

TDM: le Suivi thérapeutique des médicaments

Le suivi thérapeutique des médicaments (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) par dosages sanguins représente un moyen d'augmenter la sécurité et l'efficacité de certains traitements, quand l'adaptation des posologies est délicate (marge thérapeutique étroite, effets difficilement mesurables). Cette approche ne remplace pas le suivi clinique, mais peut le compléter par des données objectives.

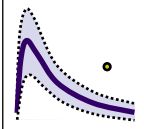
Toutefois, ces examens sont chers, et leur interprétation peut s'avérer difficile. Leur emploi se limitera donc aux situations où leur utilité clinique est reconnue, où les prélèvements sont faits dans des conditions standardisées, et où les informations nécessaires à l'adaptation posologique sont disponibles.

Les précautions suivantes doivent être observées lors de tout dosage:

Indication et moment de prélèvement

- La décision du dosage appartient au médecin en charge du patient, qui est responsable de l'application des procédures ci-après. En cas de doute sur l'indication à un dosage, la **Division de Pharmacologie Clinique** (PCL) peut être consultée (tél. 42 500).
- Pour rendre possible l'adaptation posologique, un **décalage d'équilibration** doit être respecté entre le prélèvement et le dernier changement de posologie, pour que l'accumulation atteigne un équilibre (*voir tableau*).
- Un **décalage de prélèvement** doit être respecté entre le prélèvement et la dernière administration du médicament, pour pouvoir directement comparer le résultat aux intervalles de référence (*voir tableau*).
Pour certains médicaments (antiépileptiques, immunosuppresseurs), un taux prélevé plus tôt que le délai indiqué peut être interprété, mais seulement à l'aide d'une extrapolation pharmacocinétique (éviter toutefois toujours les prélèvements pendant la phase d'absorption ou de distribution, i.e. à moins de 6-8 h après la prise).
- Liste des médicaments dosés par le **Laboratoire de Chimie Clinique** (LCC; bon CHUV n° 13), et conditions:

	Médicaments	Décalage d'équilibration	Décalage de prélèvement
Immunosuppresseurs	Ciclosporine	2-3 jours (à posologie constante)	avant dose suivante (minimum 8 h post-dose) (cas particulier: + <i>pic</i> à 2 h post-dose)
	Évérolimus	4-5 jours (à posologie constante)	avant dose suivante (minimum 8 h post-dose)
	Sirolimus	5-7 jours (à posologie constante)	
	Tacrolimus	2-3 jours (à posologie constante)	
Antibiotiques	Aminosides: Amikacine Gentamicine Tobramycine	dès la 3 ^{ème} dose, min 24 h. (schéma posologique «traditionnel») <u>ou</u> : adaptation sur 1 ^{ère} dose	<i>résiduel</i> : avant la dose <i>pic</i> : à 1 h du début de la perfusion <u>ou</u> : à 1 h et 12 h du début de la <i>première dose</i>
	Vancomycine	dès la 3 ^{ème} dose, min 24 h <u>ou</u> : adaptation sur 1 ^{ère} dose	<i>résiduel</i> : avant dose suivante (éventuellement <i>pic</i> : à 4 h du début de la perfusion) <u>ou</u> : à 4 h et 12 h du début de la <i>première dose</i>
Antiépileptiques	Carbamazépine	7-12 jours (à posologie constante)	avant dose suivante (minimum 6 h post-dose)
	Phénobarbital	15-25 jours (à posologie constante)	
	Phénytoïne	8-15 jours (à posologie constante)	
	Valproate	2-3 jours (à posologie constante)	



