

## Étude pharmacocinétique sur l'administration de la gentamicine chez les nouveau-nés à terme et pré-terme : le développement et la validation d'un nomogramme

*Hala Yazbeck, Christina Russo, Mona Mourad, Sylvie Carle, Claudine Laurier, Louis Chartier,  
Yves Rousseau, Keith Barrington*

### Résumé :

**Objectif :** Les principaux objectifs de cette étude étaient de développer un nomogramme pour l'administration de la gentamicine aux nouveau-nés hospitalisés aux soins intensifs néonataux de l'Hôpital Royal Victoria et d'en évaluer l'impact sur l'obtention des concentrations sériques thérapeutiques.

**Méthodologie :** La première partie de l'étude (phase I) consistait à élaborer un nomogramme de dosage de la gentamicine, basé sur des paramètres pharmacocinétiques obtenus lors d'une revue rétrospective des dossiers des nouveau-nés hospitalisés à l'Hôpital Royal Victoria. La deuxième partie (phase II) comparait les concentrations sériques obtenues avant et après l'implantation de notre nomogramme.

**Résultats :** Un nombre de 125 dossiers-patients ont été revus dans la phase I, et 25 patients ont été inclus dans la phase II. À la suite de l'élaboration du nomogramme, une faible corrélation ( $r^2 = 0,38$ ) a été observée entre l'âge gestationnel et la dose optimale de gentamicine à administrer. Dans la phase II, les patients du groupe post-nomogramme étaient 4,1 fois plus susceptibles (IC 95 % [1,6-10,7]) d'avoir des pics et des creux thérapeutiques, 3,3 fois plus susceptibles (IC 95 % [1,0-10,6]) d'avoir seulement des pics thérapeutiques et 2,2 fois plus susceptibles (IC 95 % [0,7-6,5]) d'avoir uniquement des creux thérapeutiques.

**Conclusion :** Le nomogramme proposé dans cette étude a permis l'obtention plus fréquente de concentrations sériques thérapeutiques, comparativement au nomogramme de dosage utilisé précédemment aux soins intensifs néonataux de l'Hôpital Royal Victoria.

**Mots clés :** gentamicine, dosage, nomogramme, pharmacocinétique, nouveau-né, concentration sérique.

### Introduction

Les infections nosocomiales chez les nouveau-nés prématurés représentent une cause importante de mortalité, soit environ 33 %. La gentamicine demeure un antibiotique de choix dans le traitement empirique d'infections graves à bactéries gram négatif, telles que la septicémie,

l'entérocolite nécrosante et la pneumonie<sup>2</sup>. La combinaison de gentamicine et d'ampicilline assure une synergie d'action contre les pathogènes les plus souvent rencontrés chez les nouveau-nés, comme le *Streptocoque du groupe B*, le *Klebsiella pneumoniae* et plusieurs espèces d'entérocoques<sup>2,3</sup>. Le suivi des concentrations sériques (CS) de gentamicine est nécessaire afin d'en maximiser l'efficacité et d'éviter une toxicité rénale ou auditive<sup>2</sup>.

La gentamicine suit un modèle pharmacocinétique à un compartiment et est éliminée par voie rénale par filtration glomérulaire. Chez les nouveau-nés, son volume de distribution (Vd) varie entre 0,4-0,6 L/kg, et son temps de demi-vie se situe entre 3 et 11,5 heures, lorsque les bébés sont âgés de moins d'une semaine<sup>4</sup>. Cet aminoside pourrait donc être administré jusqu'à trois fois par jour chez les nouveau-nés. Cependant, une nouvelle tendance émerge, découlant d'études pharmacodynamiques chez la population adulte, avec l'administration quotidienne unique de

---

**Hala Yazbeck, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital général de Montréal du Centre universitaire de santé McGill.**

**Christina Russo, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital général de Montréal du Centre universitaire de santé McGill.**

**Mona Mourad, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital général de Montréal du Centre universitaire de santé McGill.**

**Sylvie Carle, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne et adjointe au chef, Soins pharmaceutiques du Centre universitaire de santé McGill.**

**Claudine Laurier, Ph. D., est professeure titulaire à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.**

**Louis Chartier, B. Pharm., M. Sc., est pharmacien à l'Hôpital Royal Victoria du Centre universitaire de santé McGill.**

