



Guide de prescription et de suivi de la vancomycine chez la clientèle adulte CISSS de Chaudière-Appalaches

Guide élaboré avec l'approbation du comité d'antibiogouvernance du CISSS de Chaudière-Appalaches

Par Alexandra Covrig, pharmacienne Hôtel-Dieu de Lévis

Réviseurs :

Diane Bolduc, pharmacienne Hôpital de Saint-Georges

Sylvie Croteau, pharmacienne Hôpital de Thetford-Mines

Andrée-Anne Després, pharmacienne Hôpital de Montmagny

Dr Jeannot Dumaresq, microbiologiste infectiologue, président du comité d'antibiogouvernance

Micheline Vigneault, pharmacienne Hôpital de Thetford-Mines

Mise à jour : 28 mars 2022

Table des matières

ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS	1
1. GÉNÉRALITÉS	2
1.1. Concentration minimale inhibitrice	2
1.2. Méthodes pour calculer le ratio ASC_{24}/CMI	2
2. PRESCRIRE LA VANCOMYCINE	3
2.1. Dose de charge	3
2.2. Doses de maintien initiales	3
3. SUIVI DES DOSAGES ET AJUSTEMENTS SUBSÉQUENTS	5
3.1. Algorithme décisionnel quant à la cible pharmacodynamique	5
3.2. Moment du dosage selon les caractéristiques de l'utilisateur	5
3.3. Ajustement de dose en fonction de l' ASC_{24}/CMI et utilisation du logiciel ClinCalc	6
3.4. Ajustements de dose lorsque la cible pharmacodynamique indiquée est le creux	9
4. POPULATIONS PARTICULIÈRES	10
4.2. Obésité	10
4.3. Usagers sous suppléance rénale	10
4.3.1. Hémodialyse	10
4.3.2. Thérapie de remplacement rénal continue	10
5. SPECTRE, ADMINISTRATION ET PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	11
6. EFFETS INDÉSIRABLES	13
7. BIBLIOGRAPHIE	14
ANNEXE A : Équations pour calculer les paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine	15

ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS

ASC₂₄ : aire sous la courbe sur une période de 24h

ATIVAD : antibiothérapie intraveineuse à domicile

Clcr : clairance à créatinine calculée avec la formule de Cockcroft et Gault :

- $\text{Clcr (mL/min)} = \frac{[(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}]}{49 \times \text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})} \times 60$ (x 0,85 pour les femmes)
- Utiliser le poids de dosage si l'utilisateur a un IMC supérieur ou égale à 30

CMI : concentration minimale inhibitrice

Creux : dosage effectué immédiatement avant l'administration d'une dose

IMC : indice de masse corporelle

Infection légère : infection de la peau et des tissus mous sans bactériémie, infection urinaire sans bactériémie

Infection sévère : bactériémie, endocardite, ostéite sans bactériémie, pneumonie, infection du SNC ou traitement empirique en cas de sepsis sévère

IRA : insuffisance rénale aiguë

IRC : insuffisance rénale chronique

HD : hémodialyse intermittente

Logiciel utilisant la méthode Bayésienne : prédit l'ASC en fonction de bases de données populationnelles. Il utilise un algorithme qui calcule les probabilités de diverses causes hypothétiques à partir de l'observation d'événements connus (théorème de Bayes)

Méthode pharmacocinétique : emploi de formules de pharmacocinétique de premier ordre pour calculer l'ASC

Obésité : indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 30

Pic : dosage effectué 1h après la fin de la perfusion

Poids de dosage (kg) = poids idéal + [0,4 X (poids actuel – poids idéal)]

Poids idéal (kg) :

- Homme - poids idéal (kg) = 50 + [0,9 X (taille (cm) – 152,4)]
- Femme - poids idéal (kg) = 45,5 + [0,9 X (taille (cm) – 152,4)]

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

TRRC : thérapie de remplacement rénale continue

Vd : volume de distribution (peut être calculé ou estimé à l'aide de logiciels pharmacocinétiques ou en utilisant les équations à l'Annexe A)

1. GÉNÉRALITÉS

Les données les plus récentes montrent que l'efficacité de la vancomycine corrèle avec un ratio aire sous la courbe durant 24 heures sur la concentration minimale inhibitrice (ASC_{24}/CMI). Plus précisément un ratio ASC_{24}/CMI inférieur à 400 serait associé à davantage de résistance bactérienne et un ratio ASC_{24}/CMI supérieur à 600 est associé à davantage de néphrotoxicité. Les données montrent également une mauvaise corrélation entre le creux et l'ASC. On rapporte aussi moins de néphrotoxicité avec une cible d' ASC_{24}/CMI entre 400 et 600 comparativement à un creux de 15 à 20. Les lignes directrices américaines¹ de 2020 sur le suivi de la vancomycine chez les usagers ayant une infection sévère à SARM recommandent désormais comme cible un **ratio ASC_{24}/CMI entre 400 et 600**. Le comité d'antibiogouvernance suggère cette cible même si le pathogène ciblé n'est pas le SARM, puisqu'elle permet de diminuer la néphrotoxicité à la vancomycine. Cette conduite est basée sur quelques études rétrospectives et est conforme à la conduite d'autres milieux québécois.

Il demeure quelques **exceptions** où la cible pharmacodynamique est le creux (voir la section 3.1 au besoin) :

- Couverture empirique du pneumocoque lors de méningite bactérienne (aucune donnée avec ASC_{24}/CMI);
- Hémodialyse intermittente, dialyse péritonéale, instabilité hémodynamique, insuffisance rénale aiguë, oligurie (calcul de l'ASC impossible).

