

## Évaluation de la pharmacocinétique de la vancomycine chez des enfants atteints de cancer

Roxane Therrien, Mélissa Perreault, Denis Lebel

### Résumé

**Objectif :** Comparer une dose de départ de vancomycine de 15 mg/kg/dose à la dose pédiatrique usuelle de 10 mg/kg/dose administrée toutes les six heures et décrire la pharmacocinétique de la vancomycine chez des enfants atteints de cancer.

**Méthodologie :** Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur des traitements à la vancomycine administrés à des enfants atteints de cancer ou ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Nous avons évalué la pharmacocinétique de la vancomycine aux doses usuelles utilisées en pratique et nous avons extrapolé l'utilisation d'une dose de départ de 15 mg/kg/dose administrée toutes les heures en appliquant des calculs pharmacocinétiques. La néphrotoxicité a été évaluée en comparant les valeurs de base de créatinine sérique aux valeurs finales.

**Résultats :** Nous avons trouvé que seuls environ 30 % des patients obtiennent un Cmin et un Cmax thérapeutiques avec la dose de 10 mg/kg/dose administrée toutes les six heures. Une dose de 15 mg/kg/dose administrée toutes les six heures permet en revanche d'obtenir un Cmin thérapeutique dans 42 % des cas et un Cmax thérapeutique dans 55 % des cas. Du point de vue de la néphrotoxicité, la créatinine sérique de base était de 41,8 µmol/L alors que la créatinine sérique finale était de 45,4 µmol/L en moyenne.

**Conclusion :** Il semble sécuritaire d'amorcer le traitement à la vancomycine à une dose de 15 mg/kg/dose avec une dose maximale de 750 mg pour une atteinte rapide des concentrations sériques thérapeutiques et une réduction du nombre de prélèvements inutiles.

**Mots clés :** vancomycine, pharmacocinétique, dose, dosage, concentrations sériques, pédiatrie, enfants, oncologie, cancer.

### Introduction

Bien que la vancomycine soit un antibiotique utilisé depuis plus de 50 ans, la controverse quant à son suivi pharmacocinétique est toujours d'actualité. Les preuves scientifiques quant à la relation entre les concentrations sériques, l'efficacité et la toxicité sont souvent conflictuelles, voire absentes<sup>1-6</sup>. Les données probantes disponibles n'ont toujours pas permis d'établir la façon opti-

male de monitorer la vancomycine. Alors que la mesure des concentrations minimales (Cmin) fait généralement consensus, l'utilité de la mesure des concentrations maximales (Cmax) de vancomycine est depuis longtemps remise en question et cette mesure a été abandonnée par de nombreux cliniciens. La durée pendant laquelle la concentration de vancomycine se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) ( $t > CMI$ ), le ratio de l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration de vancomycine par rapport à la CMI (ASC/CMI) ou le ratio de la concentration maximale de vancomycine par rapport à la CMI (Cmax/CMI) sont d'autres moyens de faire le suivi pharmacocinétique de la vancomycine et ajoutent à la controverse<sup>1</sup>. De plus, on ne sait pas clairement si tous les patients sous vancomycine doivent bénéficier d'un suivi pharmacocinétique ou s'il faut réserver un tel suivi à une population plus restreinte de patients, comme ceux souffrant d'insuffisance rénale, ceux atteints d'une infection grave ou les enfants. Un consensus portant sur le suivi pharmacocinétique de la vancomycine a récemment été publié<sup>1</sup>. Malheureusement, ces recommandations concernent exclusivement la population adulte alors que la vancomycine est un antibiotique encore largement utilisé en pédiatrie, tout particulièrement pour les enfants atteints de cancer ou subissant une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

On sait que la pharmacocinétique de la vancomycine chez l'enfant n'est pas la même que chez l'adulte. En effet, le volume de distribution (Vd) serait plus élevé, la demi-vie ( $T_{1/2}$ ) plus variable et la clairance plus rapide chez l'enfant<sup>7</sup>. La clairance serait de deux à trois fois supérieure chez l'enfant que chez l'adulte, ce qui explique pourquoi les enfants ont besoin de recevoir des doses de vancomycine à des intervalles plus rapprochés<sup>8,9</sup>. En ce qui concerne les patients atteints de cancer, adultes ou enfants, la clairance est plus rapide et le Vd plus élevé que chez les patients non cancéreux<sup>3,7,10-12</sup>. Les paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine chez les enfants atteints de cancer sont donc bien particuliers.

*Roxane Therrien, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au CHU Sainte-Justine*

*Mélissa Perreault, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au CHU Sainte-Justine*

*Denis Lebel, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien au CHU Sainte-Justine*

Au CHU Sainte-Justine, pour les patients soignés en hémato-oncologie, la principale indication de la vancomycine est la persistance d'une fièvre pendant plus de 48 heures chez un patient souffrant de neutropénie fébrile et recevant des antibiotiques à large spectre. On l'utilise aussi d'emblée en association avec des antibiotiques à large spectre pour les patients ayant une neutropénie fébrile, qui sont instables hémodynamiquement, qui ont un implant orthopédique interne ou qui ont reçu de la cytarabine à haute dose au cycle de chimiothérapie précédant la neutropénie. On l'utilise aussi évidemment pour soigner les infections lorsqu'on a identifié une bactérie sensible à la vancomycine. L'administration de la vancomycine est entreprise à raison de 10 mg/kg/dose toutes les six heures et jusqu'à une dose maximale de 500 mg/dose. Il s'agit de la dose pédiatrique usuelle. Une mesure des concentrations sériques avant et après l'administration de la dose est effectuée systématiquement à la troisième, quatrième ou cinquième dose et est répétée chaque semaine, tant que le patient est sous vancomycine.

