

Administration des aminosides (gentamicine et tobramycine) au CEMTL

Michel Savoie, pharmacien

Coordonnateur du programme d'antibiogouvernance du CEMTL

Méthode d'administration chez l'adulte

- HMR: dose de maintien si fonction rénale normale
 - 5 à 7 mg/kg de genta ou tobra IV die si Clcr selon Cockcroft-Gault > 80 mL/min/1,73m²
 - Infection avec bactérie(s) dont le Gram est négatif
 - Usager de moins de 65 ans
 - Utiliser le poids de dosage (PD) lorsque le poids réel (PR) $> 130\%$ poids idéal (PI) – Annexe I
- Consulter le guide d'ajustement en insuffisance rénale de HMR (version 2017) pour les posologies empiriques
 - Section Intranet/ PRAG/ Documents/ Antimicrobiens.
- Voir le document sur l'administration uniquotidienne des aminosides
 - Intranet/ Pharmacie/ Documentation/ Guides thérapeutiques .../ Aminosides.

Ajustements posologiques de la gentamicine et la tobramycine selon la fonction rénale.
(administration uniguotidienne modifiée)

Clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault (CG)		Posologie
(mL/s/1,73m ²)	(mL/min/1,73m ²)	mg/kg q 24h
> 1,67	>100	5 à 7
1,50	90	5
1,33	80	5
1,17	70	4
1,00	60	4
0,83	50	3,5
0,67	40	2,5
0,50	30	2,5
< 0,50	< 30	2,5 x 1 puis selon pharmacocinétique



Viser les cibles
uniguotidiennes



Viser les cibles
conventionnelles

Autre tableau d'ajustements possibles

Clcr (CG) (mL/min/1,73m ²)	> 80	50-80	40-50	30-40	< 30
Poids (kg)	Posologie aux 24 heures				Ajustement selon les résultats des dosages pharmacocinétiques Posologies variables (ex. : 36,48,72 h)
	5mg/kg	4mg/kg	3mg/kg	2mg/kg	
50-54	250	200	140	100	
55-59	300	200	160	120	
60-64	300	250	180	120	
65-69	350	250	200	140	
70-74	350	300	200	140	
75-79	400	300	200	160	
80-84	400	300	250	160	
85-89	450	350	250	180	
90-94	450	350	300	180	
95-99	500	400	300	200	
100	500	400	300	200	

Ajustement de doses par palliers de 20 mg, de 80 à 200 mg, puis par palliers de 50 mg, de 200 à 500 mg.

Exclusions

- Infections chez la femme enceinte (voir protocole fièvre en travail)
- Neutropénie fébrile lorsque la tobramycine est utilisée seule
- Infection en pédiatrie et en néonatalogie (voir protocoles associés)
- Synergie lors d'infection à bactéries Gram POS (voir guide d'administration en IR – version 2017)
- Usagers hémodialysés ou sous dialyse péritonéale (consulter le pharmacien en HD ou PRAG)

Cibles pour la gentamicine et la tobramycine (infections dues à des germes dont le Gram est négatif).

- Nomenclature reliée à la méthode d'administration = conventionnelle, unique et par intervalles prolongés.
- La valeur du **creux** < 2 mg/L pour la méthode traditionnelle ou conventionnelle et dans l'EID sont les cibles les plus souvent retrouvées dans la littérature. À HMR, on vise généralement entre **0,5 et 1 mg/L**.
- La méthode « unique » = 5 à 7 mg/kg/dose IV DIE chez l'adulte. Dans le nomogramme de Hartford, par exemple, l'ajustement se fait aux 36h, 48h selon la fonction rénale. Le nomogramme HMR de l'ajustement des aminosides lorsque la dose est inférieure à 5 mg/kg/dose n'est plus considérée comme étant de l'unique.
- Toujours interpréter les résultats obtenus en fonction de la clinique et votre jugement clinique.

Prélèvements	Conventionnelle ou Doses multiples (mg/L)	Uniquotidienne chez l'adulte (mg/L)	Intervalles prolongés (EID) chez le NN (mg/L)
Creux ($C_{p_{min}}$) <i>(toxicité avec creux élevés et durée tx prolongée)</i>	0,5 à 1,5 (< 2,0)	< 0,5 (0) (inférieur CMI)	0,5 à 1,0 (< 2,0)
Pic ($C_{p_{max}}$) <i>(efficacité = viser 8 à 10 x la CMI de la bactérie)</i>	5 à 8 Seuil inférieur (ex.: IVU) Seuil supérieur (ex.: pneumonie)	12 à 20	5 à 12 (8 à 12)

EID = extended-interval dosing / IVU = infection des voies urinaires / NN = nouveau-né

Michel Savoie, 2019

ANNEXE I

Conseils pratiques concernant le calcul de la clairance de la créatinine

Plusieurs formules permettent d'estimer le DFG ou la clairance de la créatinine (Clcr) d'un patient adulte. Les membres du RPEI sont d'avis que les formules de Cockcroft et Gault et de CKD-EPI peuvent être utilisées dans le respect des précisions suivantes :

Pour la formule de Cockcroft et Gault (Clcr) :

$$\text{Clcr (mL/min)} = \frac{[(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}]}{72 \times \text{créatinine sérique (\mu\text{mol/L})}} \times 60 \text{ (x 0,85 pour les femmes)}$$

- ▶ Utiliser le poids réel (PR) si le patient a un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 30;
- ▶ Utiliser le poids ajusté ou le poids de dosage (PD) si le patient a un IMC supérieur ou égal à 30.
 - PD = PI (poids idéal) + 0,4 (PR-PI)
 - PI (femme) = 45,5 kg + 0,91 (taille en cm - 152)
 - PI (homme) = 50 kg + 0,91 (taille en cm - 152)

Pour la formule de CKD-EPI :

- ▶ Ajuster le résultat selon la surface corporelle réelle du patient.

ANNEXE II

Nomogramme Sarubbi et Hull modifié - Administration traditionnelle

AJUSTEMENT POSOLOGIQUE DE LA GENTAMICINE ET DE LA TOBRAMYCINE SELON LA FONCTION RÉNALE (Pour la clientèle qui ne reçoit pas la méthode univoque, voir exclusion ci-dessous.)					
Clcr (mL/s)	Demi-vie (h)	8 h	12 h	16 h	24 h
1,5	3,1	84%			
1,3	3,4	80%	91%		
1,2	3,9	-	88%		
1,0	4,5	-	84%		
0,83	5,3	-	79%	100%	
0,67	6,5	-	72%	-	100%
0,50	8,4	-	-	-	86%
0,42	9,9	-	-	-	81%
0,33	11,9	-	-		Zone grise
0,28	13,6	-	-		q 32-36-48-72 h
0,25	15,1	-	-		ou post-HD
0,17	20,4	-	-		ou selon pharmacocinétique

N.B.
Tableau adapté et modifié de Sarubbi et Hull. Il nous permet de choisir une posologie approximative en attendant l'évaluation des résultats de dosages par la pharmacocinétique. Dans ce nomogramme, on suppose un Vd normal (0,25-0,30 L/kg). Choisir la dose de maintien en **pourcentage de la dose d'attaque** et l'intervalle posologique selon la clairance de la créatinine. La dose d'attaque est de 2,5 mg/kg/dose.

Dosages
Cpmax varient selon le type d'infection (ex.: infection urinaire basse:4-5mg/l et pneumonie ad 8 mg/l)
Cpmin entre 0,5 et 1,5 mg/l (<2mg/l)
Néphrotox. ototox reliées aux durées de traitement prolongées, Cpmin élevées, associations avec autres RX néphro et ototox ...