

# Gentamicine et vancomycine: Administration et monitoring thérapeutique chez le nouveau-né

Etude rétrospective et nouvelles recommandations  
Présentation colloque USI/NEONAT 26.11.2009

Claudia Zaugg

1

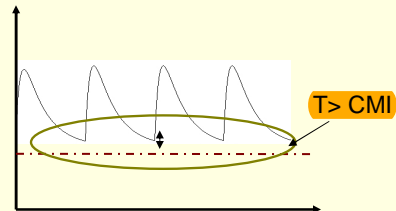
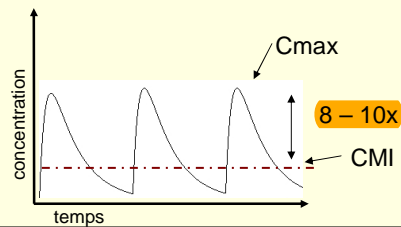
## Plan

- Introduction
  - Gentamicine et vancomycine: points essentiels
  - Rappel : pharmacocinétique
- Résultats principaux de l'étude rétrospective HUG
- Présentation des nouvelles recommandations

2

## Gentamicine et vancomycine: Caractéristiques essentielles

	Gentamicine	Vancomycine
<b>Classe</b>	Aminoglycosides	Glycopeptides
<b>Agit sur</b>	Gram négatif, <b>aérobe</b>	Gram positif, aérobe <b>et anaérobe</b>
<b>Effet</b>	<b>Concentration-dépendant</b>	<b>Temps-dépendant</b>
<b>Indicateur effet</b>	<b>Concentration pic</b> 5 – 10 mg/L	<b>Concentration résiduelle</b> 5 – 10 mg/L
<b>Indicateur EI</b>	<b>Concentration résiduelle</b> ≤ 2 mg/L	<b>Concentration résiduelle</b>



## Gentamicine et vancomycine: Néphrotoxicité

- **Réversible**
- Incidence gentamicine
  - **Adulte (8 - 26%) >> nouveau-né (1.6%)**
- Incidence vancomycine
  - **Adulte (5%)>>nouveau-né**
- Facteurs de risque:
  - **Co-traitement**
  - **Durée du traitement** (gentamicine: ↑ > 3 jours; ↑↑ >> 10 j)
  - Concentration résiduelle (indicateur faible)
- Gentamicine: ↑ créatinine si traitement > 5 – 10 jours

# Gentamicine et vancomycine: Ototoxicité

→ Atteinte cochléaire ou vestibulaire, parfois réversible

## Gentamicine

- Incidence chez l'enfant<sup>4-6</sup> : 0.4 – 2.1%
- Facteurs de risque<sup>1-3</sup>
  - Génétique: 2 mutations identifiées
  - Co-traitement
  - Durée du traitement (> 7 jours)
  - Dose cumulative
  - Pas d'association avec concentrations plasmatiques chez le NN<sup>1</sup>
- Peut encore progresser après l'arrêt

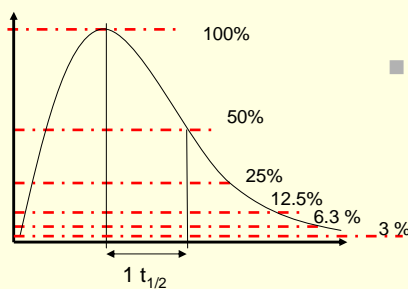
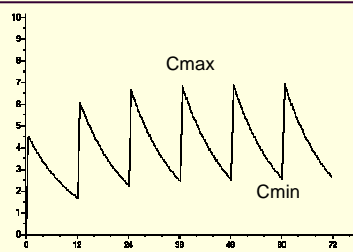
## Vancomycine

- Incidence: < 2% chez l'adulte
- Des études chez l'animal n'ont pas réussi à prouver un effet ototoxique
- Facteurs de risque
  - Co-traitement
  - Pas d'association avec concentrations plasmatiques, durée, dose totale chez le NN<sup>2</sup>

1. de Hoog M et al. J Pediatr. 2003; 142: p. 41-6.  
2. Robertson CM et al. Acta Paediatr. 2006; 95: p. 214-23.  
3. Fligor BJ et al. Pediatrics. 2005; 115: p. 1519-28.

5. Rao SC et al. Cochrane Database Syst Rev. 2006; p. CD005091.  
6. Netaas E et al Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005; 90: p. F294-300  
7. Contopoulos-Ioannidis DG et al Pediatrics. 2004; 114: p. e111-8.

