée 45 à 60 min avant la perfusion.

TABLEAU 3 : CONCENTRATIONS PLASMATIQUES CIBLES SELON LE LIEU D'INFECTION ET LE PATHOGENE

| Lieu de l'infection ou pathogène impliqué | Concentrations plasmatiques visées ^{1,5} CREUX (mg/L) |
|---|---|
| Infection à SARO ^a telles que : <ul style="list-style-type: none"> ▪ ostéomyélite ▪ pneumonie ▪ bactériémie ▪ endocardite ▪ SNC (méningite) | 15-20 ^{13-14,16-17,24,26} |
| Autres infections à SARO ^a | ≥ 10 ^{24,26} |
| Infections à autres bactéries ^b | 5-10 ⁹ |

^a SARO avec CMI (pour vancomycine) ≥ 2 mg/L : traitement alternatif à envisager et consultation avec un microbiologiste-infectiologue est recommandé

^b Dosage à évaluer selon la bactérie en cause, la CMI à la vanco et la réponse clinique

TABLEAU 4 : CRITÈRES POUR LE SUIVI DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES

| SUIVI DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES NON NÉCESSAIRE |
|--|
| Adultes ayant une fonction rénale normale et durée de traitement < 5 jours ²⁶ |
| Traitement PO (car absorption orale négligeable) |
| SUIVI DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES RECOMMANDÉ |
| Durée de traitement prévue > 7 jours |
| Fonction rénale diminuée (< 50 mL/min) ou variable ^{6,8,12,15,21} |
| Hémodialyse ^{8,15,21} |
| Prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou ototoxiques (aminoglycosides, furosémide, amphotéricine B, cyclosporine, etc.) ^{8,12} |
| Patients avec volume de distribution ou clairance de la vancomycine altérés : brûlé, obèse, soins intensifs, utilisateurs de drogues IV, femmes enceintes, pédiatrie, néoplasie ^{6,8,12,18,22-23} |
| Infections particulières telles que : infections à SARO, pneumonie, ostéomyélite, endocardite, méningite |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le creux doit être prélevé dans les 30 minutes précédents la dose.^{5-6,12,26} ▪ Les prélèvements doivent être faits une fois l'état d'équilibre atteint, soit avant la 4^e dose. ▪ La mesure du creux peut être répétée après chaque changement de dose (pré 4^e dose post changement) ou aussi souvent que désiré (variation de la clairance de la créatinine, réponse thérapeutique inadéquate, etc.).^{1,6,26} ▪ Si le patient est stable, le suivi du creux, une créatinine sérique ainsi qu'une FSC doivent être faits chaque semaine.^{1,6,15} |