**Yves Rousseau, B. Pharm., M. Sc., est pharmacien à l'Hôpital Royal Victoria du Centre universitaire de santé McGill.**

**Keith Barrington, est médecin et directeur de la division de néonatalogie de l'Hôpital Royal Victoria du Centre universitaire de santé McGill.**

gentamicine. En effet, chez la population adulte traitée avec la gentamicine, un antibiotique dépendant de la concentration, une forte corrélation entre les concentrations maximales (pics) et la réponse au traitement a été observée<sup>5</sup>. Aussi, l'atteinte de pics supérieurs à 5 mg/L dans les premières 24 heures de traitement a été associée à une diminution de la mortalité et à une amélioration dans le taux de réponse dans les cas de sepsis, de pneumonie, d'infection du tissu mou et d'infection urinaire<sup>3</sup>. Un effet dose réponse a été observé dans le ratio pic sur une concentration minimale inhibitrice.

La justification d'utiliser un intervalle posologique plus prolongé, permettant aux CS d'atteindre des niveaux minimaux plus petits, est basée sur les concepts d'effet post-antibiotique et de résistance adaptative ainsi que sur un souci d'innocuité, étant donné que des concentrations minimales (creux) élevées (> 2 mg/L) sont associées à la néphrotoxicité et à l'ototoxicité<sup>7</sup>. L'effet bactéricide des aminosides est d'abord exercé par une liaison ionique à la membrane bactérienne, suivie d'un transport actif du médicament à l'intérieur de la cellule. La résistance adaptative aux aminosides se développe en présence de concentrations élevées de médicament qui engendrerait un « down-regulation » de ces mécanismes de liaison membranaire et de transport du médicament. Au fur et à mesure que les concentrations d'aminosides diminuent, ce phénomène de résistance adaptative semble être renversé et les bactéries qui étaient devenues résistantes redeviennent sensibles<sup>3</sup>. Les aminosides exercent également un effet post-antibiotique, maintenant une efficacité pour une période de temps où les CS sont inférieures à la concentration minimale inhibitrice du pathogène<sup>6</sup>.

Même s'il y a plusieurs études publiées concernant l'administration de gentamicine chez les nouveau-nés, aucun consensus n'existe quant à la dose à administrer pour obtenir des CS thérapeutiques, surtout dans la population des nouveau-nés prématurés dont l'âge gestationnel est de moins de 29 semaines. De plus, un nomogramme pour l'administration de la gentamicine avait été proposé à l'Hôpital pour enfants de Montréal (HEM), hôpital faisant partie du Centre universitaire de santé McGill. Compte tenu du fait que les profils cliniques des nouveau-nés admis aux soins intensifs néonataux (SIN) de ces deux hôpitaux étaient différents et dans le but d'harmoniser la pratique, il était donc pertinent de déterminer la dose de gentamicine basée sur l'âge gestationnel et le poids du nouveau-né et de vérifier si l'implantation d'un tel nomogramme pouvait améliorer les chances d'atteindre des CS adéquates.

## Méthodologie

Les objectifs de cette étude étaient de développer un nomogramme d'administration de la gentamicine chez les nouveau-nés hospitalisés aux SIN de l'HRV et d'en évaluer l'impact sur l'atteinte de CS thérapeutiques. Cette étude, divisée en deux phases, s'est déroulée de juin 2002 à mai 2003.

La phase I se voulait une revue rétrospective des dossiers des nouveau-nés hospitalisés entre le 1<sup>er</sup> juin 2000 et le 31 mai 2002 et ayant reçu de la gentamicine, afin de collecter des données pharmacocinétiques sur la population ciblée. Les paramètres pharmacocinétiques ont été utilisés par la suite pour le calcul des doses et des intervalles posologiques optimaux de la gentamicine à administrer selon l'âge gestationnel. Le nomogramme a été développé selon ces données. La phase II représentait une étude pré-post avec un groupe contrôle historique, représenté par les patients de la phase I. L'intervention étudiée de manière prospective a mené à l'implantation du nouveau nomogramme d'administration de gentamicine aux SIN de l'HRV.

La population cible regroupe les nouveau-nés pré-terme et à terme, ayant moins de sept jours de vie, admis aux SIN de l'HRV et ayant reçu de la gentamicine pour une infection bactérienne prouvée ou suspectée. Dans la phase I, les patients inclus étaient hospitalisés entre le 1<sup>er</sup> juin 2000 et le 31 mai 2002, et les valeurs de leurs CS étaient disponibles. Les critères d'exclusion étaient l'administration concomitante d'indométhacine avant la mesure des CS, un score APGAR de trois ou moins et l'anurie.

