

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## **Pr Vancomycine chlorhydrate pour injection**

(Chlorhydrate de vancomycine, USP)

Vancomycine à 500 mg/fiole, 1 g/fiole et 10 g/fiole

## ANTIBIOTIQUE

**SteriMax Inc.**  
1-2735 Matheson Blvd. East  
Mississauga, ON  
L4W 4M8

Date de préparation :  
Le 20 août 2013

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### NOM DU MÉDICAMENT

## **Pr Vancomycine chlorhydrate pour injection**

(Chlorhydrate de vancomycine, USP)

Vancomycine à 500 mg/fiole, 1 g/fiole et 10 g/fiole

### CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

**Antibiotique**

### ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'action bactéricide de la vancomycine contre la plupart des bactéries à Gram positif découle de l'inhibition de la biosynthèse des polymères de peptidoglycane durant la deuxième étape de la synthèse de la paroi lors de la division cellulaire. Cet effet se produit à un endroit différent de celui où agissent les pénicillines et les céphalosporines. La composition de la membrane cytoplasmique et sa perméabilité peuvent également se modifier. Il a aussi été démontré que la vancomycine inhibe sélectivement la synthèse de l'ARN.

La vancomycine est un antibiotique glycopeptide tricyclique, dérivé d'*Amycolatopsis orientalis* (appelé autrefois, *Nocardia orientalis*). Elle est surtout active contre les microorganismes à Gram positif, notamment les staphylocoques et les streptocoques, et agit sur les souches résistantes à la méthicilline de *Staphylococcus aureus* et de *Staphylococcus epidermidis*.

La vancomycine est faiblement absorbée depuis le tractus gastro-intestinal (GI). On l'administre par voie intraveineuse (i. v.) dans le traitement de certaines infections systémiques.

À la suite de l'administration par voie i.v., la vancomycine se distribue rapidement; on a relevé des concentrations inhibitrices de vancomycine dans les liquides péricardiques, pleuraux, ascitiques et synoviaux. De faibles concentrations du médicament peuvent se retrouver dans le LCR en cas d'inflammation des méninges. Le volume de distribution de la vancomycine se situe entre 0,43 et 1,25 L/kg. On a signalé qu'à des concentrations de 10 à 100 µg/mL, la liaison de la vancomycine aux protéines sériques *in vitro* est de l'ordre de 52 to 60 %.

### Pharmacocinétique

Chez des sujets dont la fonction rénale est normale, la perfusion de doses multiples de vancomycine à 1 g (15 mg/kg) pendant 60 minutes a entraîné des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 63 mg/L, immédiatement après la fin de la perfusion, des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 23 mg/L, 2 heures après la fin de la perfusion et des

concentrations plasmatiques moyennes d'environ 8 mg/L, 11 heures après la fin de la perfusion. La perfusion de doses multiples de 500 mg pendant 30 minutes a entraîné des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 49 mg/L à la fin de la perfusion, des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 19 mg/L, 2 heures après la fin de la perfusion, et des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 10 mg/L, 6 heures après la fin de la perfusion. Les concentrations plasmatiques sont légèrement plus élevées que celles qui suivent l'administration d'une seule dose, car l'accumulation du médicament a tendance à se produire dans les 2 ou 3 jours qui suivent l'administration i.v., à des intervalles de 6 ou de 12 heures. On a signalé que la demi-vie d'élimination sérique de la vancomycine chez les adultes dont la fonction rénale est normale est d'environ 4 à 6 heures.

La vancomycine est éliminée des reins, tout d'abord par filtration glomérulaire; environ 80 à 90 % de la dose est excrétée dans l'urine dans les 24 heures. La détérioration de la fonction rénale retarde l'excrétion et entraîne des concentrations élevées de médicament dans l'organisme, associées à une augmentation de la toxicité. Chez les personnes âgées, la clairance rénale et systémique totale peut être réduite.

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Vancomycine chlorhydrate pour injection, administré par voie intraveineuse, est indiqué dans le traitement des infections staphylococciques graves ou mettant en jeu le pronostic vital, chez des patients qui ne peuvent recevoir des pénicillines ou des céphalosporines ou chez lesquels ce type de traitement a échoué, ou chez des patients qui ont contracté une infection à staphylocoques résistants à d'autres antibiotiques, incluant la méthicilline.

La vancomycine, en monothérapie, s'est avérée efficace dans le traitement de l'endocardite à staphylocoques. On a aussi signalé que la vancomycine s'est révélée efficace, seule ou en association avec un aminoside, dans le traitement de l'endocardite due à *S. viridans* ou à *S. bovis*. En présence d'une endocardite due à des entérocoques (*S. faecalis*), la vancomycine n'a été efficace qu'en association avec un aminoside.

On a signalé que la vancomycine était efficace en traitement de l'endocardite diphtéroïde. Son utilisation en association avec la rifampine ou un aminoside, ou les deux, en présence d'une endocardite sur prothèse valvulaire précoce due à *S. epidermidis* ou à des diphtéroïdes a été couronnée de succès.

On a confirmé l'efficacité de la vancomycine dans le traitement d'autres infections staphylococciques, notamment l'ostéomyélite, la pneumonie, la septicémie et les infections des tissus mous.

On utilise des antibiotiques en traitement d'appoint aux mesures chirurgicales appropriées lorsque les infections staphylococciques sont localisées et purulentes.

Il faudrait obtenir des prélèvements pour des cultures bactériologiques, afin d'isoler et d'identifier les microorganismes responsables et de déterminer leur sensibilité à la vancomycine.

Bien qu'on n'ait pas mené d'études cliniques d'efficacité contrôlées, l'*American Heart Association* et l'*American Dental Association* recommandent la vancomycine par voie

intraveineuse en prophylaxie de l'endocardite bactérienne chez des patients à risque dans les circonstances suivantes :

- a) Interventions dentaires, buccales ou interventions touchant les voies respiratoires supérieures :

Traitement prophylactique de rechange chez des patients à risque élevé, allergiques à l'ampicilline, à l'amoxicilline ou à la pénicilline.

- b) Interventions génito-urinaires et gastro-intestinales :

En association avec la gentamycine, chez des patients allergiques à l'ampicilline, à l'amoxicilline ou à la pénicilline.

Au moment où il choisit des antibiotiques pour prévenir l'endocardite bactérienne, le médecin devrait lire la déclaration commune intégrale de l'*American Heart Association* et de l'*American Dental Association* (JAMA 1990; 264: 2919-2922).

On peut administrer par voie orale la forme parentérale de vancomycine pour traiter l'entérococolite staphylococcique et la colite pseudomembraneuse induite par des antibiotiques, due à *Clostridium difficile*. **La vancomycine administrée par voie parentérale n'est pas efficace dans ces indications. La vancomycine par voie orale ne s'est pas avérée efficace dans le traitement d'autres types d'infections. La vancomycine ne s'est pas révélée efficace *in vitro* contre les bacilles à Gram négatif, les mycobactéries ou les champignons.**

### CONTRE-INDICATIONS

Vancomycine chlorhydrate pour injection est contre-indiqué chez des patients présentant une hypersensibilité connue au chlorhydrate de vancomycine.