En pratique, nous avons observé que la dose usuelle de départ de 10 mg/kg/dose administrée toutes les six heures semblait insuffisante et que de nombreuses mesures des concentrations sériques et des ajustements de dose étaient nécessaires pour atteindre des concentrations sériques thérapeutiques. Nous avons aussi l'impression clinique que la vancomycine était peu néphrotoxique dans notre population et qu'une dose plus élevée pourrait être bien tolérée. De plus, plusieurs auteurs recommandent une dose de départ de 15 mg/kg/dose répétée toutes les six heures pour les enfants atteints de cancer et dont la fonction rénale est normale afin de réduire le nombre de modifications de dose inutiles et d'atteindre des valeurs thérapeutiques de concentrations sériques plus rapidement<sup>3,10</sup>. La question à laquelle nous voulions répondre avec cette étude était : est-ce qu'une dose de départ de vancomycine de 15 mg/kg/dose serait plus appropriée que la dose de 10 mg/kg/dose pour atteindre des concentrations sériques thérapeutiques chez nos patients?

## **Méthodologie**

Une autorisation de la direction des services professionnels du Centre hospitalier a été obtenue préalablement afin de permettre la consultation des dossiers.

### **Sélection des patients**

Il s'agit d'une étude rétrospective s'échelonnant entre le 9 mars 2003 et le 26 mai 2005. Nous avons inclus tous les traitements de vancomycine administrés aux patients hospitalisés à l'unité d'hémo-oncologie et à l'unité de greffe de cellules souches hématopoïétiques. Seul le premier traitement à la vancomycine a été analysé pour un même épisode de soins. Un même patient peut avoir été

inclus deux fois s'il s'agissait d'un épisode de soins différent mais a été considéré comme un patient différent. Les patients atteints d'anémie falciforme ont été exclus, car l'étude portait spécifiquement sur les patients atteints de cancer ou ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les traitements de vancomycine de moins de 24 heures ont aussi été exclus. Il est à noter que les patients souffrant d'insuffisance rénale n'ont pas été exclus afin que la représentativité des patients traités soit conforme à la réalité.

### **Pharmacocinétique**

Nous avons collecté les informations suivantes : le poids du patient, son sexe, sa date de naissance, les doses, la date de début et de fin du traitement de vancomycine à partir du système d'information de la pharmacie (GesPharRx8). Les résultats des valeurs de concentrations sériques avant et après la prise de vancomycine ont été obtenus après consultation du programme Laboratoire du CHU Sainte-Justine. Le prélèvement précédant la dose est fait immédiatement avant l'administration de la dose de vancomycine et le prélèvement qui suit la prise de la dose a lieu une heure après la fin de la perfusion de la dose.

Les calculs pharmacocinétiques ont été faits selon la méthode Sawchuk-Zaske pour l'obtention des valeurs de C<sub>min</sub>, de C<sub>max</sub>, de T<sub>1/2</sub> et de V<sub>d</sub>. Pour chaque traitement à la vancomycine, le calcul a été fait sur le premier prélèvement. Les paramètres pharmacocinétiques ont ensuite été utilisés pour extrapoler les valeurs de C<sub>min</sub> et de C<sub>max</sub> avec une dose de 15 mg/kg/dose administrée toutes les six heures à tous les patients recevant une dose initiale à un intervalle de six heures. Nous avons d'abord fait les calculs sans utiliser de dose maximale puis, par la suite, en instaurant une dose maximale de 750 mg toutes les six heures. Cette dose maximale correspond à une dose de 15 mg/kg pour un patient de 50 kg, soit l'équivalent de la dose maximale de 500 mg avec la dose de 10 mg/kg. Au CHU Sainte-Justine, les valeurs thérapeutiques de référence (selon le laboratoire) pour les concentrations sériques sont de 5 à 10 mg/L pour le C<sub>min</sub> et de 25 à 40 mg/L pour le C<sub>max</sub>.

### **Évaluation de la néphrotoxicité**

Nous avons obtenu les valeurs de créatinine sérique à partir du programme Laboratoire du CHU Sainte-Justine. Nous avons comparé les valeurs de base (jour le plus près du début de l'administration de vancomycine) de créatinine sérique aux valeurs finales (dernier jour de traitement à la vancomycine). Nous avons défini la néphrotoxicité comme une augmentation de 50 % ou plus de la valeur finale par rapport à la valeur de base. Nous avons collecté les informations relatives à la prise de médicaments néphrotoxiques en concomitance avec le traitement à la vancomycine ou dans les sept jours le précé-

nant à partir du système d'information de la pharmacie (GesPharRx8). L'utilisation des médicaments néphrotoxiques suivants a été colligée : tobramycine, gentamicine, amikacine, nétilmicine, acyclovir, ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, cyclosporine, tacrolimus, amphotéricine B, cisplatine, carboplatine, méthotrexate, ifosfamide, lithium.

### Autres paramètres

Le diagnostic posé pour le patient, l'indication de la vancomycine, l'efficacité du traitement à la vancomycine et le type de greffe de cellules souches hématopoïétiques ont été obtenus après consultation du dossier-patient. Les résultats des hémocultures ou des autres cultures bactériennes ont été colligés à partir du programme Laboratoire du CHU Sainte-Justine.

## Résultats

### Patients

Quatre-vingt dix (90) traitements à la vancomycine ont été inclus dans l'analyse, dont 63 administrés à des patients atteints de cancer et 27 à des enfants ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ces 90 traitements ont été administrés à 68 patients différents analysés de façon indépendante. L'âge moyen des patients était de 9,5 ans; six patients étaient âgés d'un an ou moins et dix patients étaient âgés de 18 ans ou plus. Le poids moyen des patients était de 35,8 kg; six patients pesaient 12 kg ou moins et 14 patients pesaient plus de 60 kg. Le tableau I présente les données démographiques des patients.