Pour le groupe prospectif, les patients inclus étaient hospitalisés entre le 15 février 2003 et le 26 mai 2003. Les mêmes critères d'exclusion et d'inclusion de la phase I ont été utilisés pour la sélection des patients. La taille de l'échantillon requis a été estimée selon la supposition que 50 % des patients avaient des CS au cours de l'intervalle thérapeutique dans le groupe pré- et qu'une amélioration de 20 % ou plus de ce taux serait cliniquement significative. Ainsi, pour une erreur de type 1 de 5 % ( $\alpha = 0,05$ ) et une puissance de 80 %, 152 patients dans le groupe pré- et 76 patients dans le groupe post- auraient été nécessaires afin qu'une différence cliniquement significative soit démontrée.

Les variables utilisées dans l'étude étaient la dose optimale, l'âge gestationnel (AG) et les paramètres pharmacocinétiques suivants : volume de distribution (Vd) et constante d'élimination (ke). Ces paramètres ont été calculés à partir de la première CS de gentamicine obtenue autour de la troisième dose ou plus tard. Le volume de distribution à l'état d'équilibre a été estimé à partir des pics et des creux mesurés par la formule suivante :

$$Vd_{ss} = K_0 (1 - e^{-ke \cdot \text{durée de la perfusion}}) / ke (C_{max} - C_{min} \times e^{ke \cdot \text{durée de la perfusion}}),$$

où la constante d'élimination  $ke = -[\ln(C_{min}) - \ln(C_{max})] / t$ ,  
*t* = différence entre les temps de prélèvements du *C<sub>min</sub>* et du *C<sub>max</sub>*

$$K_0 = \text{dose administrée (mg)} / \text{durée de la perfusion (h)}$$

La *C<sub>max</sub>* était définie comme la concentration maximale immédiatement après la fin de la perfusion de gentamicine et a été extrapolée à partir du niveau du pic prélevé à l'état d'équilibre 30 minutes après la fin de l'administration de gentamicine. La *C<sub>min</sub>* correspondait à la concen-

tration sérique minimale immédiatement avant la prochaine dose de gentamicine et a été extrapolée à partir de la concentration mesurée au creux 30 minutes avant l'administration de la prochaine dose de gentamicine.

La dose optimale pour chaque patient était définie comme la dose estimée requise pour atteindre les CS thérapeutiques. Lors de l'étude, les CS visées étaient de 6-12 mg/L pour la Cmax et de 0,5-1,5 mg/L pour la Cmin, et ce, pour tous les groupes d'âge gestationnel. Afin de faciliter le calcul de la dose optimale, une Cmax de 7 mg/L pour nouveau-nés < 31 semaines et une Cmax de 10 mg/L pour ceux de 31 semaines et plus ont été choisies comme valeur à atteindre. Une Cmax plus petite a été choisie pour les nouveau-nés plus jeunes afin d'éviter un risque accru de toxicité étant donné leur clairance rénale de gentamicine plus faible. La dose optimale a été calculée en isolant Ko de la formule suivante :

$$C_{max} = K_0 (1 - e^{-k_e \cdot \text{durée de la perfusion}}) / (k_e \times Vd_{ss} (1 - e^{-k_e (T - \text{durée de la perfusion})}))$$

Une dose et un intervalle posologique optimaux pour chaque patient de la phase I ont ainsi pu être calculés. Les nouveau-nés ont été stratifiés selon leur âge gestationnel en semaines. Une dose optimale médiane estimée pour chaque strate d'âge, arrondie au 0,5 mg/kg le plus près, a été celle recommandée dans le nomogramme.

Lorsque les doses optimales calculées pour deux strates ou plus étaient similaires, les sujets concernés étaient regroupés dans un sous-groupe unique. Lorsque le nombre d'individus dans une strate était trop faible pour donner des résultats généralisables, la dose à administrer aux patients de ce sous-groupe était décidée par consensus clinique.

Les intervalles posologiques sélectionnés ont été dérivés des intervalles les plus fréquemment utilisés pour obtenir des CS thérapeutiques selon les calculs précédents, et ils ont été comparés aux nomogrammes publiés dans la littérature (Tableau I).