1.1. Concentration minimale inhibitrice

La CMI des *Staphylococcus aureus* est disponible après 48 à 72h sur le rapport d'hémoculture ou de culture de liquides stériles, de bronchoscopies ou de biopsies. La méthode de référence pour le calcul de la CMI est par microdilution en bouillon (fait au Laboratoire de Santé Publique du Québec). Dans le CISSS-CA la CMI est déterminée par l'automate Vitek 2 ou par epsilométrie (bandelettes Etest). Ces méthodes peuvent surestimer le résultat. Aux États-Unis, 90% des isolats de SARM avaient une CMI de 1. Par conséquent, la **CMI utilisée empirique dans le calcul du ratio ASC_{24}/CMI doit être égale à 1**. Voir la section 3.3 pour les ajustements à faire en présence d'une CMI différente de 1.

Les CMI des autres pathogènes n'est pas affichée sur les rapports d'antibiogramme. Tant que le pathogène est sensible à la vancomycine, la valeur de la CMI utilisée pour le calcul du ratio ASC_{24}/CMI doit toujours être de 1.

1.2. Méthodes pour calculer le ratio ASC_{24}/CMI

Les lignes directrices recommandent que le ratio ASC_{24}/CMI soit calculé avec un logiciel Bayésien, si disponible. Ce type de logiciel se base sur des statistiques probabilistes pour prédire l'ASC d'un usager en fonction de ses caractéristiques. Un seul prélèvement (soit le creux) serait suffisant lors de l'utilisation d'un tel logiciel, mais l'usage de deux prélèvements rend le calcul plus précis. En l'absence d'un logiciel Bayésien, un logiciel validé utilisant des équations de pharmacocinétique de premier ordre peut être utilisé. Dans ce cas, deux prélèvements sont nécessaires (pic et creux).

Le **calculateur ClinCalc** est disponible gratuitement sur internet (<https://clincalc.com/Vancomycin/>) et il inclut un algorithme Bayésien basé sur différentes populations. Son utilisation est suggérée. Alternativement, le logiciel VancoPK peut être utilisé (<https://www.vancopk.com>).

Deux centres Québécois ont comparé les valeurs des rapports ASC_{24}/CMI obtenues avec le logiciel VancoPK avec celles d'un logiciel Bayésien. Les différences observées entre les deux méthodes n'étaient pas jugées cliniquement significatives. Le calculateur du Sanford serait également une alternative.

¹ Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists

2. PRESCRIRE LA VANCOMYCINE

2.1. Dose de charge

Recommandée pour tous les usagers ayant une infection sévère ou qui sont dans un état critique ou chez les usagers sous thérapie de remplacement rénal en continu. Une dose de charge peut être envisagée également chez des usagers traités pour une infection non sévère (voir les définitions à la page 1 au besoin).

Population	Dose de charge ^a
Générale	25 à 30 mg/kg
Obésité (IMC supérieur à 30)	20 à 25 mg/kg
Insuffisance rénale non dialysé	20 à 25 mg/kg
Hémodialyse intermittente ^{b,c}	Administrée après la fin de la dialyse : 25 mg/kg
	Administrée pendant la dialyse : 35 mg/kg
Thérapie de remplacement rénal en continu ^d	20 à 25 mg/kg

a. Dose calculée avec le poids réel jusqu'à un maximum de 3g;

b. Dose recommandée avec utilisation de membranes haute perméabilité;

c. Si la condition de l'usager est critique, ne pas attendre la fin de la dialyse pour administrer la dose de charge;

d. TRRC avec débit d'ultrafiltration de 20 à 25 mL/kg/h.

La dose de charge permet d'atteindre les concentrations plasmatiques désirées plus rapidement, mais n'accélère pas l'atteinte de l'état d'équilibre.

2.2. Doses de maintien initiales

L'utilisation d'un logiciel pharmacocinétique permettrait de réduire le risque de néphrotoxicité et d'atteindre plus rapidement des cibles thérapeutiques, comparativement aux doses empiriques. Dans l'impossibilité d'en utiliser un, voici les doses qui peuvent être utilisées. Dans le doute, contactez un pharmacien.

Doses de maintien empiriques suggérées ^a	
Population générale (Clcr supérieure à 90 mL/min et IMC inférieur à 30)	15 à 20 mg/kg q8-12h
Obésité (IMC supérieur ou égal à 30)	Utiliser un logiciel pharmacocinétique pour calculer la dose ^b Alternative : 15 mg/kg (en poids réel) q8-12h (la dose quotidienne devrait être inférieure à 4,5g/24h)
Hémodialyse intermittente ^c	Une dose administrée après la fin de la dialyse : 10 mg/kg, puis selon dosage du creux avant la prochaine dialyse
	Une dose administrée pendant la dialyse : 10 à 15 mg/kg, puis selon dosage du creux avant la prochaine dialyse
Thérapie de remplacement rénal en continu	7,5 à 10mg/kg IV q12h

a. Dose calculée avec le poids réel. Arrondir au 250mg près. Dose maximale de 2g;

b. L'utilisation d'un logiciel pharmacocinétique permet d'utiliser des doses plus faibles, diminuer la néphrotoxicité et atteindre la cible d'ASC₂₄/CMI plus rapidement chez cette clientèle;