**Tableau I : Données démographiques**

| PARAMÈTRES   | Tous les traitements<br>n = 90 <sup>1</sup> |
|--|---|
| <b>Sexe masculin</b>   | 49 (54 %)                                   |
| <b>Âge moyen</b>   | 9,5 ans<br>(0,5 à 22,6)                     |
| <b>Poids moyen</b>   | 35,8 kg<br>(7,7 à 94)                       |
| <b>Diagnostic de base (n)</b>  |   |
| Anémie aplasique   | 4   |
| Leucémie aiguë lymphoblastique   | 37  |
| Leucémie aiguë myéloïde  | 14  |
| Lymphome   | 4   |
| Sarcome  | 4   |
| Neuroblastome  | 8   |
| Tumeur cérébrale   | 6   |
| Autres   | 13  |
| <b>Greffe (n)</b>  |   |
| Autologue  | 4   |
| Allogénique  | 22  |
| Syngénique   | 1   |
| <b>Indication vancomycine</b>  |   |
| <b>Neutropénie fébrile sans infection prouvée</b>                              | <b>52 (58 %)</b>                            |
| <b>Neutropénie fébrile avec infection prouvée<sup>2</sup></b>                  | <b>24 (26 %)</b>                            |
| Bactériémie  | 19  |
| Infection urinaire   | 4   |
| Méningite  | 1   |
| Pneumonie  | 1   |
| Autres   | 2   |
| <b>Traitement empirique de fièvre non neutropénique sans infection prouvée</b> | <b>9 (10 %)</b>                             |
| <b>Traitement d'infection prouvée sans neutropénie</b>                         | <b>5 (6 %)</b>                              |
| Bactériémie  | 4   |
| Autres   | 1   |

<sup>1</sup>Il s'agit de 90 traitements administrés à 68 patients différents, mais pour les fins d'analyse, tous les traitements sont considérés comme ayant été administrés à des patients différents.

<sup>2</sup>Certains patients ont plus d'une infection à la fois.

## Pharmacocinétique

En ce qui concerne la vancomycine, la durée moyenne de traitement était de 5,9 jours (2 à 34), six traitements ont duré plus de 14 jours. Quatre patients ont reçu une dose de départ de 1000 mg toutes les 12 heures et deux autres patients ont reçu une dose de départ de 8 et 14 mg/kg/jour toutes les 8 heures. Ces six traitements ont été exclus des calculs pharmacocinétiques en raison de l'intervalle d'administration qui n'était pas de six heures, ce qui aurait pu fausser les résultats des calculs par extrapolation avec la dose de 15 mg/kg/dose administrée toutes les six heures.

Pour les 84 autres traitements, la dose initiale moyenne était de 9,5 mg/kg/dose (5,3 à 15) et de 38 mg/kg/jour (21,3 à 60). Toutes les doses initiales étaient administrées à des intervalles de six heures. En ce qui concerne la dose initiale, nous avons inclus tous les patients recevant une dose à six heures d'intervalle même si la dose n'était pas de 10 mg/kg/dose afin de garder la représentativité de la dose de départ utilisée en pratique. Par conséquent, nous avons quatre patients ayant reçu une dose supérieure à 12 mg/kg/dose et dix patients ayant reçu une dose inférieure à 8 mg/kg/dose (principalement des adolescents pour qui la dose maximale était de 500 mg toutes les six heures, donc une faible dose en mg/kg/dose).

**Tableau II :** Nombre d'ajustements de doses et nombre de jours nécessaires pour l'obtention de la dose finale de vancomycine

|  | Nombre de traitements<br>n = 90 |
|--|---------------------------------|
| <b>Nombre d'ajustements de doses</b>             |                                 |
| Aucun  | 29 (32 %)                       |
| Un ajustement                                    | 40 (44 %)                       |
| Deux ajustements                                 | 13 (14 %)                       |
| Plus de deux ajustements                         | 8 (9 %)                         |
| <b>Délai d'atteinte de la dose thérapeutique</b> |                                 |
| Même jour  | 32 (36 %)                       |
| Un jour  | 14 (16 %)                       |
| Deux jours                                       | 21 (23 %)                       |
| Plus de deux jours                               | 23 (25 %)                       |

La dose finale était de 11,4 mg/kg/dose (5,3 à 18,2) et de 42,5 mg/kg/jour (16,5 à 72,82), soit une augmentation de 12 % par rapport à la dose initiale quotidienne. À la dose finale, 11 patients recevaient la dose toutes les 8 heures et cinq patients recevaient la dose toutes les 12 heures.

Pour ce qui est des mesures de concentrations sériques, 169 dosages ont été effectués au total pour 90 traitements, soit un nombre de dosages moyen par traitement de 1,9. Il y a eu 101 modifications de doses qui ont été effectuées au cours des 90 traitements. Pour atteindre la dose finale, en moyenne 1,1 modification de dose par traitement a été nécessaire, et cela prenait en moyenne 2,2 jours pour atteindre la dose finale. Le tableau II présente le nombre de jours et de modifications de doses qui ont été nécessaires pour atteindre la dose finale.

Les calculs pharmacocinétiques ont été effectués sur le premier dosage pour les 84 traitements ayant été entrepris avec la dose de départ usuelle. Il est à noter qu'un résultat indétectable a été obtenu pour six prélèvements faits avant l'administration de la dose. Pour les fins de calculs, nous avons attribué une valeur arbitraire de 1 mg/L à ces prélèvements précédant la perfusion de la dose.

Au premier dosage, avec les doses usuelles utilisées en pratique, le résultat moyen du prélèvement précédant la dose était de 5,6 mg/L (1 à 24,2) et le résultat moyen du prélèvement suivant la dose était de 16,9 mg/L (5,1 à 47,5). À la suite des calculs pharmacocinétiques, nous avons obtenu un Cmin moyen de 5,5 mg/L (0,94 à 23,74) et un Cmax moyen de 23,4 mg/L (10,4 à 59,9). Le T<sub>1/2</sub> moyen était de 2,3 heures (1 à 5,1) et le Vd moyen, de 0,44 L/kg (0,12 à 0,94). En utilisant les paramètres pharmacocinétiques de chacun des 84 patients et en extrapolant avec une dose de 15 mg/kg/dose administrée toutes les six heures, nous avons obtenu un Cmin moyen de 8,8 mg/L (1,34 à 37,74) et un Cmax moyen de 38,7 mg/L (15,9 à 95,2). Le tableau III présente les résultats de concentrations sériques obtenues avec la dose usuelle utilisée en pratique et l'extrapolation avec une dose de 15 mg/kg/dose administrée toutes les six heures.

