

Projets de recherche d'ampleur nationale Canevas pour le dépôt d'un projet

Appel à projet n° 7

Titre du projet	Optimisation des schémas posologiques de la vancomycine chez les nouveau-nés prématurés et à terme	Date 26.04.2016
------------------------	---	---------------------------

Responsables du projet	Nom, Prénom Fonction Institutions Adresse Téléphone e-mail	Prof Chantal Csajka Chair de pharmacie clinique, Section des Sciences Pharmaceutiques Division de Pharmacologie clinique 17, Rue du Bugnon 1011 Lausanne-CHUV Tél : +41 21 314 42 63 chantal.csajka@chuv.ch Dr Kim Dao Médecin assistante Division de Pharmacologie clinique - CHUV kim.dao@chuv.ch
-------------------------------	---	---

Collaborations	Noms, Prénoms Fonctions Institutions e-mail	Collaborations Services de néonatalogie [discussion des résultats de l'étude] Dr Eric Giannoni Médecin associé : référent de néonatalogie CHUV Service de Néonatalogie, CHUV eric.giannoni@chuv.ch Prof Riccardo Pfister Médecin Adjoint : référent de néonatalogie HUG Unité de Néonatalogie, HUG riccardo.pfister@hcuge.ch
		Collaborations SwissNeoDose [validation et dissemination des propositions de posologie en Suisse]: Prof Marc Pfister Vice Chair de Pharmacologie pédiatrique; Responsable du projet <i>SwissNeoDose</i> Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB) marc.pfister@ukbb.ch Dr Aline Fuchs Pharmacienne, experte du <i>SwissNeoDose</i> Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB) aline.fuchs@ukbb.ch

		<p>Dr Frédérique Rodieux Pharmacologue clinique et pédiatre, co-responsable du projet <i>SwissNeoDose</i> Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB) frederique.rodieux@ukbb.ch</p>
		<p>Collaborations pharmacie-pharmacologie clinique [extraction des données]</p> <p>Dr Pascal André Pharmacien : responsable TDM CHUV Pharmacologie clinique, CHUV pascal.andre@chuv.ch</p> <p>Dr Caroline Fonzo-Christe Pharmacienne : référent pharmacie clinique néonatalogie HUG Pharmacie, HUG caroline.fonzo-christe@hcuge.ch</p>

<p>Problème identifié et importance du problème en Suisse</p>	<p>La vancomycine est largement utilisée en néonatalogie pour le traitement des infections nosocomiales ^[1], en particulier en Suisse orientale où la prévalence de souches bactériennes résistantes aux pénicillines est plus importante. Elle présente cependant des risques de toxicité concentration-dépendante (néphrotoxicité, ototoxicité). A cela s'ajoute une importante variabilité interindividuelle pharmacocinétique due à l'hétérogénéité de la fonction rénale et du volume de distribution chez les nouveau-nés, difficile à évaluer avant la mise en place du traitement. Cette variabilité importante, une morbidité et mortalité accrues, ainsi qu'un risque de toxicité médicamenteuse justifient un suivi thérapeutique des concentrations (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) de la vancomycine dans cette population.^[1]</p> <p>En Suisse, les posologies de vancomycine basées sur le Neofax et d'autres ouvrages de référence de néonatalogie^[2-5] résultent fréquemment en des taux plasmatiques infra-thérapeutiques susceptibles de conduire à un échec thérapeutique ou à un délai dans la réponse thérapeutique. De plus, un état des lieux effectué récemment dans 9 services de néonatalogie révèle que les schémas posologiques de la vancomycine actuellement utilisée en Suisse ainsi que les modalités de suivi par TDM sont très différentes d'un hôpital à un autre (données non publiées). Les évidences scientifiques et basées sur des preuves nécessaires à la définition des schémas posologiques adéquats manquent pour la vancomycine et pour la plupart des antibiotiques utilisés en néonatalogie. Un consensus national est nécessaire pour optimiser la prise en charge de tels patients et harmoniser les pratiques au niveau suisse.</p>
--	---