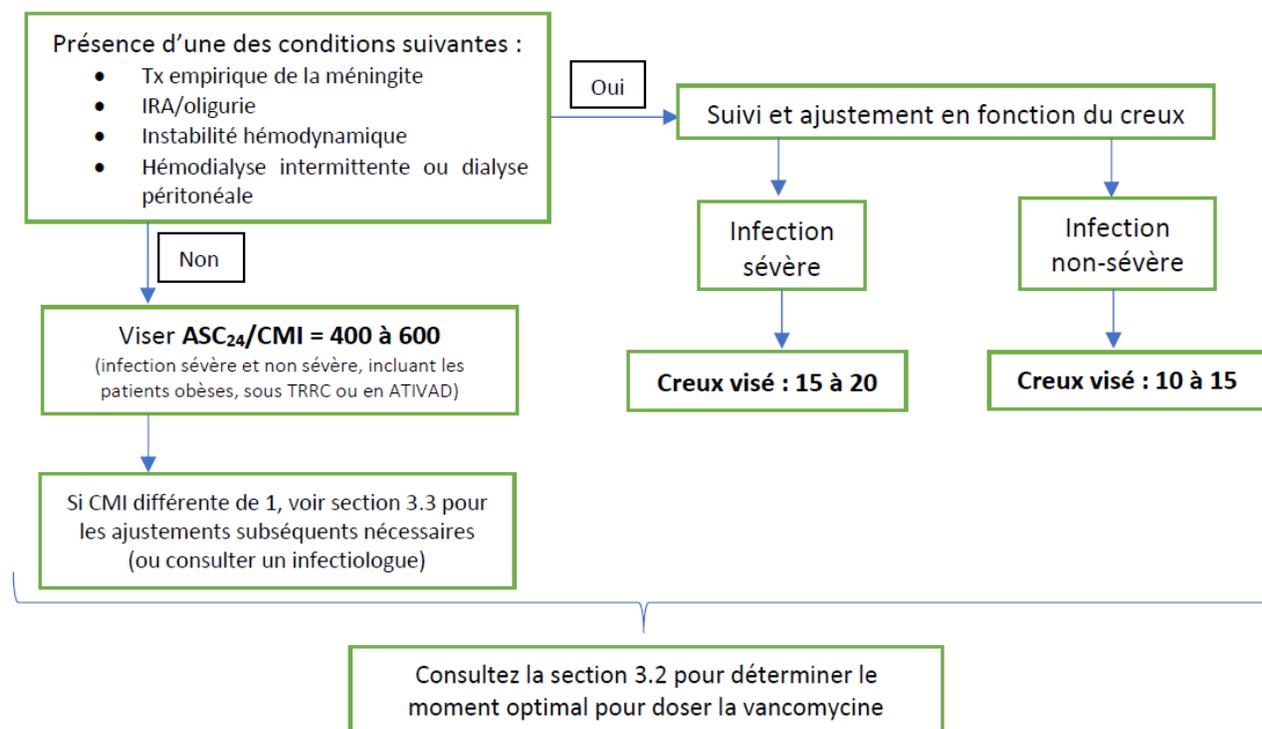
c. Envisager de majorer la dose d'environ 25 % pour assurer des concentrations suffisantes lors de la période de 3 jours entre les dialyses (ex : du vendredi au lundi).

Plusieurs références existent pour les doses de maintien en insuffisance rénale. L'usage d'un logiciel pharmacocinétique devrait être privilégié. Dans l'impossibilité d'en utiliser un, voici des doses empiriques qui peuvent être envisagées. Ces doses peuvent être ajustées selon le jugement clinique, en fonction de l'état de l'usager et de l'évolution de son état hémodynamique.

Doses de maintien selon la fonction rénale				
ClCr (Cockcroft-Gault)*	Poids réel (kg)			
	Inférieur à 60 kg	60 à 80 kg	81 à 100 kg	Supérieur à 100kg
Supérieure à 90 mL/min	750 mg q8h	1 000 mg q8h	1 250 mg q8h	1 500 mg q8h
50 à 90 mL/min	750 mg q12h	1 000 mg q12h	1 250 mg q12h	1 500 mg q12h
15 à 49 mL/min	750 mg q24h	1 000 mg q24h	1 250 mg q24h	1 500 mg q24h
Inférieure à 15 mL/min	<i>Demander l'avis d'un(e) pharmacien(ne) pour cette clientèle.</i> <ul style="list-style-type: none"> - Si dose de charge reçue, faire un dosage de vancomycine 24 h après la dose de charge (sans redonner d'autres doses de vancomycine). <ul style="list-style-type: none"> o Si résultat supérieur à 20 mg/L, refaire un dosage 12 heures plus tard; o Si résultat inférieur à 20 mg/L, donner une dose de 15mg/kg, puis refaire un dosage 24 h plus tard. - Si dose de charge non reçue, administrer une dose de 15mg/kg et faire un dosage dans 24 h. Voir la section 3.4 ou 3.5 pour les ajustements subséquents. 			
<p>*Pour les usagers ayant un IMC supérieur ou égal à 30, la ClCr doit être calculée avec le poids de dosage.</p> <p>*Pour les usagers de très faible poids ou très âgés, comparer la ClCr obtenue par la formule Cockcroft-Gault avec celle du DFGe ajusté à la surface corporelle. Utiliser l'une ou l'autre selon le jugement clinique.</p>				

3. SUIVI DES DOSAGES ET AJUSTEMENTS SUBSÉQUENTS

3.1. Algorithme décisionnel quant à la cible pharmacodynamique



Les dosages de vancomycine doivent être prélevés à l'équilibre, soit après 5 à 7 temps de demi-vie. Ils doivent être **recontrôlés** après le même intervalle **après un changement de dose** ou en présence de **fluctuation de la créatinine**.

Deux prélèvements sont nécessaires pour le calcul de l'ASC de façon précise. Toutefois, celle-ci peut être *estimée* à partir d'un seul prélèvement (creux). L'estimation de l'ASC à partir d'un creux est raisonnable en présence d'infection non sévère ou lorsqu'on a atteint la stabilité dans les doses de vancomycine et que l'usager évolue bien cliniquement.