Pour plus de la moitié des patients, l'indication de la vancomycine visait le traitement empirique d'une neutropénie fébrile sans infection prouvée. Une infection a été prouvée dans 32 % des cas, la plupart étant des patients neutropéniques. Lorsque des prélèvements (ex. : hémocultures, liquide céphalo-rachidien, urine) ont révélé une infection bactérienne, toutes les cultures de contrôle sont devenues négatives dans les 24 à 48 heures suivantes. Il n'y a eu aucun cas de résistance au traitement. Aucun *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline n'a été isolé dans notre population.

**Tableau III : Valeurs de C<sub>min</sub> et C<sub>max</sub> obtenues au premier dosage**

|                           | Dose usuelle<br>utilisée en pratique<br><br>n = 84 | Extrapolation avec une<br>dose de départ de 15 mg/kg/<br>dose toutes les 6 heures<br>sans dose maximale<br><br>n = 84 | Extrapolation avec une<br>dose de départ de 15 mg/kg/<br>dose toutes les 6 heures<br>avec dose maximale de<br><b>750 mg</b><br>n = 84 |
|---------------------------|--|---|---|
| C <sub>min</sub> en µg/mL |  |   |   |
| < 5                       | 53 (63 %)  | 23 (27 %)   | 25 (30 %)   |
| <b>5 à 10</b>             | <b>25 (30 %)</b>                                   | <b>35 (42 %)</b>  | <b>38 (45 %)</b>  |
| >10 à 15                  | 3 (4 %)  | 19 (23 %)   | 15 (18 %)   |
| > 15 à 20                 | 1 (1 %)  | 3 (3 %)   | 2 (2 %)   |
| > 20                      | 2 (2 %)  | 4 (5 %)   | 4 (5 %)   |
| C <sub>max</sub> en µg/mL |  |   |   |
| < 15                      | 9 (11 %)   | 0   | 0   |
| 15 à 25                   | 48 (57 %)  | 12 (14 %)   | 15 (18 %)   |
| <b>&gt; 25 à 40</b>       | <b>24 (29 %)</b>                                   | <b>46 (55 %)</b>  | <b>50 (59 %)</b>  |
| > 40 à 60                 | 3 (3 %)  | 19 (23 %)   | 14 (17 %)   |
| > 60                      | 0  | 7 (8 %)   | 5 (6 %)   |

### Néphrotoxicité

Pour cette partie, les 90 traitements à la vancomycine ont été pris en compte. Seuls quatre traitements à la vancomycine ont été administrés à des patients n'ayant reçu aucun autre médicament néphrotoxique sept jours avant le début du traitement à la vancomycine ou en même temps que lui. Le tableau IV présente le nombre d'autres médicaments néphrotoxiques qui ont été administrés dans les sept jours précédant le traitement à la vancomycine ou en concomitance avec le traitement. De tous les autres médicaments néphrotoxiques administrés, 57 % étaient des aminosides.

La créatinine de base était de 41,8 µmol/L en moyenne (15 à 93) alors que la créatinine finale était de 45,4 µmol/L en moyenne (9 à 139). Pour les valeurs de créatinine de base, aucune valeur ne dépassait 100 µmol/L, mais pour

**Tableau IV : Nombre de médicaments néphrotoxiques administrés dans les 7 jours précédant le traitement à la vancomycine ou en concomitance avec lui**

| Nombre de médicaments néphrotoxiques | Nombre de traitements<br>n = 90 |
|--------------------------------------|---------------------------------|
| Aucun                                | 4 (5 %)                         |
| Un                                   | 46 (51 %)                       |
| Deux                                 | 19 (21 %)                       |
| Trois                                | 13 (14 %)                       |
| Plus de trois                        | 8 (9 %)                         |

les valeurs de créatinine finale, quatre patients ont atteint des valeurs supérieures à 100 µmol/L, soit des valeurs de 107, 117, 117 et 139. Ces quatre patients recevaient tous trois ou quatre médicaments néphrotoxiques.

En ce qui concerne la variation de la créatinine (valeur finale par rapport à valeur de base), la variation moyenne était de +8 % (-50 % à +139 %). Pour 45 traitements, soit 50 % des traitements, il y a eu une diminution ou il n'y a eu aucun changement de la valeur de la créatinine finale par rapport à la valeur de base. Il y a eu 10 augmentations de 25 à 50 % et 13 augmentations de plus de 50 % pendant les traitements à la vancomycine. Dans les quelques cas où la vancomycine a été administrée seule, sans autre médicament néphrotoxique, la créatinine sérique a diminué de 3 à 54 %.

### Discussion

Cette étude rétrospective a permis de décrire l'utilisation de la vancomycine pour une population d'enfants atteints de cancer ou ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Nous avons comparé les concentrations sériques obtenues à l'aide de la dose usuelle utilisée en pratique avec les concentrations sériques calculées à l'aide d'une dose de 15 mg/kg/dose administrée toutes les six heures et nous avons évalué l'effet de la vancomycine sur la valeur de créatinine sérique dans cette population. Il est à noter que, même si la dose n'était pas de 10 mg/kg/dose toutes les six heures pour tous les patients, nous avons inclus tous les patients traités au moyen d'une dose administrée à six heures d'intervalle, car cela nous permettait d'évaluer ce qui était fait en pratique et d'appliquer les calculs pharmacocinétiques à une dose de 15 mg/kg/dose. La dose moyenne utilisée était cependant d'environ 10 mg/kg/dose.