### MISES EN GARDE

L'administration rapide (en quelques minutes) d'un bolus de vancomycine peut provoquer une hypotension exagérée prenant la forme d'un choc et, dans de rares cas, d'un arrêt cardiaque.

On doit administrer vancomycine chlorhydrate pour injection dans une solution diluée, pendant au moins 60 minutes, pour prévenir les réactions liées à une perfusion rapide. L'interruption de la perfusion entraîne habituellement la disparition prompte de ces réactions (voir **PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Il faut adapter la posologie de vancomycine chlorhydrate pour injection chez les patients présentant une dysfonction rénale (voir **PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Les concentrations sériques peuvent devenir toxiques lorsque la vancomycine est administrée par voie intraveineuse. La vancomycine est excrétée par les reins et les concentrations sanguines s'élèvent considérablement lorsque la clairance rénale est réduite. Chez des patients présentant une dysfonction rénale ou une surdité sous-jacente ou chez ceux recevant un traitement concomitant par un autre agent ototoxique, comme un aminoside, le risque d'ototoxicité et de

néphrotoxicité semble augmenter de façon marquée pendant l'administration parentérale lorsque les concentrations sanguines sont élevées ou que le traitement est prolongé. La vancomycine est peu absorbée à la suite de l'administration par voie orale; des concentrations sériques toxiques n'ont pas été constatées après la prise par voie orale.

L'ototoxicité s'est manifestée chez des patients recevant de la vancomycine. On a signalé des cas d'ototoxicité lorsque les concentrations sériques de vancomycine se sont situées entre 40 et 80 µg/mL. La surdité peut être précédée par des acouphènes. L'ototoxicité peut être transitoire ou permanente. Les personnes âgées sont davantage prédisposées à des lésions de l'appareil auditif. Selon l'expérience acquise avec d'autres antibiotiques, la surdité peut évoluer malgré l'arrêt du traitement.

Une surveillance attentive est de mise lors de l'administration concomitante ou séquentielle d'autres agents neurotoxiques et/ou néphrotoxiques, en particulier des aminosides, des diurétiques de l'anse, des bloqueurs neuromusculaires, la céphaloridine, la polymyxine B, la colistine, la viomycine, la paromomycine, la bacitracine, l'amphotéricine B et le cisplatine.

Si on administre en concomitance la vancomycine par voie orale et parentérale, leur effet peut être additif. Il faut prendre en considération ce risque lorsqu'on calcule la dose totale. Dans ces circonstances, on recommande une surveillance attentive des concentrations sériques.

### **PRÉCAUTIONS**

On doit administrer vancomycine chlorhydrate pour injection dans une solution diluée, pendant au moins 60 minutes, pour prévenir les réactions liées à une perfusion rapide. Pour réduire le risque d'une réaction hypotensive, il faut surveiller la pression artérielle du patient pendant la perfusion. L'interruption de la perfusion entraîne habituellement la disparition prompte de ces réactions (voir **PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

En raison des risques d'ototoxicité et de néphrotoxicité, la vancomycine doit être administrée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La dose et/ou l'intervalle posologique doivent être soigneusement adaptés. Si l'on doit administrer la vancomycine par voie parentérale à des insuffisants rénaux ou à des patients âgés de plus de 60 ans, on doit suivre de près les concentrations sanguines de vancomycine et réaliser des tests en série pour évaluer la fonction auditive et rénale (voir **PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

En cas de surdité préexistante, il faudrait éviter (dans la mesure du possible) l'utilisation de la vancomycine. Si l'on considère que le traitement est indispensable, il faut surveiller la dose de vancomycine en évaluant à intervalles réguliers la fonction auditive et les concentrations sanguines de médicament.

Il faut soumettre les patients utilisant en concomitance ou de façon séquentielle d'autres médicaments ototoxiques ou néphrotoxiques systémiques ou topiques à des examens audiométriques et à des tests d'exploration de la fonction rénale.

Tous les patients recevant la vancomycine doivent être soumis à intervalles réguliers à des examens hématologiques, à des analyses des urines et à des tests d'exploration de la fonction rénale.

Le traitement à la vancomycine peut exposer au risque de prolifération de microorganismes résistants. Si une nouvelle infection bactérienne ou fongique survient pendant le traitement par ce produit, il faut prendre les mesures appropriées, dont l'abandon du traitement par la vancomycine. Chez des patients sous anti-infectieux, dont la vancomycine par voie intraveineuse fait partie, on a signalé de rares cas de colite pseudomembraneuse induite par la prise d'antibiotiques, due à *Clostridium difficile*.

On a signalé une neutropénie réversible chez des patients recevant la vancomycine (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). On doit surveiller à intervalles réguliers la numération leucocytaire chez les patients qui seront soumis à un traitement prolongé par la vancomycine ou chez ceux qui reçoivent en concomitance des médicaments pouvant provoquer une neutropénie.

**NE JAMAIS ADMINISTRER LA VANCOMYCINE PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE.** La vancomycine irrite les tissus et doit être administrée par un accès intraveineux sécurisé. L'injection intramusculaire de vancomycine ou une extravasation accidentelle peut provoquer des douleurs, une sensibilité au toucher ou une nécrose tissulaire.

Chez les patients recevant de la vancomycine par voie intraveineuse, il y a risque de douleurs et de thrombophlébite, qui peuvent être graves. La fréquence ou la gravité de ces réactions liées à la perfusion peut être diminuée en administrant le médicament lentement, sous forme d'une solution diluée (de 2,5 à 5 mg/mL), et en assurant la rotation des points de perfusion.

On a signalé que la fréquence des réactions liées à la perfusion (dont l'hypotension, les bouffées vasomotrices, l'érythème, l'urticaire et le prurit) augmente lors de l'administration concomitante d'agents anesthésiques. On peut réduire les réactions liées à la perfusion, en perfusant la vancomycine pendant 60 minutes, avant l'induction de l'anesthésie.

On n'a pas évalué l'innocuité et l'efficacité de vancomycine chlorhydrate pour injection en administration par voie intrathécale (intralombaire ou intraventriculaire).

L'administration de la vancomycine par voie intrapéritonéale est contre-indiquée, puisque l'innocuité et l'efficacité de son administration par cette voie n'ont pas été déterminées.

Chez certains patients atteints de troubles inflammatoires de la muqueuse intestinale, l'absorption systémique de la vancomycine administrée par voie orale peut être importante et, de ce fait, ils peuvent être exposés au risque de manifester des réactions indésirables lors d'une administration parentérale. Ce risque est accru en présence d'insuffisance rénale. La clairance rénale et systémique totale de la vancomycine est réduite chez les personnes âgées.