3.2. Moment du dosage selon les caractéristiques de l'usager

Caractéristiques de l'usager		Moment du dosage
Stabilité hémodynamique	Posologie q8h ou q12h	Pic après la 3 ^e dose et creux avant la 4 ^e dose Si impossible à coordonner, un creux et un pic sur la 4 ^e dose seront acceptés.
	Obésité	Pic après la 2 ^e dose et creux avant la 3 ^e dose (dosage non à l'équilibre*) (si impossible, faire un creux et un pic sur la 3 ^e dose)
	TRRC	
	Statut hypermétabolique (fibrose kystique, grands brûlés)	Un pic après la 4 ^e dose et un creux avant la 5 ^e dose devront être refaits (dosage à l'équilibre) (si impossible, faire un creux et un pic sur la 5 ^e dose)
	Posologie q24h	
	Grossesse	
Prise concomitante d'agents néphrotoxiques		
Insuffisance rénale aiguë ou instabilité hémodynamique		Dosage unique 24 h après la première dose (soit après la dose de charge ou après une dose de 15 mg/kg si dose de charge non donnée)
Hémodialyse		Dosage unique avant le début de la prochaine dialyse

*Le dosage non à l'équilibre est recommandé afin de détecter précocement des dosages supratherapeutiques.

3.3. Ajustement de dose en fonction de l'ASC₂₄/CMI et utilisation du logiciel ClinCalc

1. Demander **2 dosages** de la vancomycine à l'équilibre (voir tableau 3.2 au besoin)
 - a. S'assurer de préciser la date et l'heure souhaitée pour chaque prélèvement;
 - b. Si infection non sévère ou usager stable qui évolue bien, un seul dosage (creux) est adéquat.
2. Après avoir obtenu les dosages, accéder au calculateur de ClinCalc : <https://clincalc.com/Vancomycin/>
3. Saisir les données de l'usager. Attention aux unités de mesure inscrites;

Patient Parameters

Body weight:	<input type="text" value="75"/>	<input checked="" type="radio"/> kg <input type="radio"/> lbs
Height:	<input type="text" value="179"/>	<input type="radio"/> in <input checked="" type="radio"/> cm
Gender:	<input type="radio"/> Male <input checked="" type="radio"/> Female	
Patient is critically ill [?]	<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Yes	

4. Le *Bayesian modeling population estimates* est coché d'emblée pour le calcul de la clairance et du volume de distribution. Si le message suivant est affiché : *Bayesian modeling did not demonstrate a good fit for the patient data*, choisir un des deux autres modèles (les modèles de Bauer et Matzke sont deux modèles pharmacocinétiques validés dans la littérature et donnent des résultats similaires).

Pharmacokinetic Modeling

Clearance method: [?]	<input checked="" type="checkbox"/> Bayesian modeling population estimates Bauer ($CL_{\text{vanco}} = 0.695 \cdot CrCl + 0.05$) Matzke ($CL_{\text{vanco}} = 0.689 \cdot CrCl + 3.66$)
Volume of distribution (Vd): [?]	
Recommend loading dose: [?]	<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Yes

*Le logiciel peut également être utilisé pour déterminer la dose de départ. Si vous voulez qu'une dose de charge soit suggérée, cliquer sur Yes à la troisième question ci-dessus.

5. Inscire les autres informations de l'usager (attention aux unités de la créatinine) :

Renal Function

Renal function:	<input type="text" value="Not receiving dialysis (no renal replacement therapy)"/>
Creatinine:	<input type="text" value="130"/> $\mu\text{mol/L}$
Age:	<input type="text" value="67"/> years

6. À cette section, cliquer sur **Yes** à la première question et choisir **3 or more (steady state)** à la 2^e question. Dans le cas où on fait un dosage précoce sur la troisième dose, choisir quand-même cette option et considérer que l'équilibre n'est pas atteint lors de l'analyse du résultat. Inscrire ensuite les dosages obtenus, puis cliquer sur *Calculate*:

Vancomycin Drug Levels

Drug levels available:

Doses of vancomycin given to patient: 3 or more (steady state)

Most Recent Dose: 1000 mg every 12 hours infused over 1 hour(s)

Time Dose Started: 2020/11/20 01:00

Drug Levels	Date/Time	Level
	2020/11/20 03:00	33,5 mcg/mL
	2020/11/20 13:00	17,5 mcg/mL <input type="checkbox"/> No second level

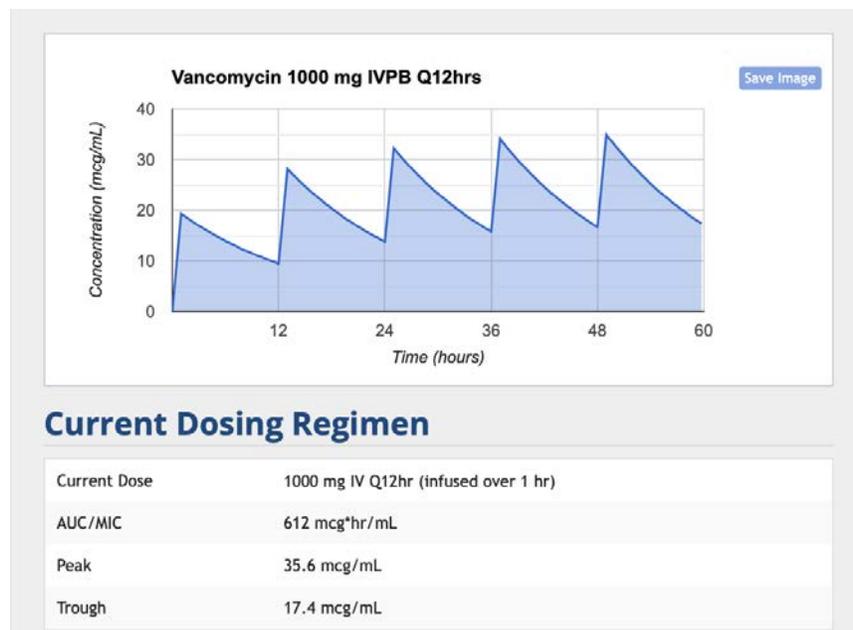
Note: No vancomycin should have been given between the two levels