**Tableau I :** Nomogrammes de dosage de la gentamicine utilisés à l'HRV avant et pendant l'étude

	Dose (mg/kg)	Intervalle de dosage (h)
Nomogramme avant l'étude		
< 25 semaines d'AG	2,5	48
25 semaines d'AG	2,5	36
26-31 semaines d'AG	2,5	24
≥ 32 semaines d'AG	2,5	18
Nomogramme pendant l'étude		
22-25 semaines d'AG	3,5*	48
26-30 semaines d'AG	3,5	36
31-36 semaines d'AG	5	36
≥ 37 semaines d'AG	5	24

AG = âge gestationnel

\* Dose non validée durant l'étude puisque aucun patient dans ce groupe d'âge gestationnel

## Phase II

À la suite de l'approbation du nomogramme par le comité de pharmacologie de l'hôpital, de la formation du personnel infirmier et de l'autorisation par les médecins traitants de participer à l'étude, le nomogramme est devenu le standard de pratique pour la prescription et l'administration de la gentamicine dans l'unité des SIN de l'HRV. Le protocole a également été soumis au comité éthique. Par contre, comme ce nomogramme est devenu le standard de pratique et qu'aucun procédé invasif ni prélèvement sanguin additionnel n'étaient nécessaires, le consentement du patient n'a pas été exigé.

L'efficacité du nomogramme a été mesurée par le prélèvement des dosages sériques, à l'état d'équilibre, de la gentamicine. Pour les nouveau-nés recevant la gentamicine aux 24 heures, le dosage sérique à l'état d'équilibre correspondait aux prélèvements autour de la troisième dose. Pour les nouveau-nés recevant des doses à intervalle de 36 ou 48 heures, l'état d'équilibre a été considéré comme étant atteint à la deuxième dose.

## Analyse statistique

La comparabilité des groupes pré- et post-nomogramme a été déterminée selon les variables sociodémographiques et cliniques. Pour vérifier la comparabilité des variables continues (AG et poids), un test de Student bi-latéral a été effectué. Pour les variables discrètes dichotomiques (sexe) ou catégoriques (score APGAR, groupes d'AG, jours de vie lorsque la gentamicine a débuté), un Chi<sup>2</sup> a été effectué. La fréquence des données manquantes a été estimée pour chaque groupe.

Les risques d'atteindre des pics thérapeutiques, des creux thérapeutiques ou les deux ont été comparés pour les groupes pré- et post-. Les variables discrètes dichotomiques ont été analysées avec un test de Chi<sup>2</sup>. Une régression logistique multivariée a été effectuée pour la proportion de patients ayant des pics et/ou des creux thérapeutiques, avec un contrôle des facteurs confondants potentiels. Également, le taux de conformité a été mesuré par la proportion de patients pour lesquels la gentamicine a été prescrit selon notre nomogramme. Un résultat était significatif lorsque la valeur de p était de 0,05 pour toutes les analyses. Le logiciel statistique SPSS/PC pour Windows, version 11.5, Software Products and Service Solutions, Chicago, IL a été utilisé pour l'analyse des données collectées pour ce projet.

## Résultats

La gentamicine a été administrée à 192 patients durant la phase I de l'étude. De cette population, 129 sujets ont été inclus dans l'étude, les raisons principales de leur exclusion étant le manque de dosage des CS, des informations manquantes au dossier, l'administration d'indométhacine et un score APGAR à cinq minutes de vie ≤ 3.

Pour la phase prospective, 42 patients ont reçu de la gentamicine, mais seulement 25 ont été inclus dans l'étude. Pour onze patients, aucun dosage de CS de gentamicine n'avait été effectué, trois patients avaient un score APGAR à cinq minutes de vie  $\leq 3$ , deux avaient reçu de l'indométhacine et chez un patient, la gentamicine avait été amorcée après sept jours de vie. La conformité de l'application était de 100 % dans le groupe post-nomogramme; aussi, tous les patients ont été traité selon les doses et les intervalles d'administration recommandés.

Étant donné que le nomogramme se base sur l'AG pour le calcul de la dose optimale de gentamicine à administrer, une régression linéaire a révélé que la corrélation entre l'AG et la dose optimale calculée était plutôt faible ( $r = 0,38$ ). Ainsi, l'AG n'est pas le seul facteur qui prédit la dose de gentamicine nécessaire pour avoir des CS thérapeutiques.

Lors de la phase II de l'étude, seulement 25 patients ont été inclus pour tester la validité du nomogramme (Tableau II). Étant donné qu'aucun patient d'âge gestationnel de moins de 25 semaines n'a été recruté dans cette phase de l'étude, il a fallu pour fin d'analyse des données retirer ces patients de l'analyse statistique, d'où le nombre de 119 patients dans le Tableau II.