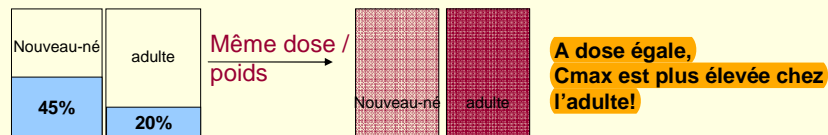
# Rappel: pharmacocinétique



- Etat d'équilibre
  - Temps d'équilibration: 4 demi-vies
- Concentration minimale (=résiduelle)
  - Rapport intervalle/demi-vie
  - Demi-vie (t<sub>1/2</sub>): temps pour que la concentration plasmatique diminue de 50%
  - Après 5 t<sub>1/2</sub>: presque toute la substance est éliminée (> 97%)
- Concentration maximale C<sub>max</sub>
  - Dépend du volume de distribution (V<sub>d</sub>)
  - V<sub>d</sub> = dose [mg]/C<sub>max</sub> [mg/L]

## Pharmacocinétique de la gentamicine

- Distribution surtout dans le liquide extracellulaire (=Vd)



- Élimination par voie rénale (par filtration glomérulaire)
  - $T_{1/2}$  NN : 4 - 13 heures (selon âge postnatal et âge gestationnel)
  - $T_{1/2}$  adulte et enfant: 1 - 3 heures
- Faible distribution vers le cortex rénal et l'oreille interne
  - $T_{1/2}$  tissulaire : 30 - 700 heures
  - Accumulation en cas de traitement de longue durée (> 1 semaine)
    - Augmentation du risque de toxicité

7

## Gentamicine: traitement

- 2 schémas posologiques chez le nouveau-né:
  - Traditionnel: plusieurs doses par jour « multiple daily dosing » (MDD)
    - 2 - 3 mg/kg/dose, intervalle 8 à 24 heures en fonction de l'âge gestationnel
  - À intervalle prolongé « extended interval dosing » (EID)
    - 4 - 5 mg/kg/dose, intervalle 24 à 48 heures en fonction de l'âge gestationnel (ou poids) et l'âge postnatal.

8

## Gentamicine: traitement

- Meta-analyses / études chez le nouveau-né
  - EID vs MDD
    - moins de taux pic < 5 mg/L, moins de taux résiduel > 2 mg/L
    - Efficacité similaire
    - Risque de néphrotoxicité possiblement plus faible
  - EID: > 90 % des cas taux pic 5 – 10 mg/L et taux résiduel < 2mg/L

1. Rao, SC et al. Cochrane Database Syst Rev. 2006(1): p. CD005091.  
3. Contopoulos-Ioannidis, DG et al. Pediatrics. 2004. 114(1): p. e111-8.  
5. González Santacruz et al. An Pediatr (Barc.). 2008. 68(6): p. 581-8.

2. Nestas, E et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005. 90(4): p. F294-300  
4. Murphy, JE. Am J Health Syst Pharm. 2005. 62(8): p. 823-7.

## Vancomycine: pharmacocinétique et traitement

- Distribution dans tous les tissus mais concentration tissulaire variable
- Elimination par voie rénale (filtration glomérulaire)
- Demi-vie:
  - Prématuré: env. 10 heures
  - Nouveau-né à terme: env. 7 heures
  - Enfant: 2 – 3 heures
  - Adulte: 4 – 8 heures
- Schéma posologique chez le nouveau-né:
  - 10 - 15 mg/kg/dose, intervalle de 8 à 24 heures en fonction de l'âge gestationnel

## Etude rétrospective HUG

- Motivation:
  - Impression de
    - Traitement peu standardisé
    - Beaucoup de prélèvements (risque d'anémie!)
    - TDM peu standardisé
  - Projet en collaboration avec la pharmacie
    - Étude rétrospective
    - Période de 12 mois (01.04.2008- 31.03.2009)
    - Tous les nouveau-nés aux USI et NEONAT

11

## Etat de lieu: recommandations aux HUG

- Information (2008)
  - Parfois contradictoire (Clinisoft, PrescoPed, labo, cahier de l'interne, carnet bleu)
  - Peu exhaustives
- Clinisoft et information du labo:

### Gentamicine

- Posologie : 2.5 mg/kg/dose
  - < 26 semaines : 24 h
  - 27-34 semaines : 18 h
  - 35-42 semaines : 12 h
  - > 43 semaines : 8 h
- Résiduel < 1.5 mg/L
- Pic: 5 – 10 mg/L
- Résiduel et pic à la 3<sup>ème</sup> dose

### Vancomycine

- Posologie: 15 mg/kg/dose
  - < 26 semaines : 24 h
  - 27-34 semaines : 18 h
  - 35-42 semaines : 12 h
  - > 43 semaines : 8 h
- Résiduel 5 – 10 mg/L
- Pic: ne pas faire
- Quand?