La recommandation de la dose pédiatrique usuelle de 40 mg/kg/jour est basée principalement sur deux études; celle de Spears et celle de Schaad<sup>8,13</sup>. L'étude de Spears et coll., publiée en 1959, a évalué l'utilisation de la vancomycine pour 23 enfants âgés d'un mois à 18 ans. Ces patients ont reçu des doses variant de 40 à 180 mg/kg/jour. L'évaluation a porté sur l'administration intraveineuse et intramusculaire. Les paramètres pharmacocinétiques et la néphrotoxicité de la vancomycine n'ont pas été évalués dans cette étude. En raison d'une incidence élevée (25 %) de thrombophlébite liée à l'administration intraveineuse de la vancomycine et de l'efficacité de celle-ci, ces auteurs recommandaient d'administrer la vancomycine à la plus petite dose évaluée, soit 40 mg/kg/jour. Un fait important à mentionner est que ces auteurs recommandaient que cette dose soit administrée en perfusion continue et non de façon intermittente<sup>13</sup>. L'étude de Schaad et coll., publiée en 1980, a évalué la pharmacocinétique de la vancomycine sur 55 enfants âgés de plus d'un mois et a déterminé la dose pédiatrique requise en observant 34 patients. À la lumière des résultats pharmacocinétiques obtenus, leur recommandation était d'administrer 10 mg/kg/dose toutes les six heures aux enfants d'un mois ou plus et 15 mg/kg/dose toutes les six heures dans le cas d'une infection staphylococcique du système nerveux central<sup>8</sup>.

### **Pharmacocinétique**

Des auteurs rapportent que le suivi des concentrations sériques de vancomycine est né à la suite de deux rapports de cas d'ototoxicité et de néphrotoxicité au tout début de l'utilisation de la vancomycine<sup>3,5</sup>. Selon ces auteurs, le premier cas portait sur une perte auditive d'un patient souffrant de dysfonction rénale, dont les valeurs sériques de vancomycine se situaient entre 80 et 95 mg/L, et le deuxième consistait en une perte auditive d'un patient, dont les concentrations sériques de vancomycine s'inscrivaient entre 80 et 100 mg/L<sup>3,5</sup>. Depuis, des millions de dosages de vancomycine ont été effectués.

En ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques, nous avons trouvé, pour notre population, un  $T_{1/2}$  moyen de 2,3 heures (1 à 5,1) et un Vd moyen de 0,44 L/kg (0,12 à 0,94), mais ces paramètres sont extrêmement variables, comme en témoigne le large écart des valeurs. Une étude effectuée auprès de patients âgés de 18 ans ou moins hospitalisés au CHU Sainte-Justine avait montré un  $T_{1/2}$  moyen de 3,9 heures et un Vd moyen de 0,43 L/kg<sup>14</sup>. D'autres études ont montré que les enfants atteints de cancer avaient un  $T_{1/2}$  moyen d'environ trois heures et un Vd moyen de 0,63-0,64 L/kg<sup>9,10</sup>. Une étude prospective comparant les paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine chez des enfants atteints de cancer à ceux d'enfants sans cancer a trouvé que le  $T_{1/2}$  était plus faible (3,061 contre 3,951 heures) mais que le Vd était le même (0,638 contre 0,618 L/kg) respectivement<sup>15</sup>. La durée de demi-vie et le Vd que nous avons trouvés sont

légèrement inférieurs à ce qui a été rapporté par d'autres études.

Du point de vue de l'atteinte des concentrations sériques visées, nous avons trouvé que seuls 30 % des patients environ obtiennent un Cmin et un Cmax thérapeutiques avec la dose de départ usuelle. Avec une dose de 15 mg/kg/dose administrée toutes les six heures, cela permettrait d'obtenir un Cmin thérapeutique dans 42 % des cas et un Cmax thérapeutique dans 55 % des cas. Pour ce qui est de la valeur visée du Cmin, au CHU Sainte-Justine les valeurs thérapeutiques de référence sont de 5 à 10 µg/mL, mais plusieurs auteurs recommandent des valeurs de 5 à 15 µg/mL et même davantage pour des infections graves<sup>3,10,15</sup>. En prenant en compte cet intervalle, c'est alors 34 % des patients qui atteindraient un Cmin thérapeutique avec la dose usuelle, et 65 % avec la dose de 15 mg/kg/dose. Il est intéressant de noter qu'avec la dose de départ usuelle, 63 % des patients ont un résultat de Cmin inférieur à 5 µg/mL. D'autres études ont montré que les enfants atteints de cancer n'atteignent pas les concentrations sériques visées avec les doses usuelles. Par exemple, une étude réalisée auprès d'enfants cancéreux (n = 42) et non cancéreux (n = 167) a montré que les patients cancéreux atteignaient moins souvent les cibles visées de Cmin et de Cmax avec des doses de 30 à 40 mg/kg/jour que les patients non cancéreux. En effet, le Cmax était thérapeutique (15 à 40 mg/L) pour 48 % des patients cancéreux comparativement à 88 % des patients non cancéreux. En ce qui concerne le Cmin, celui-ci était thérapeutique (5 à 15 mg/L) pour 74 % des patients cancéreux comparativement à 89 % des patients non cancéreux. Le plus souvent, ces valeurs étaient sous-thérapeutiques<sup>3</sup>. Une étude prospective portant sur 28 enfants atteints de cancer a montré qu'une dose de 75 mg/kg/jour était nécessaire pour obtenir un Cmin moyen de 6,2 mg/L et un Cmax moyen de 23,1 mg/L<sup>10</sup>. De ces patients, 75 % ont nécessité une dose supérieure à 60 mg/kg/jour<sup>15</sup>. Une deuxième étude des mêmes auteurs a confirmé que les enfants atteints de cancer nécessitaient des doses plus élevées que les enfants qui n'étaient pas atteints de cancer pour parvenir à des valeurs semblables de Cmin et Cmax. En effet, pour les 33 patients atteints de cancer, la dose quotidienne moyenne nécessaire était de 71,5 mg/kg/jour comparativement à une dose quotidienne moyenne de 50,2 mg/kg/jour pour les 31 enfants sans cancer<sup>15</sup>. Parmi les patients atteints de cancer, 88 % ont nécessité une dose supérieure à 60 mg/kg/jour<sup>15</sup>. Aucune toxicité significative n'a été observée dans ces deux études, mais la néphrotoxicité n'a pas été évaluée spécifiquement<sup>10,15</sup>. Les auteurs de ces études recommandent une dose initiale de 15 mg/kg/dose administrée toutes les six heures pour les patients pédiatriques atteints de cancer<sup>3,10,15</sup>. En raison de la grande variabilité interindividuelle dans cette population de patients, ces auteurs recommandent un suivi pharmacocinétique<sup>3,10,15</sup>.