### **Personnes âgées**

Puisque, chez les patients âgés, l'excrétion de la vancomycine est habituellement ralentie, ils sont exposés à un risque accru d'ototoxicité et de néphrotoxicité induites par la vancomycine. Pour prévenir des concentrations sériques excessives de vancomycine, des adaptations posologiques s'imposent chez ces patients (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

### **Enfants**

Chez les prématurés, les nouveau-nés et les nourrissons, une surveillance étroite des concentrations sériques de vancomycine pourrait être justifiée, car ces concentrations pourraient être accrues à cause de l'immaturation des reins de ces patients. Chez les enfants, on a associé

l'administration concomitante de vancomycine et d'agents anesthésiques à de l'érythème et à des bouffées vasomotrices analogues à celles provoquées par l'histamine. On peut réduire ces réactions indésirables en administrant la vancomycine pendant au moins une heure avant l'induction de l'anesthésie (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

### **Femmes enceintes**

L'innocuité de vancomycine chlorhydrate pour injection pendant la grossesse n'a pas été établie. On ne doit utiliser la vancomycine pendant la grossesse que lorsqu'elle est réellement nécessaire. Lors d'une étude clinique contrôlée, on a administré la vancomycine à 10 femmes enceintes ayant contracté des infections staphylococciques graves, compliquées par l'abus de drogues intraveineuses. On a mesuré des concentrations de vancomycine de 13,2 et 16,7 µg/mL dans le cordon ombilical de deux patientes. On n'a pas décelé de surdité neurosensorielle ou de néphrotoxicité attribuables à la vancomycine. Étant donné que le nombre de patientes traitées pendant cette étude a été petit et que la vancomycine ne leur a été administrée que pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse, on ne sait pas si ce médicament peut avoir des effets nuisibles chez le fœtus.

### **Mères allaitantes**

La vancomycine est excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, il faut user de prudence lorsqu'on l'administre à une femme qui allaite. En raison du risque de réactions indésirables graves, il faut décider ou bien d'interrompre l'allaitement ou bien d'abandonner le traitement par ce médicament, en prenant en ligne de compte l'importance de la vancomycine pour la patiente.

### **Patients brûlés**

On a signalé que chez les patients brûlés le taux de clairance corporelle totale de la vancomycine est plus élevé, raison pour laquelle on devrait parfois leur administrer des doses plus fréquentes ou plus élevées. Lorsqu'on administre la vancomycine à ces patients, on recommande de personnaliser les doses et d'assurer chez eux une surveillance étroite.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

Vous pouvez déclarer les réactions indésirables soupçonnées, associées à l'utilisation des produits de santé, au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir

- par télécopie, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou

- par la poste au Programme Canada Vigilance

Santé Canada

Indice postal 0701C

Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

### **Réactions liées à la perfusion**

L'administration rapide de vancomycine chlorhydrate pour injection peut provoquer des réactions anaphylactoïdes, notamment l'hypotension, des sifflements (wheezing), la dyspnée et le prurit. En outre, on a signalé qu'une administration rapide peut entraîner la survenue de rougeurs de la peau dans la région du cou et des épaules (syndrome du « cou rouge ») avec un érythème transitoire, associé à l'urticaire et à une douleur pulsative dans les muscles du dos et de la nuque. Ces réactions se résorbent habituellement en 20 à 30 minutes, mais peuvent aussi persister pendant plusieurs heures. On peut diminuer ou prévenir les réactions liées à la perfusion par une administration plus lente (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

### **Néphrotoxicité**

On a signalé l'installation d'une insuffisance rénale chez des patients traités par la vancomycine, se manifestant principalement par une élévation des taux de créatinine sérique ou d'azote uréique sanguin, particulièrement chez les patients recevant des doses élevées. Dans la plupart des cas, il s'agissait de patients recevant en même temps des aminosides ou présentant une dysfonction rénale préexistante. Lorsque l'administration de la vancomycine a été arrêtée, l'azotémie s'est normalisée chez la plupart des patients. On a signalé de rares cas de néphrite interstitielle chez des patients traités par la vancomycine.

### **Ototoxicité**

On a signalé des pertes auditives chez des patients sous vancomycine. La plupart de ces patients présentaient également une dysfonction rénale ou une surdité préexistante, ou étaient soumis à un traitement concomitant par un médicament ototoxique. On a signalé dans de rares cas, des vertiges, des étourdissements ou des acouphènes.

### **Système hématopoïétique**

On a constaté la survenue d'une neutropénie réversible, s'installant habituellement une semaine ou plus après le début du traitement par la vancomycine ou après l'administration d'une dose totale de plus de 25 g. Chez un grand nombre de patients, la neutropénie s'est rapidement résorbée après arrêt de l'administration de la vancomycine. On a rarement observé l'apparition d'une thrombopénie. On a rarement signalé, par ailleurs, une agranulocytose réversible (numération granulocytaire inférieure à 500/mm<sup>3</sup>).

### **Phlébite**

On a noté une inflammation au point d'injection ainsi qu'une thrombophlébite.

### **Divers**

On a associé à l'administration de la vancomycine des réactions anaphylactiques, des nausées, des frissons, une fièvre médicamenteuse, de l'urticaire, de l'éosinophilie et des éruptions



cutanées, notamment une dermatite exfoliative et le syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique et de rares cas de vasculite.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez immédiatement avec votre centre antipoison régional.

On recommande un traitement de soutien avec maintien de la filtration glomérulaire. On a constaté que les concentrations plasmatiques de vancomycine sont très faiblement modifiées par une hémodialyse traditionnelle. On a signalé une clairance accrue de la vancomycine lorsqu'on a utilisé une hémodialyse à haut flux avec une membrane à forte perméabilité. De 4 à 6 heures après le début de l'hémodialyse à haut flux, on peut abaisser les concentrations de vancomycine à l'état d'équilibre de 10 à 15 % par rapport aux concentrations d'avant la dialyse. Bien que la dialyse péritonéale puisse réduire les concentrations, elle ne permet pas d'éliminer des quantités notables de médicament.

On a signalé que l'hémofiltration et l'hémoperfusion avec la résine de polysulfone permet d'accroître la clairance de la vancomycine.

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

### **POSOLOGIE**

Les solutions de vancomycine chlorhydrate pour injection reconstituées avec de l'eau stérile pour injection ne contiennent pas d'agent bactériostatique et doivent être utilisées sous forme d'injection à dose unique. Si des doses plus faibles sont nécessaires, la portion inutilisée doit être jetée. Avant d'administrer le produit, il faut le diluer une fois de plus (voir **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES – Reconstitution**).

**ADMINISTRER CHAQUE DOSE À UN DÉBIT NE DÉPASSANT PAS 10 mg/min OU PENDANT UN LAPS DE TEMPS D'AU MOINS 60 MINUTES.**

Chez la plupart des patients ayant contracté une infection sensible à la vancomycine, on note une réponse thérapeutique en l'espace de 48 à 72 heures. Le type et la gravité de l'infection et la réponse clinique du patient déterminent la durée du traitement.

### **Posologie en cas d'administration par voie intraveineuse**

#### Adultes ayant une fonction rénale normale

La dose quotidienne habituelle par voie intraveineuse est de 2 g, administrée soit à raison de 500 mg, toutes les 6 heures, soit à raison de 1 g, toutes les 12 heures. Chaque dose doit être administrée pendant un laps de temps d'au moins 60 minutes. D'autres facteurs inhérents au patient, comme l'âge et l'obésité, peuvent dicter la modification de la dose quotidienne habituelle.