Time from dose to 1st level: 1 hours between end of infusion and level #1

Time from 1st level to 2nd level: 10 hours between level #1 and level #2

NB : même si chronologiquement le creux a été prélevé avant le pic (i.e. prélèvement creux avant la dose, administration de la dose, puis prélèvement du pic), dans le logiciel on doit ajuster les heures pour simuler un creux fait après le pic. (i.e. administration de la dose, prélèvement du pic 1h post fin de la perfusion et prélèvement du creux).

7. L'ASC₂₄/CMI calculé est affiché dans la section *Current Dosing Regimen* (NB : le logiciel utilise empiriquement une CMI = 1)



Dans l'exemple ci-dessus, l'ASC₂₄/CMI est supratherapeutique. Une diminution de la dose doit être envisagée.

8. Si la cible n'est pas atteinte, consulter la section *Compare Dosing Options* pour choisir un régime adéquat. Il est également possible de faire des simulations dans la section *Dosing Schedule*.

Compare Dosing Options

Dose	Frequency	AUC/MIC	Peak	Trough	
Q8hr					
750 mg (10mg/kg)	Q8hr	689	35.7	22.6	Select
1000 mg (13mg/kg)	Q8hr	920	47.6	30.2	Select
Q12hr					
750 mg (10mg/kg)	Q12hr	460	26.7	13.1	Select
1000 mg (13mg/kg)	Q12hr	612	35.6	17.4	
1250 mg (17mg/kg)	Q12hr	766	44.5	21.8	Select
1500 mg (20mg/kg)	Q12hr	920	52.6	26.6	Select
Q24hr					
1250 mg (17mg/kg)	Q24hr	382	30.5	6.8	Select
1500 mg (20mg/kg)	Q24hr	458	36	8.3	Select
1750 mg (23mg/kg)	Q24hr	536	41.4	9.9	Select

Infusion durations: 750-1250 mg: 1 hrs, 1500 mg: 1.5 hrs, 1750 mg: 2 hrs
Doses with AUC/MIC within goal of 400 to 600 mcg*hr/mL denoted in green

Dosing Schedule

Dose (10.7 mg/kg): mg

Frequency: hrs

Infusion Time: hr(s)

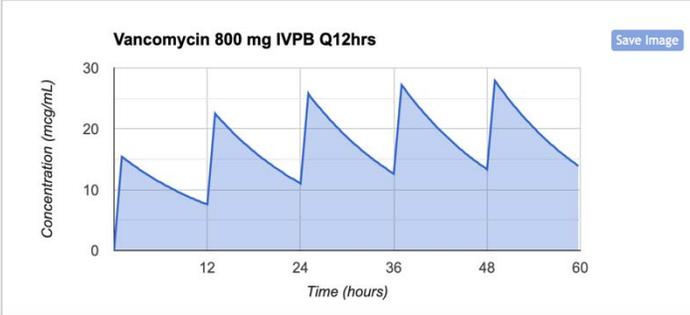
Recalculate

Predicted PK

AUC/MIC: 490 mcg*hr/mL
(goal 400 to 600 mcg*hr/mL)

Peak: 28.5 mcg/mL

Trough: 13.9 mcg/mL



The graph shows the concentration of Vancomycin (mg/mL) over time (hours) for a dosing regimen of 800 mg IVPB Q12hrs. The concentration peaks at approximately 28.5 mg/mL and troughs at approximately 13.9 mg/mL. The AUC/MIC is 490 mcg*hr/mL, which is below the goal range of 400 to 600 mcg*hr/mL.

Dans l'exemple ci-dessus, une dose de 750mg IV q12h serait appropriée.

9. Si la cible est atteinte, mais que :
- Le creux est supérieur à 18 : il faut choisir une option avec un creux plus bas qui permet d'avoir un ratio ASC_{24}/CMI prédit entre 400 et 600;
 - Le creux est inférieur à 10 : à conserver la même dose;
10. Surveiller la CMI dans l'antibiogramme si le pathogène traité est un *S. aureus*.
- Ne pas diminuer la dose si la CMI est inférieure à 1;
 - Si la CMI est supérieure à 1, consulter l'infectiologue de garde pour déterminer si la CMI peut être surestimée ou si un changement de molécule est indiqué.

3.4. Ajustements de dose lorsque la cible pharmacodynamique indiquée est le creux

Cette section s'applique aux usagers dont la cible pharmacodynamique est le creux, tel que déterminé par le tableau ou l'algorithme à la section 3.1.

Creux visé	Infections
15 à 20 mg/L	Bactériémie, endocardite, ostéite, infection de prothèse articulaire, pneumonie, infection du système nerveux central (SNC), usager neutropénique.
10 à 15 mg/L	Infection de la peau et des tissus mous <u>sans</u> bactériémie, infection urinaire <u>sans</u> bactériémie

Dans certaines études, un creux inférieur à 10 mg/L était associé à un risque accru de résistance à la vancomycine.