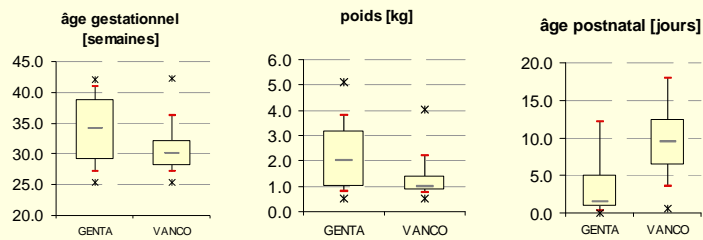
## Population

### Gentamicine

- 102 nouveau-nés
  - 45 filles, 57 garçons

### Vancomycine

- 37 nouveau-nés
  - 18 filles, 19 garçons



13

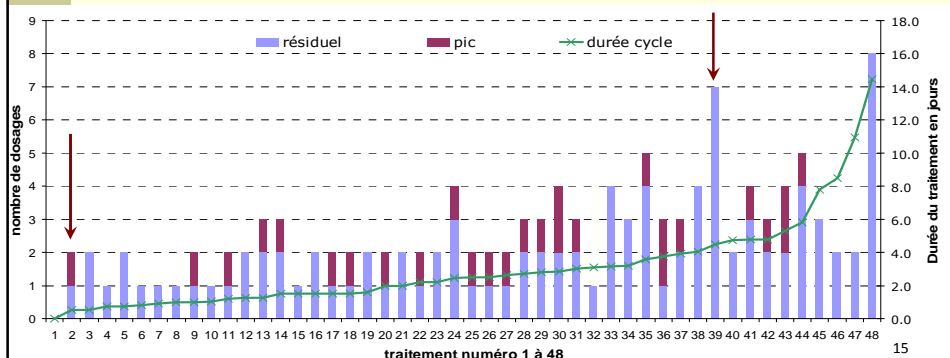
## Gentamicine: traitements

- 119 traitements
- Durée moyenne: 3 jours (0 – 21 jours)
- 3 types de traitements:
  - Type « multiple daily dosing » MDD selon HUG: 40%
  - Type « extended interval dosing » EID (moy 5mg/kg/dose): 57%
  - Autres schémas posologiques (mélange EID/MDD): 3%
- 33% des traitements: au moins une adaptation posologique

14

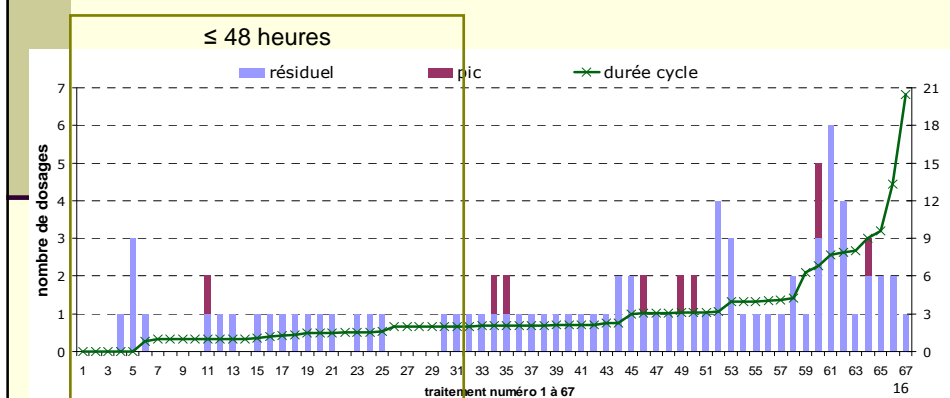
## Gentamicine: traitement selon MDD

- N = 48
- Nombre moyen de dosage : 2.7 (marge : 0 à 8)
- Dosage du pic: 50% des traitements
- Traitement de < 7 jours: 41% > 2 dosages