**Tableau II : Profil des patients dans les groupes pré- et post-nomogramme**

	Groupe pré- N = 119	Groupe post- N = 25	P
AG moyen (semaines $\pm$ DS)	34,4 $\pm$ 4,5	31,5 $\pm$ 4,3	0,005 <sup>a</sup>
AG (N, %)			
26 – 30 semaines	26 (20,2)	13 (52,0)	0,002 <sup>b</sup>
31 – 36 semaines	53 (41,1)	10 (40,0)	
$\geq 37$ semaines	40 (31,0)	2 (8,0)	
PN moyen (pds $\pm$ DS) (g)	2 390 $\pm$ 1 058	1 761 $\pm$ 822	0,006 <sup>a</sup>
Sexe			
Mâle (N, %)	81 (68 %)	12 (48,0 %)	0,069 <sup>b</sup>
Femelle (N, %)	38 (32 %)	13 (52,0 %)	
Score APGAR moyen	8,1 $\pm$ 1,3	7,8 $\pm$ 1,6	0,403 <sup>a</sup>
Score APGAR			
$\leq 6$	17 (14,3 %)	6 (24,0 %)	0,044 <sup>b</sup>
7 – 8	40 (33,6 %)	6 (24,0 %)	
$\geq 9$	62 (52,1 %)	13 (52,1 %)	
Nombre de jours de vie moyen à la 1 <sup>re</sup> dose	1,3 [1-7]	1,3 [1-3]	0,398 <sup>a</sup>
1	99 (83,2 %)	19 (76,0 %)	
$> 1$	20 (16,8 %)	6 (24,0 %)	

AG = âge gestationnel; PN = poids à la naissance; DS = déviation standard; Pds = poids

<sup>a</sup> test de t; <sup>b</sup> Chi<sup>2</sup>

Pour les groupes pré- et post-, une régression logistique a été effectuée pour les trois variables dépendantes suivantes: pics thérapeutiques, creux thérapeutiques de même que la combinaison pics et creux thérapeutiques. Les résultats sont présentés dans le tableau III et illustrés dans la figure 1.

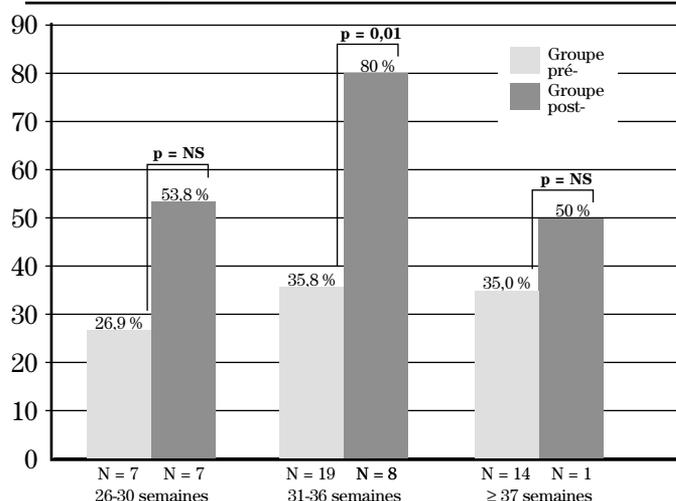
**Tableau III : Résultats de la régression logistique sur la probabilité d'obtenir des concentrations sériques thérapeutiques en contrôlant l'âge gestationnel**

	OR	IC 95 %
Pic thérapeutique	3,3	[1,0 - 10,6]
Avant de contrôler l'AG	1,1	[1,0 - 1,2]
Creux thérapeutique	2,2	[0,7 - 6,5]
Avant de contrôler l'AG	1,0	[0,9 - 1,0]
Pic et creux thérapeutiques	4,1	[1,6 - 10,7]
Avant de contrôler l'AG	1,1	[1,0 - 1,1]

AG = âge gestationnel; OR = rapport de cotes;

IC 95 % = intervalle de confiance à 95 %

**Figure 1 : Proportion de patients avec des pics et des creux thérapeutiques dans les groupes pré- et post-nomogramme.**



La régression a démontré que les sujets dans le groupe post-nomogramme étaient 3,3 fois plus susceptibles d'atteindre des pics dans l'intervalle thérapeutique comparativement aux sujets du groupe pré-nomogramme. Une tendance à avoir des creux thérapeutiques ainsi que des pics et des creux thérapeutiques ressort avec l'utilisation de notre nomogramme. La proportion de sujets dans l'intervalle thérapeutique recherché était systématiquement plus importante après l'implantation du nomogramme, et cette observation était statistiquement significative dans le groupe des 31-36 semaines.