Comment interpréter le dosage de la vancomycine

- Vérifier la date et l'heure du prélèvement
- Vérifier l'heure d'administration de la dernière dose, ainsi que des doses précédentes
- Est-ce que le prélèvement a été fait à l'état d'équilibre ?
- Vérifier la fonction rénale de l'usager (stable vs variable, tendance)

Dosage inférieur à la valeur cible désirée	Dosage supérieur à la valeur cible désirée
<ul style="list-style-type: none"> • Considérer une augmentation de la dose (qui va engendrer une augmentation du creux) <p>Et/ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • Envisager une réduction de l'intervalle posologique (p. ex : passer de q12h à q8h) si le creux est très inférieur à la valeur cible 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuer la dose (souvent suffisant si le creux est supérieur de seulement 5 mg/L ou moins par rapport au creux visé) <p>Et/ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allonger l'intervalle posologique (p. ex : passer de q8h à q12h), surtout si le creux est supérieur de plus 5 mg/L par rapport au creux visé. <ul style="list-style-type: none"> ○ Envisager de retarder la prochaine dose pour permettre l'élimination de la vancomycine. ○ Il peut être nécessaire de suspendre la vancomycine et de répéter un dosage 12 à 24 heures plus tard. <p>*S'assurer que le creux supratherapeutique n'est pas secondaire à une augmentation de la créatinine/IRA secondaire à la vancomycine</p>
Creux à reconstrôler après 5 à 7 temps de demi-vie (se référer au tableau 3.2)	

4. POPULATIONS PARTICULIÈRES

4.2. Obésité

Chez les usagers obèses, le volume de distribution (Vd) n'augmente pas de façon proportionnelle avec le poids. Le **poids réel** est toutefois recommandé dans le calcul des doses (voir sections 2.1 et 2.2);

- Une dose de charge ajustée doit être utilisée (voir section 2.1);
- Les doses doivent être plafonnées. Il faut respecter les doses maximales: maximum 3g pour la dose de charge et 2g pour la dose de maintien.

La relation non linéaire entre le Vd et le poids de l'utilisateur, ainsi que l'utilisation de doses plus élevées peuvent expliquer l'augmentation de néphrotoxicité chez cette population:

- Risque trois fois plus élevé lorsque l'IMC est supérieur à 40 kg/m²;
- Un dosage avant l'atteinte de l'état d'équilibre (ex : sur la 3e dose) est recommandé afin de détecter précocement des dosages supratherapeutiques;

4.3. Usagers sous suppléance rénale

Environ 30 à 40% de la vancomycine est éliminée par le circuit d'hémodialyse ou de thérapie de remplacement rénal en continu lors d'utilisation de membranes à haute perméabilité.

Le poids réel doit être utilisé pour calculer des doses (voir section 2.1 et 2.2), même si l'utilisateur est en surcharge, puisque la vancomycine est un antibiotique hydrosoluble.

4.3.1. Hémodialyse

Chez les usagers sous hémodialyse intermittente, le dosage doit toujours être effectué avant le début de l'hémodialyse. Un dosage dans les deux heures suivant la fin de l'hémodialyse n'est pas fiable, car il y a présence de redistribution de la vancomycine des tissus vers le sang. Le suivi du creux doit être effectué chez les usagers hémodialisés. Selon les lignes directrices, un creux entre 15 à 20 en pré-hémodialyse permettrait l'atteinte d'un ratio ASC₂₄/CMI entre 400 et 600. Le suivi du creux doit être fait au moins une fois par semaine lorsque l'utilisateur est stable (voir section 3).

Si on ne désire pas administrer la vancomycine après la fin de l'hémodialyse (ex : usager en état critique) des doses plus élevées peuvent être administrées durant l'hémodialyse (voir section 2.1 et 2.2).

Chez les usagers dialysés trois fois par semaine, une dose environ 25% plus élevée pour couvrir la période de 3 jours entre les dialyses (ex: du vendredi au lundi) peut être envisagée.

4.3.2. Thérapie de remplacement rénal continue

La clairance de la vancomycine chez les usagers sous thérapie de remplacement rénal continue (TRRC) est relativement constante si la TRRC n'est pas interrompue ou si le filtre ne coagule pas. Chez ces usagers, un suivi du ratio ASC₂₄/CMI doit être fait (voir section 2).

5. SPECTRE, ADMINISTRATION ET PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES

Spectre d'activité	Majorité des bactéries à gram positif Incluant la majorité des <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline (SARM)	
Mécanisme d'action	Inhibe la synthèse de la paroi cellulaire; La vancomycine est temps (surtout) et concentration-dépendant. Son efficacité dépend de l'exposition de l'usager à la vancomycine, soit du ratio d'aire sous la courbe sur la concentration minimale inhibitrice (ASC ₂₄ /CMI).	
Administration	Perfusion intermittente à 1g/heure, soit : <ul style="list-style-type: none"> • 1 000 mg ou moins = 60 minutes • 1 001 – 1 500 mg = 90 minutes • 1 501-2 000 mg = 120 minutes • 2 001-2 500 mg = 150 minutes • 2 501- 3 000 mg = 180 minutes Réduire le débit à 10 mg/min si une réaction de type <i>red man syndrome</i> survient (syndrome de l'homme rouge). Voir section 6 pour plus d'informations.	
Pharmacocinétique	Absorption	<i>Per os</i> : nulle (sauf en présence d'inflammation importante de la paroi digestive)
	Distribution	Temps de demi-vie (T _{1/2}) <ul style="list-style-type: none"> • Si fonction rénale normale : 4 à 6 heures • Si fonction rénale altérée : augmenté (variable selon fonction rénale) Volume de distribution (Vd) = 0,4 à 1 L/kg <ul style="list-style-type: none"> • Grande variabilité interindividuelle Variations du Vd (modifient la pharmacocinétique) : <ul style="list-style-type: none"> • Surcharge, insuffisance cardiaque congestive sévère, ascite, 3^e espace • Grossesse/post-partum • Déshydratation • Usagers instables hémodynamiquement • Grands brûlés (> 20% de la surface corporelle) • État de dénutrition (hypoalbuminémie) • Obésité • Fibrose kystique Liaison aux protéines : 30-50 % (faible risque d'interactions médicamenteuses) Distribution dans les tissus (antibiotique hydrophile) : <ul style="list-style-type: none"> • Bonne distribution dans liquide péricardique, valves cardiaques, liquides synovial et pleural, bile, ascite, urine • Faible distribution dans le système nerveux central (sauf lors d'inflammation de la BHE), os, oeil, prostate, poumon (distribution modérée) NB : Le diabète réduit la diffusion de l'antibiotique dans les tissus.
	Métabolisme	Aucun métabolisme hépatique
	Élimination	Principalement par filtration glomérulaire sous forme inchangée 80 à 90% excrété en 24 h pour un usager avec une fonction rénale normale