## Gentamicine: Traitements selon EID

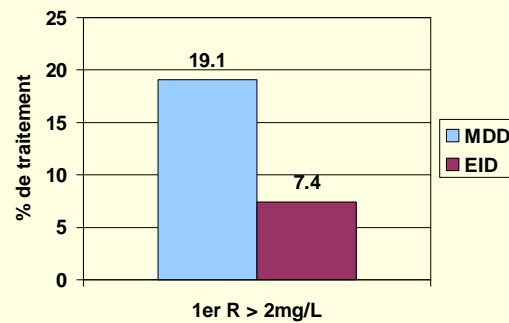
- N = 67
- Nombre moyen de dosage : 1.3 (0 – 6)
- Traitements ≤ 48 heures: TDM effectué dans 58% des cas





## Résultats du premier taux résiduel de la gentamicine

- Valeur moyenne du premier résiduel:
  - EID 1.1 ± 0.7 mg/L
  - MDD 1.6 ± 0.7 mg/L
  - p<0.01
  - Traitement avec un taux résiduel > 2 mg/L:



17

## Résultats des tous les dosages de la gentamicine

Taux résiduel (n = 127)	
< 1 mg/L	36%
1.1- 1.5 mg/L	29%
1.6 – 2 mg/L	17%
2 – 3 mg/L	13%
> 3 mg/L	5%
Taux pic (n = 36)	
< 5 mg/L	25%
5 – 12 mg/L	72%
≥ 12 mg/L	3%

### Limite recommandé dépassé:

- Contrôles itératifs de la concentration (76% des cas)
  - Jusqu'à 4 dosages à la suite
  - 27% de tous les dosages résiduels effectués

### Concentrations subthérapeutiques

- Tous avec schéma MDD
- Augmentation de la dose dans 33% des cas
  - Augmentation faible (< 0.5 mg/kg)

18

## Conclusion gentamicine

---

- Schéma posologique peu standardisé (MDD et EID)
- Traitements EID : moins de prélèvements et de taux résiduels > 2 mg/L
- TDM peu standardisé
  - Taux pic: 50% des traitements MDD et 12% des traitements EID
  - Nombre de dosage et donc des prélèvements élevé
    - Dosages itératifs rapprochés (27% des dosages résiduels)
    - TDM dans 58% des traitements à  $\leq 48$  heures: indication?

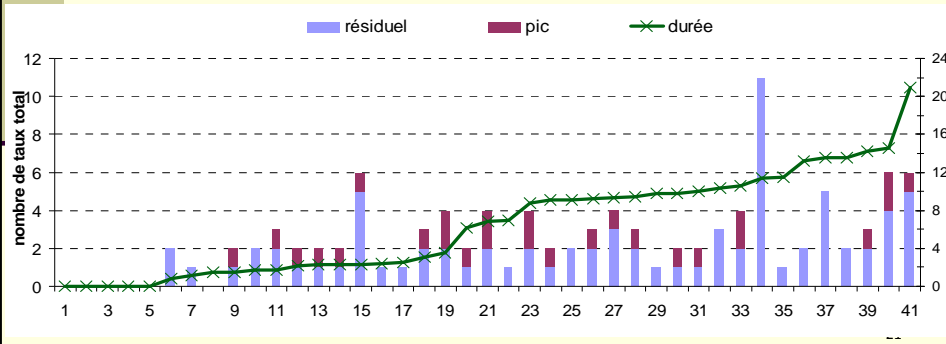
## Vancomycine: traitement

---

- 41 traitements (dont 36 en combinaison avec la gentamicine)
- Durée moyenne: 6.5 jours (0 – 21 jours)
- Dose moyenne: 15 mg/kg (10 – 16 mg/kg)
- Intervalle choisi  $\approx$  recommandations HUG dans 70% des cas
- 56% des traitements: au moins une adaptation de la posologie

## Monitorage de la vancomycine

- N = 41
- Traitements sans TDM: DU
- Nombre de dosage moyen: 2.5 (marge 0 à 11)
- Dosage du pic: 51% des traitements: confusion avec la gentamicine?