Quant à la distribution des niveaux non thérapeutiques dans les groupes pré- et post-, notons que, dans le groupe post-, on obtenait moins de pics sous-thérapeutiques (33,6 % dans le groupe pré-; 12 % dans le groupe post-) et moins de creux supra-thérapeutiques (36,1 % dans le groupe pré-; 12 % dans le groupe post-).

## Discussion

Traditionnellement, les posologies de la gentamicine pour les nouveau-nés étaient de 2,5 mg/kg/dose, administrées toutes les 8 à 24 heures, selon l'âge gestationnel. La

pratique standard à l'HRV était, en effet, de donner la dose de 2,5 mg/kg à des intervalles de temps variant entre 18 et 48 heures. Cependant, le nomogramme proposé dans cette étude suggère d'administrer des doses plus élevées (3,5 à 5 mg/kg) à des intervalles de temps plus espacés, tel que suggéré par certains auteurs<sup>8,9,10</sup>. Il est à noter que le nomogramme n'a pas été validé chez les nouveau-nés de moins de 25 semaines d'âge gestationnel compte tenu de l'absence de recrutement de ces patients durant la période de l'étude.

Une analyse rétrospective, comme celle de la phase I de l'étude, comporte ses défauts. L'exactitude de l'information disponible ne pouvait être confirmée, et des informations manquantes au dossier limitaient souvent la qualité de l'information recueillie. Par ailleurs, malgré un nombre significatif de patients inclus dans la phase I, certains sous-groupes d'AG ne comprenaient qu'un nombre limité de patients. Ceci reflète la distribution naturelle des nouveau-nés aux SIN de l'HRV, mais a représenté un facteur limitatif à la capacité d'analyse de l'étude.

Afin d'évaluer l'impact du nomogramme proposé, un devis pré-post a été choisi, avec un groupe contrôle historique. Une étude avec un groupe contrôle parallèle, afin de comparer la pratique standard d'administration de la gentamicine à notre nouveau nomogramme, n'a pu être réalisée étant donné notre contrainte de temps. Cependant, l'utilisation d'un groupe contrôle historique n'a pas influencé la validité interne de l'étude. L'implantation d'un nouveau nomogramme de dosage n'a pas incité à une plus grande utilisation de gentamicine, et les caractéristiques des patients hospitalisés n'ont pas changé entre les phases I et II de l'étude.

Les doses optimales estimées pour le nomogramme étaient basées sur le calcul de paramètres pharmacocinétiques, qui, à leur tour, étaient calculés à partir des CS rapportées dans les dossiers médicaux. Ainsi, la discordance entre le temps de prélèvement de l'échantillon sanguin et la mesure adéquate des CS aurait pu affecter la validité de la dose optimale. Une étude prospective, à la place d'une analyse rétrospective, aurait permis un meilleur contrôle des mesures de CS effectuées, mais une telle étude n'était pas possible dans notre contexte.

Ce nomogramme est basé sur l'AG comme principal facteur indicatif de la dose optimale de gentamicine à administrer, mais la corrélation entre l'AG et la dose optimale s'est avérée plutôt faible. Par ailleurs, certaines études ont démontré que l'AG était un facteur indicatif important de la clairance rénale des médicaments chez les nouveau-nés<sup>11,12</sup>. Ainsi, l'AG pourrait être un meilleur facteur indicatif de l'intervalle posologique plutôt que de la dose à utiliser. D'autres facteurs, tels le nombre de jours de vie et la maturité rénale ou ceux liés au Vd des nouveau-nés, pourraient jouer sur la prédiction de la dose optimale. D'autres études sont nécessaires afin de

mieux pouvoir identifier la dose optimale de gentamicine à administrer aux nouveau-nés.

La conformité au nomogramme était de 100 % étant donné que le nomogramme est devenu le standard de pratique pour l'administration de la gentamicine aux SIN de l'HRV. Malgré le petit échantillon de patients, une différence significative a été observée quant à l'obtention des CS thérapeutiques de gentamicine entre les groupes pré- et post- de l'étude. La probabilité d'avoir uniquement des creux thérapeutiques ne différait pas significativement entre les deux groupes, mais on a observé que le pourcentage de patients ayant des creux thérapeutiques était supérieur dans le groupe post- pour la plupart des groupes d'AG. De plus, les patients dans le groupe post- étaient trois fois plus susceptibles d'avoir des pics thérapeutiques que ceux dans le groupe pré-. Si on regarde l'ensemble des pics et des creux, les nouveau-nés dans le groupe post- étaient quatre fois plus susceptibles d'avoir des CS thérapeutiques. Le nomogramme élaboré produisait occasionnellement des niveaux sous- et/ou sur-thérapeutiques. Cependant, si on observe de plus près ces niveaux non thérapeutiques, on peut voir que, dans le groupe post-, les niveaux étaient plutôt regroupés autour des limites inférieures et supérieures des intervalles thérapeutiques prédéfinis. Dans le groupe pré-, une variabilité plus grande a été notée.