#### Adultes présentant une dysfonction rénale

Il faut adapter la posologie chez les patients présentant une dysfonction rénale afin de prévenir des concentrations sériques toxiques. Puisqu'on a signalé que chez ces patients le médicament

peut s'accumuler pendant plusieurs semaines de traitement, on doit vérifier les concentrations sériques à intervalles réguliers. Étant donné que, chez les personnes âgées, la fonction rénale se détériore, une diminution de la posologie pourrait s'avérer nécessaire.

La mesure des concentrations sériques de vancomycine peut aider à optimiser le traitement, particulièrement chez les patients gravement malades, dont la fonction rénale change.

On peut calculer la posologie appropriée chez la plupart des patients présentant une dysfonction rénale ou chez les personnes âgées, en se fiant au tableau suivant, si l'on connaît la clairance de la créatinine. La posologie quotidienne de vancomycine chlorhydrate pour injection en mg est égale à environ 15 fois le taux de filtration glomérulaire en mL/min (voir le Tableau 1).

Tableau 1  
Posologie de la vancomycine chez les patients présentant une dysfonction rénale\*  
(adaptation de Moellering *et al.*, 1981<sup>1</sup>)

Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose de vancomycine chlorhydrate pour injection (mg/24 h)
100	1 545
90	1 390
80	1 235
70	1 080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155
* La dose initiale ne devrait pas être inférieure à 15 mg/kg, même chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.	
Moellering RC., Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a monogram for dosage. <i>Ann Int Med</i> 1981; 94: 343	

La posologie indiquée dans ce tableau n'est pas valable chez les patients fonctionnellement anéphriques sous dialyse. Chez ces patients, il faut administrer une dose initiale de 15 mg/kg de poids corporel pour obtenir rapidement des concentrations sériques thérapeutiques. La dose nécessaire pour maintenir des concentrations sériques stables est de 1,9 mg/kg/24 h. Puisque des doses d'entretien individuelles de 250 à 1 000 mg sont d'utilisation commode, on peut administrer aux patients atteints d'une dysfonction rénale grave, une dose tous les quelques jours plutôt que quotidiennement.

Si l'on ne connaît que la concentration sérique de créatinine, on peut utiliser la formule suivante (en tenant compte du sexe, du poids et de l'âge du patient) pour estimer la clairance de la créatinine. Les clairances de créatinine calculées (mL/min) ne représentent que des estimations.

Estimation des clairances de la créatinine chez les hommes :	$\frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge en n}^{\text{bre}} \text{ d'années})}{72 \times \text{la concentration de créatinine sérique (mg/dL)}}$
les femmes :	0,85 x la valeur ci-dessus

La créatinine sérique doit représenter une fonction rénale à l'état d'équilibre; dans le cas contraire, la valeur estimée de la clairance n'est pas juste. Cette clairance calculée est une surestimation de la clairance réelle chez des patients présentant :

- 1) un trouble caractérisé par un déclin de la fonction rénale, par exemple, un état de choc, une insuffisance cardiaque grave ou une oligurie;
- 2) un trouble découlant d'une relation anormale entre la masse musculaire et le poids corporel total, comme chez les sujets obèses, ou chez ceux présentant une maladie hépatique, un œdème ou une ascite;
- 3) un trouble s'accompagnant d'affaiblissement, de malnutrition ou de sédentarité.

### **Enfants :**

Le schéma posologique indiqué ci-dessous a été utilisé. La perfusion doit s'administrer pendant au moins 60 minutes et on peut l'incorporer dans l'apport liquidien de 24 heures de l'enfant.

### **Nouveau-nés :**

Chez les nouveau-nés, on recommande une dose initiale de 15 mg/kg, suivie d'une dose de 10 mg/kg, administrée toutes les 12 heures, pendant la première semaine de vie, et toutes les 8 heures, par la suite, jusqu'à l'âge de un mois. Chez ces patients, une surveillance étroite des concentrations sériques de vancomycine pourrait se justifier.

### **Nourrissons et enfants :**

La posologie habituelle de vancomycine par voie intraveineuse est de 10 mg/kg/dose, administrée toutes les six heures. Chez la majorité des patients ayant contracté une infection due à des microorganismes sensibles à l'antibiotique, une réponse thérapeutique survient dans les 48 à 72 heures. La durée totale du traitement est déterminée par le type et la gravité de l'infection et par la réponse clinique du patient.

## **Posologie en cas d'administration par voie orale**

### **Adultes**

La dose quotidienne habituelle en présence d'une colite pseudomembraneuse induite par une antibiothérapie, due à *C. difficile* et/ou d'une entérocolite staphylococcique est de 125 à 500 mg, par voie orale, administrée toute les 6 à 8 heures, pendant 7 à 10 jours.

### **Enfants**

La posologie quotidienne habituelle est d'environ 40 mg/kg, en 3 ou 4 doses fractionnées, administrées pendant 7 à 10 jours. La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser les 2 g.

## **MODE D'ADMINISTRATION**

Le mode d'administration recommandé est la perfusion intermittente.

### **Perfusion intraveineuse intermittente :**

La solution reconstituée doit être diluée une fois de plus dans 100 à 200 mL de soluté physiologique normal ou de solution de dextrose à 5 % dans de l'eau distillée stérile pour injection (D5%-E). Cette solution doit être perfusée pendant au moins 60 minutes (voir **RENSEIGNEMENT PHARMACEUTIQUES – Reconstitution**).

### **Perfusion intraveineuse continue :**

On ne doit recourir à une perfusion intraveineuse continue que si la perfusion intermittente n'est pas réalisable.

**Remarque :** Les réactions liées à la perfusion dépendent de la concentration de vancomycine et du débit d'administration. On recommande, chez l'adulte, une concentration inférieure à 5 mg/mL et des débits inférieurs à 10 mg/min (voir les recommandations posologiques selon l'âge). Chez certains patients soumis à une restriction liquidienne, on peut utiliser une concentration allant jusqu'à 10 mg/mL; cependant le recours à une concentration si élevée peut accroître le risque de réactions liées à la perfusion. Des réactions liées à la perfusion peuvent toutefois survenir sans égard à la concentration ou au débit d'administration.

### **Administration par voie orale**

On peut diluer le contenu d'une fiole destinée à l'administration i.v. (500 mg) dans 30 mL d'eau, que le patient devra boire. Le produit dilué peut aussi être administré par une sonde nasogastrique.