## Résultats des dosages de la vancomycine

Taux résiduel (n=62)	(%)
< 5 mg/L	11%
5 – 10 mg/L	58%
10 – 15 mg/L	26%
> 15 mg/L	5%

### Concentrations subthérapeutiques

- 86% des cas: pas d'adaptation de la posologie

### Limite recommandé dépassé

- Contrôles itératifs de la concentration (dans 53% des cas)
  - Jusqu'à 4 dosages à la suite
  - 19% des tous les dosages résiduels effectués
- 89% des cas : adaptation de la posologie

## Conclusion vancomycine

---

- **11% de taux subthérapeutiques**
  - Env. 90% des patients ok
  - Schéma de posologie HUG adapté
- **Adaptation posologie rare si taux subthérapeutique**
  - Recommandé pour assurer l'effet du traitement
- Nombre de dosages et donc des prélèvements élevé
  - Dosages consécutifs (19% des dosages résiduels)
  - Dosage du pic : prélèvements évitables dans 51% des traitements

23

## Nouvelles recommandations

---

- Élaborées en collaboration avec l'infectiologie
- Validées par la pharmacologie clinique
- Recommandations pour l'administration et le TDM de la gentamicine, l'amikacine et la vancomycine en pédiatrie (enfants de 0 à 18 ans)
- Version exhaustive: cahier de l'interne, site web de la pharmacie
- 2 cartes de poche A6 (NN, 1 mois à 18 ans)

## Nouvelles recommandations pour la gentamicine, nouveau-né

- Passage d'un schéma MDD à un schéma **EID**
  - **4 – 5 mg/kg/dose**
    - La dose de 4 – 5 mg/kg est importante pour arriver à un **taux pic > 5 mg/L**
  - Intervalle : **24 à 48** heures en fonction de l'âge gestationnel et postnatal
    - Avec un pic 5 - 10 mg/L, l'intervalle nécessaire pour descendre à < 2 mg/L est toujours 2 – 3 demi-vie -> intervalle de > 24 heures
- Le schéma prend en compte l'immaturation de la fonction rénale du nouveau-né et du prématuré par l'intervalle prolongé

25

## TDM de la gentamicine: Quels taux?

- **Taux résiduel**
  - Indicateur pour les effets indésirables et la fonction rénale
  - **But: cibler 1 mg/L, ne pas dépasser 2 mg/L**
- **Taux pic**
  - Indicateur pour l'effet antibactérien
  - But: 5 – 10 mg/L
  - Littérature: 4 – 5 mg/kg → pic entre 5 - 10 mg/L dans > 90% des cas
- **Un taux pic n'est pas nécessaire en routine**
- Mesurer la concentration pic si:
  - 3<sup>ème</sup> secteur (↑ Vd, ↓ concentration pic)
  - Non réponse au traitement
  - Cas particulier (p.ex. insuffisance rénale sévère), schéma MDD
  - Prélèvement pour le taux pic 30 min après le fin de la perfusion de la 3<sup>ème</sup> dose

26

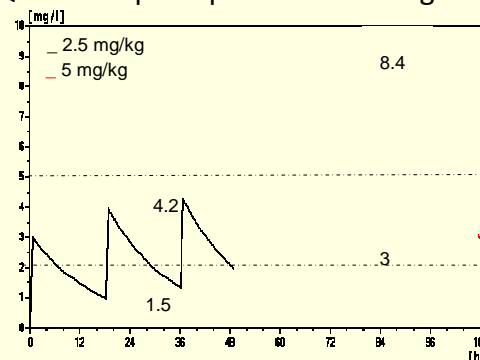
## TDM de la gentamicine: quand?

- Le TDM se fait au moment de l'équilibre
  - Taux résiduel: avant 3<sup>ème</sup> dose après le début du traitement ou un changement de la posologie
  - Si problèmes rénaux: protocole particulier
- Traitements  $\leq 48$  heures : pas de TDM
  - Risque d'effets indésirables très faible

27

## Comment adapter le traitement de la gentamicine?

- Qu'est-ce qui se passe si on change la dose?



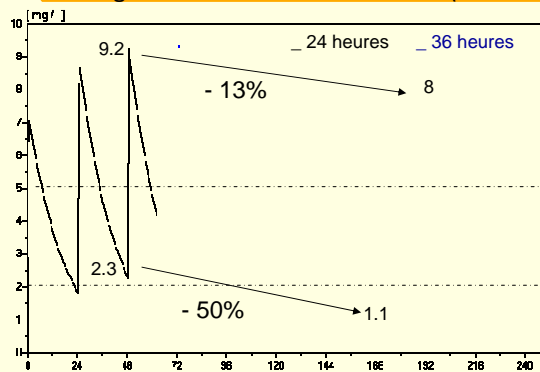
- C<sub>max</sub> et C<sub>min</sub> changent proportionnellement au changement de la dose