		<p>Attention aux usagers ayant une fonction rénale altérée</p> <ul style="list-style-type: none">● Élimination rénale diminuée :<ul style="list-style-type: none">○ Insuffisance rénale chronique○ Insuffisance rénale aiguë○ Personnes âgées● Élimination rénale augmentée :<ul style="list-style-type: none">○ Obésité○ Grands brûlés○ Âge inférieur à 40 ans <p>Suppléance rénale :</p> <ul style="list-style-type: none">● Environ 30 à 40% de la vancomycine est éliminée par le circuit d'hémodialyse lorsqu'une membrane à haute perméabilité est utilisée. Ce taux varie selon le type de suppléance rénale ou de membrane (filtre) utilisés.● Se référer au pharmacien, à l'infectiologue ou au néphrologue lorsque l'utilisation de la vancomycine est désirée chez un usager sous suppléance rénale ou lorsque l'élimination de la vancomycine est requise via la suppléance rénale (intoxication).
--	--	--

6. EFFETS INDÉSIRABLES

<p>Néphrotoxicité</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Définition de la néphrotoxicité associée à la vancomycine : <ul style="list-style-type: none"> ○ Augmentation de la créatinine de 26 µmol/L sur une période de 48 heures. ● Incidence : 5 à 15 % en monothérapie; ● Survient habituellement 4 à 17 jours après l'initiation; ● Stress oxydatif dans le tubule proximal; <ul style="list-style-type: none"> ○ Peut être irréversible, surtout chez les usagers très malades; ○ Peut diminuer le taux de survie à long terme, augmenter la mortalité et la durée d'hospitalisation ● Néphrite interstitielle également décrite mais plus rare (peut survenir dans le contexte du syndrome DRESS); ● Facteurs de risque : <ul style="list-style-type: none"> ○ Utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques (ex. : aminosides); ○ Utilisation concomitante de pipéracilline-tazobactam (augmentation du risque d'IRA de trois à quatre fois); ○ Creux supérieur à 18 ou ASC supérieur ou égal à 600; ○ Doses quotidiennes supérieures à 4g; ○ Traitement prolongé; ○ Dysfonction rénale préexistante; ○ Maladie grave (ex. : sepsis sévère).
<p>Ototoxicité</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Incidence : inconnue ● Majorité des cas rapportés lorsque combinée à d'autres médicaments ototoxiques chez des insuffisants rénaux (surtout aminosides) ● Aucun suivi d'audition n'est nécessaire <ul style="list-style-type: none"> ○ Sauf si tableau clinique le requiert
<p>Syndrome de l'homme rouge (<i>red man syndrome</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Incidence : 5 à 10%, survient surtout lors de perfusion trop rapide ● Présentation : <ul style="list-style-type: none"> ○ Rougissement et prurit/chaleur au niveau du visage, du cou et du torse avec ou sans rash maculopapulaire, hypotension possible; ○ Causé par un relargage d'histamine lié à la vitesse d'administration trop rapide du médicament (supérieur à 500 mg en moins de 30 minutes); ○ Survient généralement durant les 10 premières minutes de la perfusion; ○ Rarement, peut survenir plus tard pendant ou après la perfusion; ○ Se résorbe souvent dans les 20 minutes suivant l'arrêt de la perfusion, mais peut parfois persister quelques heures. ● En présence de <i>red man syndrome</i> : <ul style="list-style-type: none"> ○ Cesser la perfusion, attendre que la réaction disparaisse (donner des médicaments selon les symptômes éprouvés par l'utilisateur); ○ La perfusion peut être reprise à 50 % du débit d'origine; ○ Une diminution du débit à 10 mg/min peut réduire l'incidence de la réaction.
<p>Effets hématologiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Neutropénie : <ul style="list-style-type: none"> ○ Incidence : moins de 2% ○ Survient une semaine à un mois après le début du traitement ○ Reliée à une dose cumulative de 25 g et plus ○ Réversible à l'arrêt de la vancomycine ● Thrombocytopénie très rare. ● FSC recommandée une fois par semaine