Bien que la majorité des patients n'atteignent pas des valeurs thérapeutiques, nous avons également observé qu'un certain pourcentage de patients se retrouverait avec des concentrations élevées de Cmin ( $> 20 \mu\text{g/mL}$ ) et de Cmax ( $> 60 \mu\text{g/mL}$ ) si la dose de départ avait été de  $15 \text{ mg/kg/dose}$ . En extrapolant les concentrations sériques sans considérer de dose maximale, la dose pouvait être très élevée et dépassait la dose maximale recommandée de  $1000 \text{ mg}$  toutes les six heures pour certains patients (ex. : patient de plus de  $66 \text{ kg}$ ). En ne limitant pas la dose, nous avons trouvé que, parmi les 26 patients ayant un Cmax  $> 40 \mu\text{g/mL}$ , 21 patients pesaient plus de  $50 \text{ kg}$ . Nous avons donc effectué les calculs en utilisant une dose maximale de  $750 \text{ mg}$  administrée toutes les six heures, soit  $15 \text{ mg/kg/dose}$  pour un patient de  $50 \text{ kg}$ . L'application de cette dose maximale diminue quelque peu la proportion de patients atteignant des valeurs élevées. Cependant, il reste malgré tout une certaine proportion de patients dont les valeurs sont élevées. Ces patients avaient tous déjà des valeurs élevées de Cmin et de Cmax avec la dose usuelle, ce qui est magnifié avec la dose de  $15 \text{ mg/kg/dose}$ . Par contre, il faut aussi tenir compte du fait que, cliniquement, la relation entre les concentrations sériques et la toxicité est controversée et n'a jamais été établie clairement, surtout en ce qui concerne le Cmax<sup>1,4,5,9</sup>.

Une des limites de notre étude est la méthode de calcul utilisée (Sawchuk-Zaske), qui fait appel à un modèle unicompartimental. La pharmacocinétique de la vancomycine est complexe et ne peut être décrite adéquatement avec ce modèle. Par contre, même si cette méthode de calcul n'est probablement pas la plus précise, elle est largement utilisée en pratique, c'est pourquoi nous nous sommes permis de l'appliquer pour cette étude. Il est probable que l'utilisation d'une dose de départ de  $15 \text{ mg/kg/dose}$  ne donnerait pas exactement ces résultats si on les mesurait réellement. Par ailleurs, pour les six dosages ayant une valeur indétectable de prélèvement avant l'administration de la dose, nous avons attribué une valeur arbitraire de  $1 \text{ mg/L}$  au prélèvement précédant la dose afin de pouvoir les inclure dans les calculs, mais, ce faisant, nous introduisons une certaine marge d'erreur dans tous les paramètres pharmacocinétiques.

De plus, il est intéressant de noter que notre étude, comparativement à de nombreuses études publiées sur la vancomycine, présente des résultats de Cmin et de Cmax calculés et non des résultats de prélèvements précédant et suivant l'administration de la dose. Cela revêt une importance capitale, tout particulièrement pour le prélèvement réalisé après l'administration de la dose, soit  $60 \text{ minutes}$  après la fin de la perfusion. Comme le montrent nos résultats, il y a un écart d'environ  $40 \%$  entre le résultat moyen du prélèvement effectué après l'administration de la dose ( $16,9$ ) et le Cmax moyen ( $23,4$ ). Quant au prélèvement qui précède la dose, les effets sont moindres, car il est généralement mesuré im-

médiatement avant le début de la perfusion. L'écart est négligeable entre le résultat moyen du prélèvement avant l'administration de la dose ( $5,6$ ) et le Cmin moyen ( $5,5$ ).

Pour ce qui est des ajustements de dose,  $68 \%$  des patients ont nécessité au moins une modification de dose par rapport à leur dose initiale. Cela indique que la dose de départ utilisée n'était probablement pas optimale. De plus, pour  $64 \%$  des patients, l'atteinte de valeurs thérapeutiques a pris deux jours ou plus, ce qui peut être relativement long dans le cas de bactériémie ou pire, de choc septique. Nos résultats démontrent, qu'avec la dose usuelle, de nombreuses mesures de concentrations sériques et de nombreux ajustements de doses sont nécessaires pour un même traitement, même si la durée moyenne des traitements est d'environ une semaine seulement. Les augmentations de doses à la suite d'un dosage sont souvent insuffisantes, et des mesures de concentrations sériques sont faites lors de presque toutes les modifications de dose. Il serait préférable de faire des ajustements de doses plus significatifs et de faire moins de dosages, puisque la pharmacocinétique de la vancomycine est prévisible pour un même patient. L'étude de Chang a montré que  $100 \%$  des enfants atteints de cancer ont nécessité un ajustement de doses à la suite d'une dose initiale de  $10 \text{ mg/kg/dose}$  servie toutes les six heures<sup>15</sup>. Bien que les résultats de notre étude ne reflètent pas un pareil pourcentage, l'ajustement des doses touche tout de même une proportion importante de nos patients. Étant donné le coût des mesures de concentrations sériques de vancomycine, le temps de travail des différents membres du personnel soignant et la nécessité de deux prélèvements sanguins à chaque dosage, il est préférable de doser la vancomycine de façon plus judicieuse. Cela est particulièrement vrai en ce qui concerne les jeunes enfants chez qui il importe de limiter les prélèvements sanguins.