Cardiovasc., analgésiques, divers	Digoxine	5-7 jours (à posologie constante)	avant dose suivante (minimum 8 h post-dose)
	Thiocyanate	lors de traitement prolongé par nitroprussiate chez un insuffisant rénal	
	Paracétamol	seulement lors d'intoxication suspectée	minimum 4 h après la prise
	Salicylate	seulement lors d'intoxication suspectée	minimum 6 h après la prise
	Théophylline	1-2 jours (à posologie constante)	<i>résiduel</i> : avant dose suivante (éventuellement <i>pic</i> : à 4-6 h post-dose pour forme orale retard)
	Lithium	5-7 jours (à posologie constante)	avant dose suivante (minimum 6 h post-dose)
	Méthotrexate	selon protocole oncologique appliqué	

- Consulter le **Fichier des examens CHUV** pour la fréquence d'exécution des analyses. Des demandes **urgentes** impliquent un contact avec le Laboratoire de Chimie Clinique.
NB: Le LCC assure la réception des prélèvements 24h/24.

Analyses extérieures au LCC

- D'autres dosages peuvent être effectués dans des **laboratoires extérieurs au LCC** (délai de rendu variable selon le type d'analyse). La Division de PCL répond aux questions d'indication et de délais de prélèvement les jours ouvrables (tél. 42 500). La liste ci-dessous est indicative, et le **Fichier des examens CHUV** doit être consulté dans tous les cas, notamment parce que de nouvelles analyses sont régulièrement disponibles:

Laboratoire de Pharmacologie Clinique (CHUV ; tél. 44 271, envoi via desk BH 18 sud):

Anti-HIV (bon CHUV n° 14)	atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, (fos)amprénavir, indinavir, lopinavir, maraviroc, nelfinavir*, névirapine, raltegravir, ritonavir, saquinavir, tipranavir
Anticancéreux (bon CHUV n° 15)	dasatinib, erlotinib, géfitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, sorafenib, sunitinib, tamoxifène*
Anti-infectieux (bon CHUV n° 16)	amoxicilline, céfépime, ceftazidime, ceftriaxone, ceftobiprole, cefuroxime, ciprofloxacine, clindamycine, daptomycine, doxycycline, ertapénème, imipénem, flucloxacilline, lévofloxacine, linézolide, méropénem, piperacilline/tazobactam, triméthoprime/sulfaméthoxazole, tygecycine anidulafungine, caspofungine, ceftriaxone, fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole (val)ganciclovir, (val)aciclovir, oseltamivir carboxylate

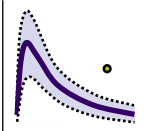
Unité de Pharmacogénétique et de Psychopharmacologie Clinique (Cery ; envoi via desk BH 18 sud):

Antidépresseurs	amitriptyline*, bupropion*, citalopram*, clomipramine*, duloxétine, escitalopram*, fluoxétine*, fluvoxamine, imipramine*, maprotiline, miansérine*, mirtazapine*, moclobémide, nortriptyline, paroxétine, réboxétine, sertraline, trazodone, trimipramine*, venlafaxine*
Antipsychotiques	amisulpride, aripiprazole*, asénapine, chloprothixène, clozapine*, flupentixol, halopéridol, lévomépromazine, olanzapine, quétiapine*, palipéridone, pipampérone, promazine, rispéridone*, sertindole*, zuclopenthixol
Autres médicaments	atomoxétine, donépézil, galantamine, mémantine, méthadone (R et/ou S), rivastigmine

Laboratoires extérieurs (transit par le desk sud BH 18):

Antibiotiques, antituberculeux	éthambutol, isoniazide, nétilmicine, pyrazinamide, rifampycine, teicoplanine
Psychotropes, antiépileptiques	chlorpromazine, diazépam*, fluphenazine, lamotrigine, thioridazine, topiramate; <u>concentrations libres</u> de certains antiépileptiques
Autres médicaments	buprénorphine, caféine, digitoxine, ethosuximide*, lidocaïne, midazolam

* dosage d'un métabolite actif ou toxique également disponible.