Ces résultats sont comparables aux données retrouvées dans la littérature. Par exemple, Hayani et coll. ont comparé une posologie de 2,5 mg/kg administrée deux fois par jour à une posologie de 5 mg/kg donnée une fois par jour chez les nouveau-nés de plus de 34 semaines. Ils ont observé un taux de pics thérapeutiques ( $> 5$  mg/L) supérieur dans le groupe recevant l'aminoside quotidiennement, tandis que les moyennes des creux étaient comparables entre les deux groupes<sup>13</sup>. Une autre étude, réalisée par Davies et Cartwright, a démontré que l'administration d'une même dose de gentamicine à des intervalles de temps plus longs donnait des creux sériques moins toxiques ( $> 1,5$  mg/L)<sup>14</sup>. Une étude sur les nouveau-nés de petit poids (600 à 1 500 g) comparant deux régimes posologiques, soit l'administration de 4,5 à 5 mg/kg aux 48 heures, pour l'un, et de 2,5 à 3 mg/kg aux 24 heures, pour l'autre, a démontré que l'administration de doses de gentamicine plus élevées à des intervalles de temps plus longs résultait en des CS thérapeutiques, avec potentiellement des ratios de pic/CMI plus élevés<sup>15</sup>.

La littérature stipule que l'atteinte de niveaux élevés de pics sériques de gentamicine ( $> 5$  mg/L) dans les premières 24 heures de traitement réduit la mortalité et améliore la réponse globale à la thérapie<sup>11</sup>. Lors de notre étude, même si la puissance de l'échantillon requise pour conclure sur une telle question n'était pas atteinte, les taux de mortalité dans les deux groupes ont quand même été pris en note. Dans le groupe pré-, deux mortalités (soit un taux de 1,55 %) ont été observées, les deux apparte-

nant au sous-groupe des 22 à 25 semaines d'AG. Dans le groupe post-, aucune mortalité n'a été notée.

Certains facteurs ont pu affecter nos résultats. D'abord, la méthode d'administration de la gentamicine différait entre les deux groupes. En fait, avant l'implantation du nomogramme, la gentamicine se donnait toujours en bolus intraveineux pendant cinq minutes, étant donné que les doses n'excédaient pas 2,5 mg/kg. Toutefois, avec l'implantation du nomogramme et l'utilisation de doses plus élevées, la méthode d'administration a dû être modifiée pour une perfusion continue pendant 30 minutes avec un pousse-seringue (Gaesby 3200). Ce changement de la pratique pour le personnel infirmier a pu augmenter le risque d'erreur reliée à l'administration de la dose. Ensuite, le temps de prélèvement de l'échantillon sanguin pour la mesure des CS de la gentamicine était différent dans les deux groupes. Si on considère que toutes les mesures de CS ont été faites à l'état d'équilibre, cette différence ne devrait pas être significative. Comme il a été mentionné antérieurement, dans le groupe pré-, ni le temps de prélèvement pour la mesure des CS ni la certitude que l'état d'équilibre avait été atteint ne pouvaient être confirmés. Dans le groupe post-, la demi-vie moyenne de la gentamicine a été considérée afin de définir le moment optimal de prélèvement sanguin pour la mesure des CS.

Ainsi, ce nomogramme, créé à partir de paramètres pharmacocinétiques de nouveau-nés, a permis l'obtention de meilleurs niveaux sériques de gentamicine par rapport aux posologies utilisées antérieurement. Ces résultats étaient basés sur un échantillon de petite taille. Dans un futur prochain, la collecte de données sur un plus grand nombre de patients permettra de mieux évaluer si ce nomogramme continue à produire des CS de gentamicine thérapeutiques. L'impact qu'aura ce nomogramme sur l'issue clinique des nouveau-nés ayant une infection suspectée ou prouvée requiert plus d'étude.