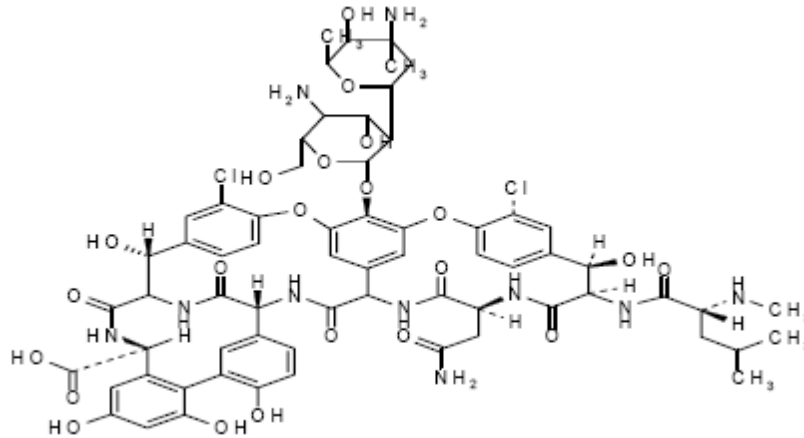
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

**Dénomination commune :** Chlorhydrate de vancomycine

**Dénomination chimique :** monochlorhydrate de (S)-(3S,6R,7R,22R,23S,26S,36R,38aR)-44-[2-O-(3-amino-2,3,6-tridéoxy-3-C-méthyl- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl)- $\beta$ -D-glucopyranosyl]oxy-3-carbamoylméthyl)-10,19-dichloro 2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-tétradécahydro-7,22,28,30,32-pentahydroxy-6-[(2R)-4-méthyl-2-(méthylamino)-valéramido]-2,5,24,38,39-pentaoxo-22H-8,11:18,21-diméthéno-23,36-(iminométhanol)-13,16:31,35-diméthéno-1H,16H-[1,6,9]oxadiazacyclohexadécino-[4,5-m]-[10,2,16]-benzoxadiazacyclotétracosine-26-acide carboxylique.

### Formule développée :



.HCl

**Formule moléculaire :**  $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24} \cdot HCl$

**Poids moléculaire :** 1485,73

### Description :

Le chlorhydrate de vancomycine est un antibiotique glycopeptidique tricyclique. C'est une poudre fluide, blanc cassé, très soluble dans l'eau à un pH de 4, modérément soluble dans du méthanol aqueux, mais insoluble dans des alcools plus concentrés, dans l'acétone ou dans l'éther. Le point de fusion est de 105 °C.

## **Composition**

Les fioles stériles contiennent du chlorhydrate de vancomycine équivalant à 500 mg, 1 g ou 10 g de vancomycine base sous la forme d'un bouchon lyophilisé. À la suite de la reconstitution avec de l'eau stérile pour injection, USP, on obtient une solution transparente dont le pH est de 4,0 (de 2,5 à 4,5). La préparation peut contenir de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH.

## **Reconstitution**

### **Fiole avec couvercle rabattable**

Solution pour la reconstitution : eau stérile pour injection, USP

Reconstituer comme suit (voir le Tableau 2) :

<b>Tableau 2 Reconstitution</b>			
<b>Taille de la fiole à couvercle rabattable</b>	<b>Volume à ajouter au contenu de la fiole</b>	<b>Volume approximatif disponible</b>	<b>Teneur en vancomycine</b>
500 mg	10 mL	10,3 mL	50 mg/mL
1 g	20 mL	20,6 mL	50 mg/mL
5 g	100 mL	103,0 mL	50 mg/mL
10 g	95 mL	97,85 mL	100 mg/mL

**Remarque : LA SOLUTION AINSI OBTENUE DOIT ÊTRE DILUÉE DAVANTAGE.**

### **Perfusion intraveineuse intermittente**

Fiole à 500 mg : Les solutions reconstituées doivent être diluées avec au moins 100 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou de dextrose à 5 % dans de l'eau stérile pour injection.

Fiole à 1 g : Les solutions reconstituées doivent être diluées avec au moins 200 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou de dextrose à 5 % dans de l'eau stérile pour injection.

Fiole à 5 g : Les solutions reconstituées doivent être encore diluées. La fiole grand format pour pharmacies de 5 g est réservée uniquement à l'usage des pharmacies.

Fiole à 10 g : Les solutions reconstituées doivent être encore diluées. La fiole grand format pour pharmacies de 10 g est réservée uniquement à l'usage des pharmacies.

## **Fioles grand format pour pharmacies**

**Les fioles grand format pour pharmacies sont réservées uniquement à l'usage des hôpitaux qui disposent d'un programme reconnu en préparation de solutions intraveineuses.**

**Directives relatives à l'administration des fioles grand format pour pharmacies – perfusion directe interdite :**

Les fioles grand format pour pharmacies comprennent une fiole à **usage unique** réservée exclusivement à l'usage des pharmacies. Les fioles de 5 g et 10 g doivent être suspendues sous une hotte à flux d'air laminaire. Pour entamer les fioles, il faut se servir d'un dispositif de distribution stérile; le contenu des fioles doit être réparti en aliquotes selon une technique aseptique (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**). L'utilisation de seringues ou d'aiguilles n'est pas recommandée à cause du risque de fuites. **Il faut jeter toute portion non utilisée de la solution-mère reconstituée en moins de 8 heures après l'accès initial aux fioles.**

### **Perfusion intraveineuse continue**

Pour obtenir le volume souhaité, le contenu des fioles reconstitué selon le tableau ci-dessus doit être dilué davantage avec l'une des solutions i.v. suivantes :

Solution de dextrose à 5 % pour injection

Solution de dextrose à 3,3 % pour injection et de chlorure de sodium à 0,3 % pour injection

Solution lactée de Ringer pour injection

Solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection

On recommande de ne pas utiliser de concentrations supérieures à 5 mg/mL.

### **Stabilité et recommandations relatives à la conservation**

#### Poudre sèche

La poudre de chlorhydrate de vancomycine doit être conservée à une température de 15 ° à 25 °C.

#### Solutions

Les solutions reconstituées et les préparations pour perfusion soumises à une nouvelle dilution doivent être utilisées dans les 24 heures, si elles sont gardées à la température ambiante, ou dans les 72 heures, si elles sont gardées au réfrigérateur (5 °C). Si la préparation a lieu dans un établissement qui s'est doté d'un programme de mélange de solutions pour administration intraveineuse reconnu, on peut la conserver au réfrigérateur (5°C) pendant au maximum 96 heures.

**REMARQUE :** Comme dans le cas de tous les médicaments destinés à une administration parentérale, les mélanges pour administration intraveineuse doivent être inspectés à l'œil nu avant leur utilisation, pour en vérifier la limpidité et pour déceler la présence de particules ou de précipités, un changement de couleur ou la moindre fuite, dans la mesure où les solutions ou leur contenant le permettent. On ne doit

utiliser aucune solution trouble ou présentant des particules, un précipité, un changement de couleur ou des fuites. Jeter toute portion inutilisée.

### Incompatibilité

Comme le pH de la solution de vancomycine est faible, elle peut altérer la stabilité physique d'autres composés.

Parmi les substances particulières dont l'incompatibilité a été constatée, citons l'aminophylline, le succinate sodique de chloramphénicol, le chlorothiazide sodique, le phosphate sodique de dexaméthasone, la diphénylhydantoïne sodique, la méthicilline sodique, le complexe de vitamine B<sub>12</sub> avec vitamine C, la diéthanolamine de sulfisoxazole, l'héparine sodique, la pénicilline G potassique, le succinate d'hydrocortisone sodique, l'amobarbital sodique, la nitrofurantoïne sodique, le pentobarbital sodique, le phénobarbital sodique, le sécobarbital sodique, le bicarbonate de sodium, la sulfadiazine sodique et la warfarine sodique.