28

## Comment adapter le traitement de la gentamicine?

### ■ Qu'est-ce qui se passe si on change l'intervalle?

- Prolongation d'une demi-vie estimée (12 heures dans ce cas)



- Le résiduel diminue de 50%; le pic diminue légèrement

## Comment adapter le traitement de la gentamicine?

Schéma EID chez le NN: dosage du taux résiduel seulement:

- Changement de l'intervalle → changer le taux résiduel
  - N'influence que peu le taux pic (> 5 mg/L)

Si indication de contrôler le taux pic:

- Changement de la dose → changer la concentration pic
  - Adaptation de l'intervalle: souvent nécessaire (si ↑ dose)

Recommandations: tableau pour l'adaptation en fonction des concentrations mesurées

## Nouvelles recommandations pour la vancomycine

- Pas de changement de schéma
  - 15 mg/kg/dose, intervalle selon âge gestationnel
- **Taux résiduel**
  - Indicateur pour l'effet antibactérien
  - **But: cibler 5 – 10 mg/L, ne pas dépasser 15 mg/L**
    - Valeur cible < adulte
    - infections sévères: 10 – 20 mg/L (infectiologue)
  - Prélèvement: **avant la 4<sup>ème</sup> dose** après début du traitement / changement de la posologie
  - En cas de suspicion d'atteinte rénale: n'oubliez pas les taux de la gentamicine evt. déjà fait
- **Un taux pic n'est généralement pas nécessaire.**

31

## Comment adapter le traitement de la vancomycine

- But: Viser 5 – 10 mg/L
- Si le **taux résiduel est > 15 mg/L**:
  - **Augmenter l'intervalle (tranche de 6 heures)**
  - **Si >> 15 mg/L: diminution de la dose aussi possible**
- Si le **taux résiduel est < 5 mg/L**
  - **Si intervalle  $\geq$  12 heures:  $\downarrow$ intervalle (tranche de 6 heures)**
  - **Si intervalle = 6 heures:  $\uparrow$ dose (règle de trois)**
- **Contrôler le taux après 3 doses**

32



## Résumé

	Gentamicine	Vancomycine
Dose	4 – 5 mg/kg/dose	15 mg/kg/dose
Intervalle selon	24 à 48 heures âge gestationnel et postnatal	8 à 24 heures âge gestationnel
Taux résiduel	≤ 2 mg/L (EI) Avant 3 <sup>ème</sup> dose	5 – 10 mg/L (effet, EI) Avant 4 <sup>ème</sup> dose
Taux pic	Si indication, après 3 <sup>ème</sup> dose Viser 5 – 10 mg/L (effet)	Ne pas faire
Adaptation	Résiduel: adapter l'intervalle Pic: adapter dose (+ intervalle)	Adapter l'intervalle (Adapter la dose)
Traitement > 7 jours	Viser résiduel de 1 mg/L	

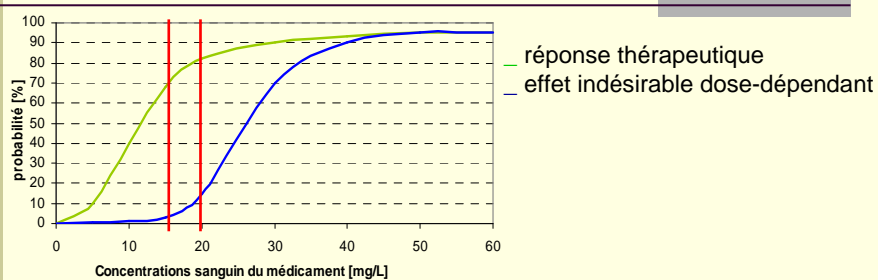
## Merci pour votre attention!

### Remerciements:

Yann Levy-Jamet  
Prof Alain Gervaix  
Dre Klara Posfay  
Dre Regula Corbelli  
Dr Riccardo Pfister  
Dr Peter Rimensberger  
Prof Michel Berner  
Prof Jules Desmeules  
Dre Caroline Fonzo-Christe  
Dr Bertrand Guignard  
Aux infirmières des USI / NEONAT