<p>Littérature Analyse des données de la littérature</p>	<p>La vancomycine est l'antibiotique de choix en néonatalogie pour le traitement d'infections à Staphylocoques coagulase-négatif ou à Staphylocoques dorés résistants à la méthicilline (MRSA). Ces infections sont particulièrement sévères chez les nouveau-nés prématurés et associées à une morbidité et une mortalité accrues. L'utilisation d'un traitement à des doses efficaces est un facteur clé dans l'issue clinique de ces patients.</p> <p>Le rapport de l'aire sous la courbe (AUC_{24h}) sur la concentration minimale inhibitrice (CMI) du pathogène est actuellement considéré comme le meilleur marqueur pharmacodynamique d'efficacité de la vancomycine. Chez l'adulte, un rapport AUC_{24h}/CMI ≥ 400h a résulté en une meilleure réponse clinique et bactériologique en termes d'éradication de Staphylocoques dorés sensibles (CMI < 1 mg/l) et un taux résiduel inférieur à 10 mg/l a été corrélé à un risque accru de développement de résistances sur des souches Staphylocoques dorés à sensibilité intermédiaire.^[1]</p>
---	---

	<p>Ainsi des taux 10 - 15 mg/l sont en général visés pour une infection avec un germe à CMI < 1 mg/l et des taux de 15 – 20 mg/l pour un MRSA.</p> <p>En néonatalogie et en pédiatrie, des taux résiduels de 5 – 10 mg/l ont longtemps été visés. Les cibles sont actuellement en train d’être revues à la hausse et des cibles de 10 – 15 mg/l sont plutôt visées, notamment en raison d’une préoccupation croissante concernant le développement de germes résistants, comme les MRSA. Selon une étude récente, un taux résiduel entre 7 – 11 mg/l lors d’administration journalière d’une à deux doses de vancomycine est hautement prédictif d’un ratio $AUC_{24h}/CMI > 400h$ chez les nouveau-nés et permet donc de couvrir la majorité des infections dans cette population.^[6]</p> <p>D’un point de vue pharmacocinétique, il existe actuellement plusieurs études caractérisant le profil pharmacocinétique de la vancomycine dans la population de nouveau-nés à terme et prématurés. Ces études ont permis de mettre en évidence certains facteurs influençant la cinétique de la vancomycine: le poids de naissance et actuel, l’âge gestationnel et postnatal, la fonction rénale ainsi que certaines co-médications comme les antiinflammatoires non-stéroïdiens.^[7-10] Ces résultats sont cependant difficilement utilisables pour l’élaboration d’un schéma posologique répondant aux nouvelles cibles thérapeutiques de la vancomycine en raison de leur grande hétérogénéité et parfois de leur trop grande complexité, rendant leur utilisation pratique difficile.</p> <p>En Suisse, les modalités d’administration de la vancomycine varient selon les centres. Une revue des pratiques à l’échelle nationale par nos collègues bâlois dans le cadre du projet <i>SwissNeoDose</i> révèle en effet que les différents services de néonatalogie appliquent presque tous un schéma posologique différent, incluant 4 facteurs d’adaptation des doses (créatinine sérique, âge gestationnel, âge postnatal, poids) et utilisent des cut-off d’âge différents. Selon Van den Anker, l’implémentation d’une stratégie de dosage de la vancomycine devrait notamment se baser sur une combinaison de l’âge gestationnel et de l’âge postnatal, car ces paramètres prennent en compte l’évolution de la composition de l’organisme, donc du volume de distribution, et de la fonction rénale.^[11]</p>
--	---