**REMARQUE :** Pour améliorer le goût de la solution destinée à l'administration par voie orale, on y a ajouté certains sirops aromatisés d'utilisation courante. On ne possède aucune information pouvant indiquer que la puissance ou l'efficacité du médicament ont été modifiées par l'ajout de tels agents.

### **PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**

Vancomycine chlorhydrate pour injection est présenté sous la forme d'une poudre stérile lyophilisée de chlorhydrate de vancomycine équivalent à:

- 500 mg de base de vancomycine dans des fioles en verre de 10 mL et de 20 mL à dose unique, fermées avec un bouchon en caoutchouc et un couvercle rabattable. Boîtes de 10 (fioles de 20 mL) ou de 25 (10 fioles de mL).
- 1 g de base de vancomycine dans des fioles en verre de 20 mL à dose unique, fermées avec un bouchon en caoutchouc et un couvercle rabattable. Boîtes de 10.
- 10 g de base de vancomycine dans des fioles en verre de 100 mL à dose unique, fermées avec un bouchon en caoutchouc et un couvercle rabattable. Les fioles sont emballées individuellement\*.

\*Les étiquettes des fioles de 10 g sont dotées de dispositifs de suspension intégrés que l'on peut détacher pour suspendre la fiole sous hotte à flux d'air laminaire.



## MICROBIOLOGIE

### Tour d'horizon

On n'a pas décelé de résistance croisée entre le chlorhydrate de vancomycine et d'autres classes d'antibiotiques. On a constaté qu'une résistance induite en laboratoire émerge lentement et de façon graduelle. On n'a pas signalé pendant l'utilisation clinique l'émergence d'une résistance des staphylocoques à la vancomycine. Des changements dans le pH ou la présence de sérum ne modifient pas notablement l'activité de la vancomycine.

La vancomycine est active *in vitro* contre les staphylocoques, notamment *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* (dont des souches hétérogènes résistantes à la méthicilline), contre les streptocoques, notamment *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (dont des souches résistantes à la pénicilline); *Streptococcus agalactiae*, le groupe viridans, *Streptococcus bovis*, et les entérocoques (à savoir *Streptococcus faecalis*); les espèces *Clostridium*, notamment *Clostridium difficile*, (dont les souches toxigènes responsables de l'entéocolite pseudomembraneuse) et les diphthéroïdes. Les autres microorganismes sensibles à la vancomycine *in vitro* sont notamment *Listeria monocytogenes*, les espèces *Lactobacillus*, les espèces *Actinomyces*, les espèces *Clostridium* et les espèces *Bacillus*.

**Remarque :** De nombreuses souches de streptocoques, de staphylocoques, *C. difficile* et d'autres bactéries à Gram positif sont sensibles *in vitro* à des concentrations de 0,5 à 5 mg/L. Les staphylocoques sont en général sensibles à une concentration de chlorhydrate de vancomycine inférieure à 5 mg/L, mais un petit nombre de souches de *S. aureus* ne peuvent être inhibées qu'à des concentrations se situant entre 10 et 20 mg/L.

La vancomycine ne s'est pas révélée efficace *in vitro* contre les bacilles à Gram négatif, les mycobactéries ou les champignons.

On trouve au Tableau 3 des données sur la sensibilité montrant l'activité antibactérienne de la vancomycine.

**Tableau 3**

**Activité antibactérienne de la vancomycine in vitro**

Microorganisme	Nombre d'isolats	CMI <sub>50</sub> (mg/L)	CMI <sub>90</sub> (mg/L)
<i>S. aureus</i>	90	1,6	3,1
<i>S. aureus</i>	22	0,7	0,9
<i>S. aureus</i> (résistant à la méthicilline)	22	1,6	3,1
<i>S. aureus</i> (résistant à la méthicilline)	26	0,4	0,4
<i>S. epidermidis</i>	50	1,6	6,3
<i>S. epidermidis</i> (résistant à la méthicilline)	27	1,6	3,1
<i>S. epidermidis</i>		2,0	4,0

(résistant à la méthicilline)	25		
Staphylocoques à coagulase négative	200	2,0	4,0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	110	0,5	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	74	0,5	0,5
<i>S. pneumoniae</i> (résistant à la pénicilline)	10	1,0	2,0
<i>S. bovis</i>	100	0,25	0,5
<i>Streptococcus mutans</i> (groupe viridans)	82	0,8	1,6
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Groupe B)	148	1,6	1,6
<i>Streptococcus faecalis</i>	347	1,6	1,6
Diphthéroïdes (incluant des souches CDC-JK)	98	0,8	0,8
Espèces <i>Listeria</i>	26	0,8	1,6
<i>Clostridium difficile</i>	78	1,0	2,0
Espèces <i>Clostridium</i>	14	0,8	3,1
Espèces <i>Lactobacillus</i>	3	1,25	---
Espèces <i>Actinomyces</i>	58	5,0	---
<i>Bacillus cereus</i>	10	2,2 (moyenne)	---

### **Synergie**

La vancomycine et un aminoside, administrés en association, agissent en synergie *in vitro* contre de nombreuses souches de *S. aureus*, de streptocoques du groupe D non entérocoques, d'entérocoques et de certaines espèces de streptocoques (groupe viridans).

### **Épreuves de sensibilité / méthodes de diffusion et de dilution**

Les recommandations suivantes se fondent sur les normes courantes de sensibilité antimicrobienne du NCCLS, M2-A5, M7-A3 et M2-A5, pour les méthodes de diffusion sur disque et de dilution. Les normes de performance des épreuves de sensibilité se fondent sur les tableaux du document M100-S5 du NCCLS.

L'épreuve de sensibilité par la méthode standard du disque (utilisant un disque imprégné de chlorhydrate de vancomycine à 30 µg) et de dilution pour déceler des microorganismes à Gram positif autres que *S. pneumoniae* et les entérocoques doit être interprétée selon les critères énoncés au Tableau 4.

<b>Tableau 4</b> <b>Critères d'interprétation des méthodes standard du disque et de dilution</b>		
	<b>Diamètre de la zone (mm)</b>	<b>Corrélation CMI appropriée (mg/L)</b>
Sensible	≥ 12	≤ 4
Intermédiaire	10 – 11	de 4 à < 16
Résistant	≤ 9	≥ 16
<b>Remarque :</b> Ces critères et la définition concordent avec ceux du NCCLS. Code pour les commandes M100-55.		

Le Tableau 5 et le Tableau 6 présentent les critères d'interprétation des épreuves de sensibilité standard faisant appel au disque et à la méthode dilution pour déceler *S. pneumoniae* et les entérocoques, respectivement.

<b>Tableau 5</b> <b>Critères d'interprétation des méthodes standard du disque et de dilution pour détecter <i>S. pneumoniae</i></b>		
	<b>Diamètre de la zone (mm)</b>	<b>Corrélation CMI appropriée (mg/L)</b>
Sensible	≥ 17	≤ 1
<b>Remarque :</b> Les souches, qui d'après les résultats, feraient partie d'une des catégories « non sensibles » devraient être envoyées à un laboratoire de référence pour des tests additionnels.		