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Adane ED, Herald M, Koura F. Pharmacokinetics of vancomycin in extremely obese patients with suspected or confirmed *Staphylococcus aureus* infections. *Pharmacotherapy*. 2015 Feb;35(2):127-39. PMID [25644478](#).
2. Aljefri DM, Avedissian SN, Rhodes NJ, Postelnick MJ, Nguyen K, Scheetz MH. Vancomycin Area Under the Curve and Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2019;69(11):1881-7.
3. Alosaimy S, Murray KP, Zasowski EJ, Morrisette T, Lagnf AM, Lodise TP, Rybak MJ. Vancomycin Area Under the Curve to Predict Timely Clinical Response in the Treatment of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Complicated Skin and Soft Tissue Infections. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 27:ciaa1039.
4. Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54(8):621-5.
5. Brown J, Brown K, Forrest A. Vancomycin AUC24/MIC ratio in patients with complicated bacteremia and infective endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its association with attributable mortality during hospitalization. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(2):634-8.
6. Buelga DS, del Mar Fernandez de Gatta M, Herrera EV, et al. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Dec;49(12):4934-41. PMID [16304155](#).
7. Diaz R, Afreixo V, Ramalheira E, Rodrigues C, Gago B. Evaluation of vancomycin MIC creep in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections-a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(2):97-104.
8. Diekema DJ, Pfaller MA, Shortridge D, Zervos M, Jones RN. Twenty-Year Trends in Antimicrobial Susceptibilities Among *Staphylococcus aureus* From the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(Suppl 1):S47-S53.
9. Finch NA, Zasowski EJ, Murray KP, Mynatt RP, Zhao JJ, Yost R, Pogue JM, Rybak MJ. A Quasi-Experiment To Study the Impact of Vancomycin Area under the Concentration-Time Curve-Guided Dosing on Vancomycin-Associated Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Nov 22;61(12):e01293-17.
10. He N, Su S, Yan Y, Liu W, Zhai S. The Benefit of Individualized Vancomycin Dosing Via Pharmacokinetic Tools: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2020 Apr;54(4):331-343.
11. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV, et al. Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(4):1654-63.
12. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis*. 2011;52(8):975-81.
13. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49(4):507-14.
14. Lodise TP, Rosenkranz SL, Finnemeyer M, Evans S, Sims M, Zervos MJ, et al. The Emperor's New Clothes: PROspective Observational Evaluation of the Association Between Initial Vancomycin Exposure and Failure Rates Among ADult HospitalizEd Patients With Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (PROVIDE). *Clin Infect Dis*. 2020;70(8):1536-45.
15. Masich AM, Kalaria SN, Gonzales JP, et al. Vancomycin Pharmacokinetics in Obese Patients with Sepsis or Septic Shock. *Pharmacotherapy*. 2020 Mar;40(3):211-220. PMID [31957057](#).
16. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):925-42.
17. Neely MN, Kato L, Youn G, Kraler L, Bayard D, van Guilder M, et al. Prospective Trial on the Use of Trough Concentration versus Area under the Curve To Determine Therapeutic Vancomycin Dosing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(2).
18. Neely MN, Youn G, Jones B, Jelliffe RW, Drusano GL, Rodvold KA, et al. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):309-16.
19. Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;77:50-7.
20. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, et al. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jun;55(6):2704-9. PMID [21402850](#).
21. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society by America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm* 2020; 77: 835-64.
22. Song KH, Kim HB, Kim HS, Lee MJ, Jung Y, Kim G, et al. Impact of area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration ratio on vancomycin treatment outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(6):689-95.
23. Suzuki Y, Kawasaki K, Sato Y, Tokimatsu I, Itoh H, Hiramatsu K, et al. Is peak concentration needed in therapeutic drug monitoring of vancomycin? A pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chemotherapy*. 2012;58(4):308-12.
24. Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(2):734-44.
25. Zasowski EJ, Murray KP, Trinh TD, Finch NA, Pogue JM, Mynatt RP, et al. Identification of Vancomycin Exposure-Toxicity Thresholds in Hospitalized Patients Receiving Intravenous Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(1).
26. Zelenitsky S, Rubinstein E, Ariano R, Iacovides H, Dodek P, Mirzanejad Y, et al. Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(3):255-60.

ANNEXE A : Équations pour calculer les paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine

ASC₂₄ = exposition totale à la vanco sur une période de 24h

$$ASC_{24} (mg \times h/L) = \frac{\text{dose quotidienne totale (mg)}}{Cl_{\text{vanco}}}$$

Estimation Cl_{vanco}

- Cl_{vanco} (mL/min) = (Cl_{cr} (mL/min) x 0,689) + 3,66
- Faire conversion mL/min → L/h pour l'intégrer dans la formule ASC₂₄

Calcul Cl_{vanco}

- Cl_{vanco} (mL/min) = Ke x Vd

Étape 1 : trouver le Ke :

$$C = C_0 e^{-Ke \cdot t}$$

- C = creux mesuré, C₀ = pic mesuré
- Ke = constante élimination
- t = temps entre les deux prélèvements

$$\text{Donc, } Ke = \frac{\ln(C \div C_0)}{t}$$

Étape 2 : calculer le temps de demi-vie :

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{Ke}$$

Étape 3 : trouver le C_{max} extrapolée :

$$C_{max} = \frac{C}{e^{-Ke \cdot t}}$$

- C = pic mesuré
- t = temps entre la fin de la perfusion et le prélèvement du pic = 1h

Étape 4 : calculer le Vd :

$$Vd = \frac{Ko(1 - e^{-Ke \cdot t})}{Ke (C_{max} - C_{min} \times e^{-Ke \cdot t})}$$

- Ko = vitesse de perfusion (mg/h)
- t = durée de perfusion
- C_{max} = C_{max} extrapolée

- C_{min} = creux

Ou :

$$Vd = \frac{\text{Dose}}{\Delta C}$$

- Équation utile pour estimer le Vd après avoir administré une seule dose, chez usagers avec long temps de demi-vie