- Des tests d'identification et de quantification sophistiqués sont disponibles dans des situations très particulières auprès de l'Institut Universitaire de Médecine Légale (suspicion de délit, etc.). Les coûts sont élevés et les délais longs. Il vaut parfois la peine de congeler un échantillon et de conserver les informations s'y rapportant, en remettant à plus tard la décision de demander ou non le dosage. Contacter le responsable du **Laboratoire de Toxicologie et Chimie Forensique** (tél. 47 085).

Prélèvement pour analyse LCC

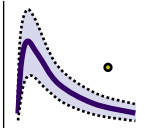
- Monovette « Sérum » pour tous les dosages, sauf la *ciclosporine*, le *tacrolimus*, le *sirolimus* et l'*évérolimus* (Monovette « EDTA-K »), ainsi que le *thiocyanate* (Monovette « Héparinate de lithium »).
- Ne jamais prélever à travers une voie veineuse qui a servi à administrer le médicament ou dans une veine du bras où coule la perfusion de médicament ! Pour la vancomycine, ne pas prélever par une voie héparinée ni dans un tube hépariné. De façon générale, les prélèvements sur voie centrale sont déconseillés (risque de biais avec certains médicaments).
- Noter la date et l'**heure réelle** du prélèvement sur l'en-tête du bon.
- Envoyer immédiatement au desk des laboratoires, BH 18 (*sud*). Le Laboratoire de Chimie Clinique est responsable de l'exécution du dosage (tél. 44 166).

Remplissage du bon LCC

- Remplir un bon par dosage demandé (pour des dosages multiples, joindre autant de bons que de dosages demandés).
- **Toutes les rubriques du bon doivent être complétées**; les demandes de dosages incomplètes entraînent des délais, une recherche d'informations, voire l'annulation de la demande.
- Pour les schémas d'administration irréguliers (dose unique, dose de charge, voie d'administration ou posologie variables, etc.), les précisions nécessaires doivent être apportées sous *Autre posologie ou voie d'administration* ou sous *Commentaires*. Pour les doses de charge d'antiépileptiques, une zone dédiée est prévue sur le bon pour les mentionner.
- Les *diagnostics* sont à mentionner brièvement; ils doivent permettre de retrouver l'indication au traitement médicamenteux, qui conditionne l'adaptation posologique.
- La liste des *autres médicaments* actuellement ou récemment prescrits doit être complète, afin de détecter d'éventuelles interactions pouvant influencer les taux ou interférer avec leur mesure. Pour simplifier, il est possible de joindre au bon de demande une impression de la prescription électronique (Predimed, etc.).

Interprétation et valeurs de références

- Le respect des délais de prélèvement et d'équilibration, l'observation des recommandations techniques ci-dessus, et le relevé exact des données sur le bon sont indispensables pour réaliser une interprétation correcte des résultats.
- La responsabilité de l'interprétation incombe en premier au médecin demandeur. D'autre part, les résultats des analyses de médicaments dosés par le LCC sont vus par la Division de Pharmacologie clinique (PCL), qui a la possibilité d'associer un commentaire lors de la transmission au service, ou de contacter le demandeur en cas de suspicion de problème grave. Le consultant de PCL est disponible pour discuter des problèmes d'interprétation (tél. 42 500).
- Les valeurs de référence de la page suivante définissent les intervalles thérapeutiques usuels des médicaments couramment dosés (*voir tableau*). Elles sont indicatives et doivent être remises en question dans certains cas (taux optimal individualisé pour un patient donné, indication ou durée de traitement inhabituelle, polythérapie).
- Face à des résultats de mesure inattendus, il faut penser aux nombreuses causes d'**artefacts** possibles, au niveau soit du prélèvement (contamination ou dilution du prélèvement, interférence d'un autre médicament, réactions croisées avec des métabolites), soit du patient (erreur dans les doses administrées, non-compliance).