<b>Tableau 6</b> <b>Critères d'interprétation des méthodes standard du disque et de dilution pour détecter les entérocoques</b>		
	<b>Diamètre de la zone (mm)</b>	<b>Corrélation CMI appropriée (mg/L)</b>
Sensible	≥ 17	≤ 4
Résistance intermédiaire	15 -16	--
Résistant	≤ 14	≥ 32

Si l'épreuve montre que le microorganisme testé est « sensible », il répondra vraisemblablement au traitement.

Si l'épreuve montre que le microorganisme testé est de « résistance intermédiaire », il répondra vraisemblablement au traitement, si l'infection est confinée à des tissus ou à des liquides dans lesquels on peut atteindre des concentrations élevées d'antibiotique.

Si l'épreuve montre que le microorganisme testé est résistant, il est peu vraisemblable que les concentrations médicamenteuses atteignables puissent être inhibitrices; il faudrait alors choisir une autre antibiothérapie.

### **Méthodes de diffusion standardisées**

Les méthodes standardisées exigent le recours à des bactéries témoins. Le disque imprégné de chlorhydrate de vancomycine à 30 µg doit indiquer les diamètres de zone présentés au Tableau 7.

<b>Tableau 7</b>	
<b>Diamètre de la zone pour le disque imprégné de vancomycine à 30 µg</b>	
<b>Microorganisme</b>	<b>Diamètre de la zone (mm)</b>
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	15 – 19

### **Méthodes de dilution standardisées**

Comme dans le cas des méthodes de diffusion standardisées, les méthodes de dilution exigent le recours à des bactéries témoins. La poudre standard de vancomycine doit donner les valeurs de CMI indiquées au Tableau 8.

<b>Tableau 8</b>	
<b>Valeurs CMI pour la poudre standard de vancomycine</b>	
<b>Microorganismes</b>	<b>CMI (mg/L)</b>
<i>S. aureus</i> ATCC29213	de 0,5 à 2,0
<i>E. faecalis</i> ATCC29212	de 1,0 à 4,0

## **PHARMACOLOGIE**

### **CHEZ L'HUMAIN**

#### **Pharmacodynamie**

La vancomycine est bactéricide et elle semble se lier à la paroi de la cellule bactérienne et bloquer la polymérisation du peptidoglycane. Cet effet s'exerce au niveau d'un autre site que celui sur lequel agissent les pénicillines et entraîne l'inhibition immédiate de la synthèse de la paroi cellulaire et des lésions secondaires à la membrane cytoplasmique.

## **Pharmacocinétique**

Chez des sujets dont la fonction rénale est normale, l'administration par voie intraveineuse de doses multiples de vancomycine à 1 g (15 mg/kg), perfusées pendant 60 minutes, entraîne des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 63 mg/L dès la fin de la perfusion, des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 23 mg/L, 2 heures après la fin de la perfusion, et des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 8 mg/L, 11 heures après la fin de la perfusion. L'administration de doses multiples de 500 mg, perfusées pendant 30 minutes, entraîne des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 49 mg/L à la fin de la perfusion, des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 19 mg/L, 2 heures après la fin de la perfusion et des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 10 mg/L, 6 heures après la fin de la perfusion. Les concentrations plasmatiques sont légèrement plus élevées que celles notées après l'administration d'une seule dose, puisque l'accumulation a tendance à se manifester de 2 à 3 jours après une administration intraveineuse, à des intervalles de 6 ou de 12 heures.

Chez des sujets dont la fonction rénale est normale, la demi-vie d'élimination plasmatique de la vancomycine est de 4 à 6 heures. Environ 80 à 90 % de la dose administrée de vancomycine est excrétée dans l'urine par filtration glomérulaire pendant les 24 premières heures. L'excrétion de la vancomycine est ralentie en présence de dysfonction rénale. Chez les patients anéphriques, la demi-vie d'élimination moyenne est de 7,5 jours.

La vancomycine ne semble pas être métabolisée dans l'organisme. On ne peut l'éliminer efficacement ni par hémodialyse ni par dialyse péritonéale. On a constaté que les concentrations plasmatiques de vancomycine sont très peu modifiées par une hémodialyse traditionnelle. On a signalé une clairance accrue de la vancomycine lorsqu'on a utilisé une hémodialyse à haut flux avec une membrane à forte perméabilité. De 4 à 6 heures après le début de l'hémodialyse à haut flux, on peut abaisser les concentrations de vancomycine à l'état d'équilibre de 10 à 15 % par rapport aux concentrations d'avant la dialyse. Bien que la dialyse péritonéale puisse réduire les concentrations, elle ne permet pas d'éliminer des quantités notables de médicament. Chez les personnes âgées, la clairance rénale et systémique totale peut être réduite.

À la suite de l'administration de la vancomycine par voie orale à des sujets dont la santé est normale, les concentrations sériques sont indécélables, mais des quantités infimes sont récupérées dans l'urine. À la suite de l'administration par voie orale, la vancomycine est excrétée dans les fèces.

À des concentrations sériques de 10 à 100 mg/L, la vancomycine se lie aux protéines sériques à environ 55 %. Après administration par voie i.v. du chlorhydrate de vancomycine, on retrouve des concentrations inhibitrices dans les liquides pleuraux, ascitiques, péricardiques et synoviaux. La vancomycine ne pénètre pas dans le liquide céphalorachidien lorsque les méninges sont saines; mais lorsque celles-ci sont enflammées, une certaine pénétration peut être notée.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

On a évalué la toxicité aiguë de la vancomycine chez le rat, la souris et le chien, On trouve au Tableau 9, les valeurs de la DL<sub>50</sub> obtenues chez ces animaux après administration de la vancomycine par diverses voies.

<b>Tableau 9</b>			
<b>DL<sub>50</sub> (mg/kg) de vancomycine chez le rat, la souris et le chien</b>			
<b>Voie d'administration</b>	<b>Rat</b>	<b>Souris</b>	<b>Chien</b>
Intraveineuse	319 ± 14	489 ± 41	292 ± 29
Intrapéritonéale	2 218 ± 240	1 734 ± 227	--
Sous-cutanée	--	> 5 000	--
Orale	--	> 5 000	--

Après l'administration de la vancomycine par voie intraveineuse à des rats et à des souris, les animaux sont morts rapidement à la suite de convulsions cloniques, qui traduisent un effet direct sur le SNC. À la suite de l'administration par voie sous-cutanée, aucun rat n'est mort, mais on a observé une importante nécrose et desquamation des tissus sous-cutanés. Aucune souris n'est morte, même après administration par voie orale de doses de 5 mg/kg. Chez le chien, la mort a généralement été provoquée par une insuffisance rénale survenue plusieurs jours après l'administration du médicament. Administrée à des chiens par voie intraveineuse dans une solution à 5 %, à un débit de 0,6 mL/min, la vancomycine a provoqué une légère chute de la pression artérielle reliée à la dose. Lorsqu'on a administré aux mêmes chiens, les mêmes doses, à un débit de 15 mL/min, la pression artérielle a chuté notablement, la baisse pouvant atteindre 40 %. Cet effet semble être attribuable à une réponse histaminergique.