<p>Objectifs du projet</p> <p>Hypothèse Justification Résultats attendus Impact pour la pratique</p>	<p>Hypothèse :</p> <p>La caractérisation de la pharmacocinétique de la vancomycine dans une large cohorte de patients de néonatalogie et l’identification des facteurs clés impliqués dans la variabilité des concentrations permettra de proposer un schéma posologique optimal et simplifié afin d’assurer son application en routine clinique adapté aux nouvelles cibles thérapeutiques.</p> <p>Objectifs :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Caractériser la pharmacocinétique de population de la vancomycine chez des nouveau-nés prématurés et à terme. 2. Identifier les facteurs influençant les concentrations de vancomycine basé sur un principe de parcimonie (le moins de paramètres possibles dans un souci de simplification et d’utilisation facilitée en pratique clinique). 3. Sur la base des modèles développés et des paramètres influençant les concentrations de vancomycine, définir des schémas posologiques et la meilleure stratégie de TDM permettant d’atteindre les cibles thérapeutiques. <p>Résultats attendus :</p> <p>L’analyse de population des concentrations de vancomycine issues d’une large cohorte de nouveau-nés prématurés et à terme permettra d’optimiser les schémas posologiques de ce médicament et de mieux ou plus vite atteindre les cibles thérapeutiques adéquates. Nous espérons ainsi améliorer la prise en charge de ces</p>
---	---

	<p>patients très à risque de morbidité sévère et de mortalité. Outre l'optimisation de la prise en charge des patients de néonatalogie, cette approche pourrait également permettre une diminution du nombre de prélèvements et des couts pour l'institution.</p> <p>Impact : Les propositions de schémas posologiques optimisés et de suivi des taux de vancomycine pourront être directement utilisées dans les services de néonatalogie en Suisse.</p>
--	--

<p>Description de la méthode</p> <p>Protocole, type d'étude, analyse des résultats, statistique</p>	<p>Design de l'étude : étude observationnelle et rétrospective.</p> <p>Données : 2800 concentrations de vancomycine prélevées chez des patients de néonatalogie, récoltées rétrospectivement au CHUV entre 2006 et 2016 et aux HUG dans le cadre d'un suivi TDM de routine.</p> <p>Méthodes :</p> <p>1. Pharmacocinétique de population de la vancomycine : L'analyse de population sera effectuée par régression non-linéaire à l'aide du programme NONMEM®. Différents modèles décrivant au mieux les concentrations observées seront testés et la variabilité des concentrations sera quantifiée. L'influence des caractéristiques démographiques, cliniques et environnementales suivantes sur la cinétique de la vancomycine sera évaluée : âge gestationnel, âge postnatal, poids, sexe, créatinine, administration simultanée d'autres médicaments et autres si jugés relevant. Le choix du meilleur modèle sera effectué par le test de Fisher avec un seuil de significativité fixé à $p < 0.05$ en analyse univariée et à $p < 0.01$ en analyse multivariée. Outre les tests statistiques, les variables ayant un effet clinique relevant seront incluses dans le modèle.</p> <p>2. Evaluation d'un schéma posologique adapté Les paramètres pharmacocinétiques moyens, leur variabilité et les paramètres identifiés comme ayant une influence sur la distribution et/ou l'élimination de la vancomycine seront utilisés pour simuler les concentrations de vancomycine attendues. Les simulations seront effectuées pour les posologies actuellement en vigueur dans les différents centres suisses et des schémas posologiques alternatifs seront testés. Les concentrations ainsi prédites pourront être comparées et il sera possible de définir le schéma posologique optimal en fonction des cibles actuellement en vigueur (10 – 15 mg/L). Les simulations seront effectuées à l'aide du programme NONMEM®. Le choix du meilleur schéma posologique sera basé sur le pourcentage de patients atteignant la cible thérapeutique définie.</p>
--	--

<p>Lieu(x) d'étude</p> <p>Institutions participant à l'investigation</p>	<p>L'Unité de Pharmacie clinique de l'Ecole de Pharmacie, en collaboration avec la Division de Pharmacologie clinique du CHUV se chargera d'analyser les données et d'élaborer des propositions de schémas posologiques.</p> <p>L'Unité de Pharmacie clinique fera le lien avec le groupe d'experts du <i>SwissPedDose</i> pour la néonatalogie (cf ci-dessous, dont la requérante principale est l'un des principaux responsables) pour discuter les résultats de l'analyse pharmacocinétique et les schémas posologiques proposés et participera activement à la diffusion des nouvelles recommandations aux centres de néonatalogie suisses.</p>
---	---