Pour toute correspondance :  
Hala Yazbeck  
Département de pharmacie  
Hôpital général de Montréal  
Centre universitaire de santé McGill  
1650, avenue Cedar  
Montréal (Québec) H3G 1A4  
Tél. : (514) 934-1934  
Télé. : (514) 934-4361  
Courriel : hala.yazbeck@muhc.mcgill.ca

## Remerciements

Nous aimerions remercier la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal qui a remboursé les frais pour l'analyse statistique de l'étude.

## Abstract

**Objective:** To develop a nomogram for the administration of gentamicin in newborns at the Neonatal Intensive care unit at the Royal Victoria Hospital. Evaluate the impact of this nomogram on the serum concentration of gentamicin

**Methods:** In the first part of the study, a nomogram for gentamicin was developed based on pharmacokinetic parameters obtained from a retrospective review of medical records of newborns at the Royal Victoria Hospital. In the second part of the study, serum concentration of gentamicin obtained before and after the implementation of the nomogram was compared.

**Results:** A number of 125 medical records were reviewed during the first part of the study and 25 patients were included in the second part. A weak correlation ( $r^2 = 0,38$ ) was observed between gestational age and optimal dose of gentamicin to administer. In the second part, patients were 4,1 more susceptible to obtain peak and trough concentrations (IC 95 % [1,6-10,7]), 3,3 more susceptible to have only peak therapeutic concentration (IC 95 % [1,0-10,6]) and 2,2 more susceptible to have only trough therapeutic concentration with gentamicin. (IC 95 % [0, 7- 6,5])

**Conclusion:** The nomogram developed in this study provided a generally therapeutic serum concentration than with the previous nomogram that was used at the Neonatal intensive care unit at the Royal Victoria Hospital.

**Key words:** gentamicin, dosage, nomogram, pharmacokinetic, newborns, serum concentration

## Références

1. Disturbances in newborns and infants. In : Beers MH, Berkow R, editors. The Merck manual of diagnosis and therapy. 17<sup>th</sup> ed. Whitehouse Station: Merck and Research Laboratories, 1999;2127-97.
2. Lundergan FS, Glasscock GF, Kim EH, Cohen RS. Once-daily gentamicin dosing in newborn infants. *Pediatrics* 1999;103:1228-34.
3. Young TE. Aminoglycoside therapy in neonates : with particular reference to gentamicin. *NeoRev* 2002;3:243-8.
4. Lacy C, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook*. Hudson : Lexi-Comp Inc., 2000;546-547.
5. Fisman DN, Kaye KM. Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:475-87.
6. Wallace WA, Jones MJ, Bertino JS. Evaluation of four once daily aminoglycoside dosing nomograms. *Pharmacother* 2002;22:1077-83.
7. Thureen PJ, Reiter PD, Gresores A, Stolpman NM, Kawato K, Hall DM. Once-versus twice-daily gentamicin dosing in neonates  $\geq$  34 weeks' gestation : Cost-effectiveness analyses. *Pediatrics* 1999;103:594-8.
8. Glover ML, Shaffer CL, Rubino CM, Cuthrell C, Schoening S, Cole E et coll. A multicenter evaluation of gentamicin therapy in the neonatal intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2001;21:7-10.
9. DiCenzo R, Forrest A, Slish JC, Cole C, Guillet R. A gentamicin pharmacokinetic population model and once-daily dosing algorithm for neonates. *Pharmacotherapy* 2003;23:585-91.
10. Ohler KH, Menke JA, Fuller L. Use of higher dose extended interval aminoglycosides in a neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol* 2000;17:285-90.
11. Izquierdo M, Lanao JM, Cervero L, Jimenez NV, Dominguez-Gil A. Population pharmacokinetics of gentamicin in premature infants. *Ther Drug Monit* 1992;14:177-83.
12. Rocha MJ, Almeida AM, Afonso E, Martins V, Santos J, Leitao F et coll. The kinetic profile of gentamicin in premature neonates. *J Pharm Pharmacol* 2000;52:1091-7.
13. Hayani KC, Hatzopoulos FK, Frank AL, Thummala MR, Hantsch MJ, Schatz BM et coll. Pharmacokinetics of once-daily dosing of gentamicin in neonates. *J Pediatr* 1997;131:76-80.
14. Davies MW and Cartwright DW. Gentamicin dosage intervals in neonates : longer dosage interval – less toxicity. *J Paediatr Child Health* 1998;34:577-80.
15. Rastogi A, Agarwal G, Pyati S, Pildes RS. Comparison of two gentamicin dosing schedules in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:234-40.