### **Toxicité subaiguë**

On a administré à des chiens par voie intraveineuse une dose quotidienne de vancomycine de 12,5 mg et de 50 mg/kg pendant 21 à 311 jours. Chez 4 chiens sur 22, recevant 50 mg/kg/jour, on a observé une légère atteinte rénale.

Les singes ont toléré des doses intraveineuses de 25 à 50 mg/kg/jour, pendant 16 à 178 jours, une irritation au point d'injection ayant été le seul effet toxique.

On n'a pas observé de toxicité systémique chez des chats recevant par voie intraveineuse des doses de 25 et de 50 mg/kg/jour pendant trois mois.

Des doses de 150 mg de vancomycine ou de 60 mg de tobramycine administrées à des rats n'ont pas provoqué de néphrotoxicité; cependant, lorsque ces deux agents ont été co-administrés, une toxicité rénale importante est survenue.

## RÉFÉRENCES

1. AHFS Drug Information. American Society of Hospital Pharmacists Inc., Bethesda, MD, USA 1994: 357-359
2. Barna, JCJ, Williams DH. The structure and mode of action of glycopeptide antibiotics of the vancomycin group. Am Rev microbial 1984; 38: 339-357
3. Bartlett JG. Treatment of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. Rev. Infect. Dis 1984; 6 (Suppl I): S235-41
4. Benner EJ, Morthland V. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. N. Engl. J. Med 1967; 227:676
5. Bunke CM, Aronoff GR et al. Vancomycin kinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis. Clin Pharmacol Ther 1983; 34: 631
6. Cantu TG, Yamanake-uen NA et al. Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. Clin. Infect Dis 1994; 18: 533-543
7. Cooper GL, Given DB. Vancomycin, a comprehensive review of 30 years of clinical experience. Park Row Publishers, Inc. March 1986
8. Dudley, MN, Quintiliani R et al. Absorption of vancomycin. Ann Intern Med 1984; 104: 144
9. Geraci JE, Heilman ER et al. Antibiotic therapy of bacterial endocarditis VII. Vancomycin for acute micrococcal endocarditis. Proc Staff Meet Mayo Clin 1958;33: 172
10. Geraci JE, Heilman ER. Vancomycin in the treatment of staphylococcus endocarditis. Proc. Staff Meet Mayo Clin 1960; 35: 316
11. Gilbert DN, Wood CA et al. Failure of treatment with teicoplanin at 6 mg/kg/day in patients with *Staphylococcus aureus* intravascular infections. The infectious disease consortium of Oregon. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35 (Iss1): 79-87
12. Griffith RS. Vancomycin: Continued clinical studies. In: Antibiotics Annual New York. 1956-1957; Medical Encyclopedia, pp. 118-122
13. Guay DR, Vance-Bryan K et al. Comparison of vancomycin pharmacokinetics in hospitalized elderly and young patients using a Bayesian forecaster. J. Clin Pharmacol 1993; 33: 918-922
14. Kavanagh, KT, McCabe BF. Ototoxicity of oral neomycin and vancomycin. Laryngoscope 1983; 93: 649-653
15. Kirby WMM, Divelbiss CL. Vancomycin, clinical and laboratory studies. In: AntibioticsAnnual. New york. 1956-1957; Medical Encyclopedia, pp. 107-117

16. Kirby WMM. Vancomycin therapy of severe staphylococcal infections. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14 (Suppl D): 73-78
17. Kirby WMM. Vancomycin therapy in severe staphylococcal infections. *Rev. Infect Dis* 1981; 3 (Suppl): S236-239
18. Krogstad DJ, Moellering RC et al. Single-dose kinetics of intravenous vancomycin. *J Clin Pharmacol* 1980; 20: 197
19. Moellering RC Jr, Krogstad DJ et al. Vancomycin therapy in patients with impaired renal function; a nomogram for dosage. *Ann Intern Med* 1981; 94: 343
20. Moellering RC. Pharmacokinetics of vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14 (Suppl D): 43-52
21. Mogg GAG, Keighley MRB et al. Antibiotic-associated colitis – a review of 66 cases. *Br J Surg* 1979; 66: 738-742
22. National Committee for Clinical Laboratory Standards, M100-S5. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. NCCLS M100-S5, Vol. 14, No. 16. Villanova PA 1994
23. National Committee for Clinical Laboratory M7-T. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. NCCLS, Villanova, PA; 1983
24. Pancorbo S, Conty C. Peritoneal transport of vancomycin in four patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1982; 31: 37
25. Pauly DJ, Musa DM et al. Risk of nephrotoxicity with combination vancomycin-aminoglycoside antibiotic therapy. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 378-382
26. Redfield DC et al. Cerebrospinal fluid penetration of vancomycin. In: Nelson JD, Grassi C (eds.); *Current chemotherapy and infectious disease. Proc. 11<sup>th</sup> Int. Congr Chemotherapy and 19<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology* 1980; 1: 638-640
27. Rice TL. Simplified dosing and monitoring of vancomycin for the burn care clinician. *Burns* 1992; 18: 365-361
28. Romanelli VA, Howie MB et al. Intraoperative and postoperative effects of vancomycin administration in cardiac surgery patients: a prospective, double-blind, randomized trial. *Crit Care Med* 1993; 21 (ISS8): 1124-1131
29. Santre C, Leroy O et al. Pharmacokinetics of vancomycin during continuous hemodialfiltration. *Intensive care Med* 1993; 19: 347-35
30. Sato K, Lin TY et al. Bacteriological efficacy of mafcillin and vancomycin alone or in combination with rifampicin or amikacin in experimental meningitis due to methicillin-susceptible or – resistant *Staphylococcus aureus*. *Jap J Antibiot* 1985; 38: 145-152



31. Sheldrick GM, Jones PG et al. Structure of vancomycin and its complex with acetyl-D-alanyl-D-alanine. *Nature* 1978; 271: 223-225
32. Silva J, Batts DH et al. Treatment of *Clostridium difficile* colitis and diarrhea with vancomycin. *Am J. Med* 1981; 71: 815-821
33. Sorrell TC, Collignon PJ. A prospective study of adverse reactions associated with vancomycin therapy. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16: 235-241
34. USPDI Drug Information for the Health Care Professional. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, USA 1995;1: 2755-2758
35. Watanakunakom C, Glotzbecker C. Enhancements of the effects of antistaphylococcal antibiotics by aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 1974; 6: 802
36. Watanakunakom C, Glotzbecker C. Synergism with aminoglycosides of penicillin, ampicillin and vancomycin against nonenterococcal group D Streptococci and viridans streptococci. *J med Microb* 1977; 10: 133
37. Wold JS, Turnipseed SA. Toxicology of vancomycin in laboratory animals. *Rev Infect Dis* 1981; 3 (Suppl): 224
38. Daljani A, Bisno A et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1990; 264: 2919-2922
39. Chlorhydrate de vancomycine stérile, USP – Monographie de produit. Corporation de soins de la santé Hospira, Ville de Mont-Royal, Québec, le 12 mars 2004