<p>Outcomes</p> <p>Principaux résultats attendus</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ce projet permettra de comparer les pratiques actuelles à un nouveau schéma posologique de vancomycine optimisé en termes d'atteinte des nouvelles concentrations cibles chez les nouveau-nés. L'implémentation d'une stratégie de traitement adéquate avec la vancomycine pour cette population à risque est importante.
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Les résultats obtenus seront utilisés pour développer des recommandations nationales pour la prescription de vancomycine. • Ce projet permettra de développer ou de renforcer les collaborations entre pharmaciens cliniciens et médecins.
Ampleur nationale Mettre en évidence les aspects justifiant un impact national (ex. importance des outcomes, multicentriques, interdisciplinaire)	Le projet implique une collaboration multicentrique interdisciplinaire qui s'inscrit dans l'initiative <i>SwissNeoDose</i> regroupant des experts suisses en pharmacologie clinique, pharmacie, pharmacie clinique et néonatalogie. L'objectif de cette collaboration nouvellement mise en place en Suisse est de développer des schémas posologiques s'appuyant sur un rationnel scientifique en tenant compte des spécificités de la population néonatale et pédiatrique et à harmoniser les posologies des médicaments au niveau national. Le projet <i>SwissNeoDose</i> pour la néonatalogie est soutenu par la Société Suisse de Néonatalogie qui permettra la validation et la diffusion de nos recommandations dans les centres suisses de néonatalogie.
Planning Calendrier prévu Etapes (milestones)	Le protocole a été accepté par la commission d'éthique du canton de Vaud le 08.03.2016. Extraction des données : mai – septembre 2016 Elaboration du modèle de population de la vancomycine : septembre – janvier 2016 Simulation des schémas posologiques : février – mai 2016 Discussion au niveau suisse dès juin 2017. Publication : fin 2017
Financement Montant nécessaire Utilisation Autres sources de financement	Participation aux frais d'analyse : 10% supervision d'un universitaire expert en pharmacocinétique, 40% chercheur (pharmacien clinicien ou jugé équivalent) pour l'analyse pendant 12 mois : Frs. 55'000.- L'extraction des données sera prise en charge par les fonds institutionnels du CHUV et des HUG. Tous les autres frais liés à ce projet (dont complément salarial, infrastructure, ordinateurs, licence, dissémination/publication des résultats) seront pris en charge par des fonds institutionnels ou privés de l'Unité de Pharmacie clinique de l'Ecole de Pharmacie.
Références	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rybak, M.J., et al., <i>Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists</i>. <i>Pharmacotherapy</i>, 2009. 29(11): p. 1275-9. 2. <i>Neofax</i>. 24th Edition ed. 2011: Thomson Reuters Clinical Editorial Staff 3. Kimberlin, D., <i>Red Book. Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics</i>. 2015. 4. UpToDate. <i>Vancomycin: Pediatric drug information</i>. 03.05.2016]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/vancomycin-pediatric-drug-information?source=search_result&search=vancomycine+dosage&selectedTitle=2%7E150. 5. Schann, F., ed. <i>Drug Doses</i>. 16th ed. 2014. 6. Frymoyer, A., et al., <i>Association between vancomycin trough concentration and area under the concentration-time curve in neonates</i>. <i>Antimicrob Agents Chemother</i>, 2014. 58(11): p. 6454-61. 7. Marsot, A., et al., <i>Vancomycin: a review of population pharmacokinetic analyses</i>. <i>Clin Pharmacokinet</i>, 2012. 51(1): p. 1-13. 8. Seay, R.E., et al., <i>Population pharmacokinetics of vancomycin in neonates</i>. <i>Clin Pharmacol Ther</i>, 1994. 56(2): p. 169-75. 9. de Hoog, M., et al., <i>Vancomycin population pharmacokinetics in neonates</i>. <i>Clin Pharmacol Ther</i>, 2000. 67(4): p. 360-7. 10. Marques-Minana, M.R., A. Saadeddin, and J.E. Peris, <i>Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in neonates. A new proposal of initial dosage guideline</i>. <i>Br J Clin Pharmacol</i>, 2010. 70(5): p. 713-20. 11. van den Anker, J.N., <i>How to optimize the evaluation and use of antibiotics in neonates</i>. <i>Early Hum Dev</i>, 2014. 90 Suppl 1: p. S10-2.