## Dias supplémentaires

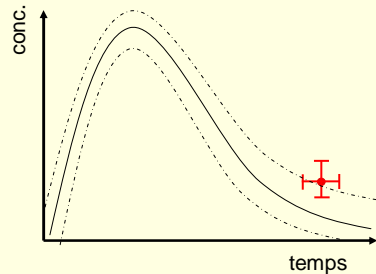
## Marge thérapeutique



- Marge thérapeutique: concept de probabilité!
- Références pour la gentamicine (nouveau-né):
  - Taux résiduel (EI):  $\leq 2$  mg/L
  - Taux pic (effet): 5 – 10 mg/L ou 8 – 10x la CMI
- Référence pour la vancomycine (nouveau-né):
  - Taux résiduel (effet, EI): 5 – 10 mg/L (10 – 15 mg/L, 10 – 20 mg/L)

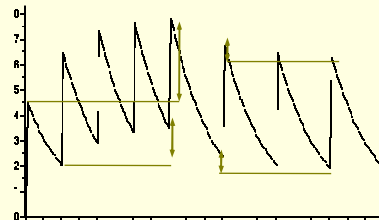
## TDM: Interprétation du résultat

- Variabilité inter- et intraindividuel
  - Imprécision de la dose (pharmaceutique, préparation):
    - Ex: prescription gentamicine 15.7 mg
    - Produit: 10mg/ml -> 1.57 ml -> 1.5 ml
    - Dose réelle: entre 14 et 16 mg
    - Très important chez les nouveau-né!
  - Imprécision analytique
  - Moment du prélèvement
- Le TDM ne sert pas pour de fine-tuning
- Ex: résultat à 4.5 mg/L, cible 5 – 10 mg/L
  - Essayer d'arriver juste > 5 mg/L? -> petit changement de la posologie
    - Impact clinique du changement? Faisabilité sur le plan technique?



## Autres Aspects observés dans l'étude rétrospectif HUG

- Taux avant l'équilibration:
  - Gentamicine: 35%
  - Vancomycine: 21%
  - Risque de sous- ou surestimer la concentration à l'équilibre



- Faire un dosage cause un décalage médian de 60 minutes (> 6 heures, sans compter les taux trop élevés)
  - Faire le dosage une heure avant la prochaine dose

## Recommandations pour l'adaptation de la gentamicine

- En général:
  - Ne pas modifier la dose
  - En cas de taux résiduel 2 – 3 mg/L, augmenter l'intervalle de 12 heures
    - Pas de dosage consécutif; contrôle après deux doses
  - En cas de taux > 3 mg/L, ne pas donner la prochaine dose, contrôler la concentration après 24 heures
    - Estimer la  $t_{1/2}$  actuelle pour savoir quand donner la prochaine dose et comment changer l'intervalle
- Si le traitement est poursuivi de > 5 jours, refaire un TDM
- Document: tableau avec proposition d'adaptation en fonction du taux résiduel mesuré

39

## Exemple I: gentamicine cas simple

- Nouveau-né de 38.4 semaines âge gestationnel
- Poids: 3.14 kg
- Diurèse à 3.8 ml/kg/h, restant stable les premiers 3 jours du traitement
- Traitement commencé le premier jour de vie à 15.7 mg (= 5mg/kg)
- Taux résiduel après 2 doses: 2.5 mg/L
- En appliquant les nouvelles recommandations: l'intervalle est augmenté à 36 heures. Contrôle après deux doses.
- Et en réalité? Deux dosages consécutifs ont été fait:
  - 7 heures plus tard (1.6 mg/L) et encore 4 heures plus tard (1.1 mg/L)
  - L'intervalle a été augmenté à 36 heures.
- Le nouveau résiduel prédit avec les paramètres pharmacocinétiques de cet enfant: 1.12 mg/L (pic: 10 mg/L)

40

## Exemple II: gentamicinémie très élevé

- NN, 27.3 semaines, 4 jours postnatal, 0.85 kg, diurèse 0.7 ml/kg/h
- Posologie: 2.13 mg toutes les 18 heures (= 2.5 mg/kg)
- Taux 18.5 h après la 1<sup>ère</sup> dose: 9.6 mg/L
- NN, âge gestationnel pas connu, mais né à terme, 2.5 jours postnatal, 3 kg
- Posologie: 20 mg toutes les 24 heures (6.7 mg/kg)
- Taux 23.2 h après le 1<sup>ère</sup> dose: 10 mg/L

Qu'est-ce qui pourrait être le problème?