Chez l'adulte, les recommandations quant au suivi pharmacocinétique sont plus clairement définies, et seule la mesure de la concentration avant l'administration de la dose est indiquée<sup>1</sup>. Comme la vancomycine est un antibiotique temps-dépendant, c'est-à-dire que son efficacité est maximale lorsque les concentrations sériques se maintiennent au-delà des CMI de la bactérie, c'est la valeur du Cmin qui devrait déterminer l'efficacité thérapeutique<sup>4,5</sup>. La valeur de Cmax est une donnée limitée pour l'optimisation du traitement à la vancomycine, surtout si l'on considère le fait que la relation entre le Cmax et l'efficacité n'a jamais été clairement établie<sup>4</sup>. Chez l'enfant, les recommandations sont beaucoup moins bien définies, et la majorité des experts recommandent toujours un suivi pharmacocinétique étroit (sans toutefois préciser la nature et la fréquence recommandée de ce suivi), tout particulièrement des patients atteints de cancer. En pédiatrie, la mesure de la concentration, qui a lieu après l'administration de la dose, est difficile à aban-

donner en pratique en dépit du fait que certains auteurs recommandent uniquement le suivi du Cmin, même pour les patients pédiatriques<sup>4,16,17</sup>.

### **Néphrotoxicité**

La néphrotoxicité de la vancomycine reste encore et toujours un sujet controversé bien qu'un très grand nombre de publications aient été produites à ce sujet<sup>18</sup>. On y laisse entendre que la toxicité de la vancomycine était liée aux impuretés de la forme originale de la vancomycine, appelée à l'époque « Mississippi Mud » en raison de son apparence<sup>2,3,15,19</sup>.

À l'heure actuelle, avec l'utilisation d'une forme purifiée de vancomycine, la néphrotoxicité est probablement surestimée<sup>2,18</sup>. La néphrotoxicité de la vancomycine en monothérapie aux doses usuelles serait rare, habituellement réversible et surviendrait avec une incidence légèrement supérieure à celle rapportée avec des médicaments considérés comme non néphrotoxiques<sup>1,2,18</sup>. L'incidence de néphrotoxicité liée à la vancomycine en monothérapie chez l'adulte est estimée de 0 à 7 %<sup>5,19</sup>. La grande majorité des données probantes montrent que la vancomycine est peu néphrotoxique chez les enfants et les nouveau-nés<sup>9</sup>.

Les études portant sur l'adulte démontrent que des valeurs de Cmin > 10-20 mg/L sont associées à un risque augmenté de dysfonction rénale<sup>1,2,5,6,19</sup>. Mais il n'est pas clairement établi que ce sont ces concentrations qui causent la néphrotoxicité<sup>5,19</sup>. La relation entre les concentrations sériques de vancomycine et sa néphrotoxicité est occulte étant donné que l'élimination de la vancomycine dépend de la fonction rénale glomérulaire<sup>5,17,19</sup>. Est-ce l'augmentation des concentrations sériques qui cause la néphrotoxicité ou est-ce une atteinte rénale qui cause l'augmentation des concentrations sériques<sup>5,17</sup>? Aucune corrélation n'a été établie avec la valeur du Cmax<sup>1,4</sup>. Chez l'enfant, par contre, aucun lien n'a été établi entre les concentrations sériques et la toxicité<sup>4,9</sup>.

La néphrotoxicité de la vancomycine se manifeste principalement lorsque celle-ci est utilisée en concomitance avec d'autres médicaments néphrotoxiques et plus particulièrement avec les aminosides ou à des doses très élevées ( $\geq 4$  g/jour)<sup>1</sup>. Une étude menée sur le rat a comparé la néphrotoxicité de la tobramycine seule comparativement à la combinaison tobramycine et vancomycine et a montré que la néphrotoxicité était plus précoce et plus grave avec la combinaison qu'avec la tobramycine seule<sup>20</sup>. Chez l'humain, la plupart des études concluent à une augmentation de la néphrotoxicité de trois à quatre fois lorsque les aminosides sont combinés à la vancomycine<sup>1</sup>.

Pour notre population, nous trouvons que la vancomycine aux doses usuelles ne semble pas faire augmenter la créatinine sérique de façon significative. En effet, pour la moitié des patients, la valeur de créatinine finale était

plus faible que la valeur de créatinine de base ou égale à celle-ci. Ceci peut s'expliquer aussi par le fait que tous nos patients sous antibiotiques intraveineux reçoivent une hyperhydratation (apports liquidiens dépassant les besoins de base). En effet, le protocole de neutropénie fébrile local prévoit un soluté de 125 ml/m<sup>2</sup>/heure, soit près de deux fois les besoins liquidiens d'entretien.

De plus, la néphrotoxicité est un paramètre difficile à déterminer et à comparer, puisqu'il n'existe pas de consensus dans la littérature scientifique sur sa définition précise et encore moins pour la population pédiatrique. Les lignes directrices récemment publiées définissent la néphrotoxicité secondaire à l'administration de vancomycine comme une augmentation de plus de 44  $\mu$ mol/L ou une variation de 50 % ou plus de la créatinine sérique par rapport à la valeur de base ou encore une diminution de 50 % ou plus de la clairance de la créatinine calculée, et ce, pendant au moins deux jours consécutifs<sup>1</sup>. Nous avons choisi une variation de 50 % ou plus de la créatinine sérique par rapport à la valeur de base. Pour notre population, la mesure de la clairance de la créatinine n'est pas une bonne mesure de suivi, car nos patients ont de faibles valeurs de créatinine sérique en raison de leur âge et de leur faible masse musculaire. Sur 90 traitements à la vancomycine, il y eu une augmentation de plus de 50 % de la créatinine dans 13 traitements, soit 14 %. Il est impossible d'associer directement cette augmentation de la créatinine à la vancomycine, puisque tous ces patients recevaient d'autres médicaments néphrotoxiques. Seulement 5 % des patients de notre étude recevaient uniquement la vancomycine sans autre médicament néphrotoxique.