	Médicaments	Intervalles thérapeutiques (par défaut: <i>taux résiduel</i>)	Facteur de conversion
Immunosuppresseurs	Ciclosporine*	<u>greffe rein:</u> initial: 150-250 µg/l entretien (> 12 mois): 100-150 µg/l <u>greffe foie:</u> initial: 150-250 µg/l entretien (> 12 mois): 80-120 µg/l <u>greffe cœur ou poumon:</u> initial: 150-300 µg/l entretien (> 12 mois): 120-150 µg/l <u>trouble auto-immun**:</u> initial: 150-250 µg/l entretien: 50-150 µg/l	x 0.83 → nmol/l
	Évérolimus*	<u>toute greffe:</u> 5-8 µg/l	x 1.04 → nmol/l
	Sirolimus*	<u>toute greffe:</u> 5-10 µg/l	x 1.09 → nmol/l
	Tacrolimus*	<u>greffe rein:</u> 0 - 6 mois: 7-12 µg/l 6 - 12 mois: 7-10 µg/l > 12 mois: 6-8 µg/l <u>greffe foie:</u> 0 - 12 mois: 7-10 µg/l > 12 mois: 5-7 µg/l <u>greffe cœur ou poumon:</u> 0 - 6 mois: 10-14 µg/l 6 - 12 mois: 8-12 µg/l > 12 mois: 6-9 µg/l	x 1.24 → nmol/l

* Les intervalles dépendent en partie de la méthode de dosage utilisée.

** À adapter en fonction de la maladie auto-immune et du profil risque bénéfique (cible en général plus basse que pour les transplantations).

*** Cf. le «Guide d'antibiothérapie» du CHUV pour l'administration synergique.

**** Ces taux peuvent être dépassés durant quelques temps en cas d'infection sévère, notamment pour les ostéomyélites (y.c. lors d'administration de vancomycine en perf. i.v. continue) ou pour les patients mucoviscidosiques.

Antibiotiques	Amikacine	schéma traditionnel***: <i>résiduel</i> : ≤5 mg/l <i>pic</i> : 18-25 mg/l	dose journalière unique: <i>résiduel</i> : <1.5 mg/l <i>pic</i> : 35-55 mg/l	x 1.72 → µmol/l
	Autres aminosides: Gentamicine Tobramycine	schéma traditionnel***: <i>résiduel</i> : ≤1 (2) mg/l <i>pic</i> : 6-8 mg/l	dose journalière unique: <i>résiduel</i> : <0.5 mg/l <i>pic</i> : 20-25 mg/l****	x 2.09 → µmol/l x 2.14 → µmol/l
	Vancomycine	<i>résiduel</i> : 10-15 mg/l**** (enfants <12 ans: 5-10 mg/l) (<i>pic</i> : <40 mg/l****)		x 0.67 → µmol/l
Anti-épileptiques	Carbamazépine	4-12 mg/l		
	Phénobarbital	10-40 mg/l		
	Phénytoïne	10-20 mg/l (! relation dose-concentration non linéaire !)		
	Valproate	50-100 mg/l		
Cardiovasculaires, analgésiques, autres	Digoxine	<u>fibrillation auriculaire</u> : 0.8-2.0 µg/l <u>insuffisance cardiaque</u> : 0.5-1.0 µg/l (enfants <12 ans: 1.0-2.5 µg/l)		x 1.28 → nmol/l
	Thiocyanate	toxicité si >100 mg/l		
	Paracétamol	intoxication: donner l'acétylcystéine si >150 mg/l à 4 h ou >40 mg/l à 12 h		
	Salicylate	intoxication si >500 mg/l à 6 h		
	Théophylline	<i>Résiduel et pic</i> : 5-15 mg/l (enfants <12 ans: 5-10 mg/l)		x 5.55 → µmol/l
	Lithium	<u>entretien</u> : 0.5-0.8 mmol/l <u>crise</u> : 0.8-1.2 mmol/l		x 6.94 → mg/l
	Méthotrexate	selon protocole oncologique (µmol/l)		