### SURDOSAGE

Problème (pré-)analytique

- Prescription dans Clinisoft:
  - 21.3 mg → surdosage
  - Refaire un contrôle 24 heures plus tard
  - Estimer la  $t_{1/2}$  pour savoir quand reprendre le traitement
- Pas d'évidence d'un surdosage
  - Demander 2<sup>ème</sup> dosage sur le même prélèvement (tél. labo)
  - ou
  - Refaire un contrôle tout de suite
- 2<sup>ème</sup> contrôle 4 h plus tard: taux à 1 mg/L
- Problème (pré-)analytique
  - Prélèvement sur la voie d'administration ?
  - Faute de frappe au labo?

41

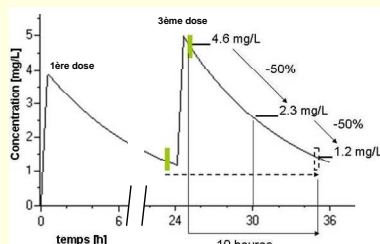
## Adaptation ttt gentamicine selon pic et résiduel: Cas 1, dia 1

### Augmentation du taux pic souhaitée

- Traitement: Gentamicine, 20 mg toutes les 12 heures
- TDM
  - Taux résiduel: 1.2 mg/L, prélèvement 60 min avant la dose 3
  - Taux pic: 4.6 mg/L, prélèvement 60 min après le début de la perfusion de la dose 3
- But: pic → 8 mg/L, garder le résiduel à 1.2 mg/L

Etape 1: Estimation  $t_{1/2}$

- Comme l'équilibre est atteint après 3 doses, les deux taux peuvent être utilisés comme s'ils étaient faits dans le même intervalle
- La différence de temps entre les deux taux ( $\Delta$ temps) est 10 heures



Les deux barres verticales indiquent les dosages. Le taux résiduel est virtuellement reporté à l'intervalle du taux pic (flèche pointillée). Puis la demi-vie peut être estimée.

La concentration a diminué de 4.6 mg/L à 2.3 mg/L (-50%), puis à 1.2 mg/L (-50%); alors 2x moins 50% en 10 heures →  $t_{1/2}$  environ 5 heures

Pour la calculer plus précisément:

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times \Delta \text{temps}}{\ln(\text{pic} + \text{résiduel})} = \frac{0.693 \times 10h}{\ln(4.6 \text{ mg/L} + 1.2 \text{ mg/L})} = 5.2h$$

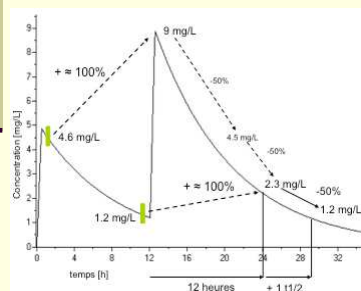
## Adaptation ttt gentamicine selon pic et résiduel: Cas 1, dia 2

Etape 2: Trouver la nouvelle dose

- Pour augmenter le pic de 4.6 à 9 mg/L ( $\approx 100\%$ ), la dose peut être augmentée de 100%. Le taux résiduel monte proportionnellement, vers 2.4 mg/L

Etape 3: Trouver le nouvelle intervalle

- Pour garder le taux résiduel à 1.2 mg/L, l'intervalle est augmenté d'au moins une demi-vie. Nouvel intervalle : 12 heures + 5 heures = 17 heures. Cet intervalle est peu pratique  $\rightarrow$  Nouvel intervalle : 18 heures.



**Nouvelle posologie : 40 mg/18 heures**

- Taux résiduel prévu :  $\sim 1.2$  mg/L
- Taux pic prévu :  $\sim 8$  mg/L.
  - A contrôler à la 3ème dose après le changement

## Adaptation ttt gentamicine selon pic et résiduel: Cas 1, dia 1

Diminution du taux résiduel en cas de schéma MDD

- Traitement: Gentamicine, 50 mg toutes les 12 heures
- TDM
  - Taux résiduel: 2.3 mg/L, prélèvement 60 min avant la dose 3
  - Taux pic: 7 mg/L, prélèvement 60 min après le début de la perfusion de la dose 3
- But: résiduel  $\rightarrow 1$  mg/L
- Etape 1: Estimation  $t_{1/2} = 6.2$  heures
  - Résiduel: 2.3 mg/L  $\rightarrow 1$  mg/L ( $\approx \downarrow 50\%$ ),  $\uparrow$  intervalle d'une  $t_{1/2}$
- Etape 2: Nouvelle posologie: 50 mg/18 heures.
  - Taux résiduel prévu :  $\sim 1.2$  mg/L, taux pic prévu :  $\sim 6-7$  mg/L. A contrôler à la 3ème dose après le changement.