### **Conclusion**

En appliquant les paramètres pharmacocinétiques d'une population d'enfants atteints de cancer et en utilisant une dose de calcul de 15 mg/kg/dose administrée toutes les six heures, on semble voir une tendance à obtenir des valeurs de Cmin et de Cmax thérapeutiques plus souvent qu'avec la dose usuelle de départ de 10 mg/kg/dose servie toutes les six heures. Ce résultat concorde avec les recommandations d'autres auteurs d'entreprendre l'administration de la vancomycine à cette dose chez des enfants atteints de cancer. En somme, notre étude, autant que celles d'autres auteurs, montre que les enfants cancéreux recevant une dose de vancomycine de 10 mg/kg/dose toutes les six heures n'atteignent pas les valeurs visées de concentrations sériques et nécessitent des doses plus élevées. De plus, il semble y avoir peu de néphrotoxicité spécifiquement associée à la vancomycine dans notre population. Nos résultats montrent que l'utilisation d'une dose de 15 mg/kg/dose (dose maximale de 750 mg) permettrait d'atteindre des concentrations sériques thérapeutiques plus rapidement et de limiter les prélèvements inutiles.



## Remerciements

Merci à Anaïs Delicourt pour son aide à la collecte de données. Merci à Jessica McMahon et à Léa-Kristelle Gagné pour la relecture de cet article.

Pour toute correspondance :

Roxane Therrien

CHU Sainte-Justine

3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4865

Télécopieur : 514 345-4899

Courriel : roxane.therrien.hsj@ssss.gouv.qc.ca

## Références

1. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M et coll. 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 Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm* 2009;66:82-98.
2. Kralovicova K, Spanik S, Halko J, Netriova J, Studena-Mrazova M, Novotny J et coll. Do vancomycin serum levels predict failures of vancomycin therapy or nephrotoxicity in cancer patients? *J Chemother* 1997;9:420-6.
3. Thomas M, Steele R. Monitoring serum vancomycin concentrations in children: is it necessary? *Pediatr Infect Dis J* 1998;35:1-3.
4. Miles MV, Li L, Lakkis H, Youngblood J, McGinnis P. Special considerations for monitoring vancomycin concentrations in pediatric patients. *Ther Drug Monitor* 1997;19:265-70.
5. Cantù TG, Yamanaka-Yuen NA, Lietman PS. Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. *Clin Infect Dis* 1994;18:533-43.
6. Hermesen ED, Hanson M, Sankaranarayanan J, Stoner JA, Florescu MC, Rupp ME. Clinical outcomes and nephrotoxicity associated with vancomycin trough concentrations during treatment of deep-seated infections. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:9-14.
7. Krivoy N, Peleg S, Postovsky S, Ben Arush MV. Pharmacokinetic analysis of vancomycin in steady state in pediatric cancer patients. *Ped Hematol Oncol* 1998;15:333-8.
8. Schaad UB, McCracken GH, Nelson JD. Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. *J Pediatr* 1980;96:119-26.
9. Rodvold KA, Everett JA, Pryka RD, Kraus DM. Pharmacokinetics and administration regimens of vancomycin in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1997;33:32-51.
10. Chang D, Liem L, Malogolowkin M. A prospective study of vancomycin pharmacokinetics and dosage requirements in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:969-74.
11. Fernandez de Gatta MM, Fruns I, Hernandez JM, Caballerro D, San Miguel JF, Martinez Lanao J et coll. Vancomycin pharmacokinetics and dosage requirements in hematologic malignancies. *Clin Pharm* 1993;12:515-20.
12. Al-Kofide H, Zaghoul I, Al-Naim L. Pharmacokinetics of vancomycin in adult cancer patients. *J Oncol Pharm Pract* 2009;0:1-6.
13. Spears RL, Koch R. The use of vancomycin in pediatrics. *Antibiotics Annu* 1959-60:798-803.
14. Lamarre P, Lebel D, Ducharme MP. A population pharmacokinetic model for vancomycin in pediatric patients and its predictive value in a naive population. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:278-82.
15. Chang D. Influence of malignancy on the pharmacokinetics of vancomycin in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:667-73.
16. Glover ML, Cole E, Wolfsdorf J. Vancomycin dosage requirements among pediatric intensive care unit patients with normal renal function. *J Crit Care* 2000;15:1-4.
17. Ohnishi A, Yano Y, Ishibashi T, Katsube T, Oguma T. Evaluation of Bayesian predictability of vancomycin concentration using population pharmacokinetic parameters in pediatric patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005;20:415-22.
18. Elting LS, Rubenstein EB, Kurtin D, Rolston KV, Fangtang J, Martin CG et coll. Mississippi Mud in the 1990s, risks and outcomes of vancomycin-associated toxicity in general oncology practice. *Cancer* 1998;83:2597-607.
19. Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD, Hall RG. Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? *Am J Med* 2010;123:182.e1-7.
20. Wood CA, Kohlhepp SJ, Kohlen PW, Houghton DC, Gilbert DN. Vancomycin enhancement of experimental tobramycin nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:20-4.

## Abstract

**Objective:** To compare a starting dose of vancomycin of 15 mg/kg every 6 hours to the usual pediatric dose of 10 mg/kg every 6 hours. To describe the pharmacokinetics of vancomycin in children with cancer.

**Methods:** This is a retrospective study of vancomycin administered to children with cancer who received a hematopoietic stem cell transplant. We evaluated the pharmacokinetics of vancomycin at the usual doses used in practice and extrapolated the use of a starting dose of 15 mg/kg every 6 hours through pharmacokinetics calculations. Nephrotoxicity was evaluated by comparing baseline serum creatinine values to their final values.

**Results:** We observed that only 30% of patients obtained therapeutic C<sub>min</sub> and C<sub>max</sub> values with 10 mg/kg dosed every 6 hours. With a dose of 15 mg/kg given every 6 hours, a therapeutic C<sub>min</sub> was achieved in 42% of cases and a therapeutic C<sub>max</sub> in 55% of cases. From a nephrotoxicity point of view, average baseline serum creatinine was 41.8 µmol/L while the final average serum creatinine value was 45.4 µmol/L.

**Conclusion:** It seems safe to initiate vancomycin at a dose of 15 mg/kg, with a maximum dose of 750 mg, in order to obtain therapeutic serum concentrations more rapidly and to limit unnecessary sampling.

**Key words:** vancomycin, pharmacokinetics, dose, dosage, serum concentrations, pediatrics, children, oncology, cancer.