

Suivi thérapeutique des médicaments (ou TDM)

Diverses situations motivent le dosage sanguin d'un médicament ou *Therapeutic drug monitoring* (TDM).

On peut citer :

- Une réponse insuffisante au traitement,
- Une suspicion de toxicité,
- Une vérification de l'adéquation d'une posologie (par exemple en cas d'interaction médicamenteuse),
- Une dysfonction d'organe.

Cette approche ne remplace pas la surveillance clinique, mais peut la compléter par des données objectives. Ces examens sont chers et leur interprétation peut s'avérer complexe. Leur emploi se limite donc aux situations où leur utilité clinique est reconnue.

Le TDM s'applique en général à des médicaments dont la marge thérapeutique est étroite et/ou qui subissent une forte variabilité interindividuelle. Il est particulièrement utile lorsque de bons marqueurs cliniques font défaut pour le suivi (comme par exemple l'INR pour l'anticoagulation orale).

Les principaux médicaments pour lesquels on effectue un TDM sont les suivants :

- Digoxine
- Antibiotiques : amikacine, gentamicine, vancomycine
- Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus, mycophénolate
- Antiépileptiques : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, valproate
- Antirétroviraux
- Lithium
- Théophylline

Des recommandations concernant le dosage de ces médicaments sont proposées sur les deux pages suivantes.

Nous avons choisi de ne pas indiquer l'intervalle thérapeutique recommandé, puisqu'il peut varier en fonction de la technique de dosage utilisée et les unités de référence choisies par le laboratoire. Pour évaluer l'adéquation du traitement, mieux vaut donc se rapporter à l'intervalle proposé par ce dernier.

Le délai d'obtention des résultats est le plus souvent de 24-36 h ouvrables, sauf pour les antirétroviraux et certains immunosuppresseurs (tacrolimus, sirolimus, évérolimus) pour lesquels il est souvent plus long. Dans les cas d'intoxications (paracétamol, salicylate, digoxine), le dosage peut être demandé en urgence et est en principe disponible en quelques heures.

A noter qu'il est également possible, dans certaines situations particulières, de faire un TDM avec toute une série d'autres médicaments, comme par exemple certains antidépresseurs ou antifongiques à large spectre.

La décision de doser un médicament implique diverses **contraintes relatives au prélèvement sanguin** :

1. Il faut tout d'abord effectuer le dosage à l'équilibre de l'accumulation pharmacocinétique, c'est-à-dire 3-5 fois le temps de demi-vie après l'introduction ou le dernier changement posologique.
2. En général, on détermine le « taux résiduel » et le prélèvement se fait avant la prochaine dose. La « concentration au pic » est parfois proposée, par exemple pour les antibiotiques injectables, afin de vérifier leur efficacité.
3. Lors d'un prélèvement sur une voie existante, il faut prélever dans le bras opposé à celui de l'administration (jamais à travers la voie ayant servi à l'injection du médicament) et éliminer un volume de sang au moins égal à celui du cathéter, afin de prévenir la dilution.
4. Les prélèvements sur voie centrale sont déconseillés.

Recommandations concernant les principaux médicaments pour lesquels un TDM peut être souhaitable :

Médicament	Recommandations de TDM	Décal d'équilibration	Moment de prélèvement	Matériel d'analyse
Amino-glycosides : Amikacine Gentamicine	Recommandé en routine, sauf si administration 1x/j et fonction rénale normale. Dosage : 1-2x/semaine	24h ou dès la 3ème dose	Taux résiduel avant la dose suivante + Taux au pic 1h après le début de la perfusion	Tube sérum
Anti-épileptiques autres que la phénytoïne : Carbamazépine , Phénobarbital et Valproate	Recommandé uniquement dans des situations spécifiques : - interactions médicamenteuses, - dysfonction rénale ou hépatique, - grossesse, - toxicité, - échec thérapeutique	Carbamazépine : 7-12 jours Phénobarbital : 15-25 jours Valproate : 2-3 jours	Taux résiduel avant la dose suivante ou au plus tôt 6h après la dernière prise	Tube sérum
Antirétroviraux	Recommandé uniquement dans des situations spécifiques : - interactions médicamenteuses, - dysfonction rénale ou hépatique, - grossesse, - toxicité, - échec thérapeutique	1-4 semaines selon la molécule	Taux résiduel avant la dose suivante ou au plus tôt 4-5h après la dernière prise	Tube sérum
Ciclosporine	Recommandé en routine. Dosage : Post-transplantation immédiate : tous les 2-3 jours Premiers mois : 1-2x/semaine Ensuite : tous les 2-3 mois	2-3 jours	Taux résiduel avant la dose suivante ou au plus tôt 8h après la dernière prise	Tube EDTA
Digoxine	Recommandé uniquement dans des situations spécifiques : - interactions médicamenteuses, - dysfonction rénale, - soins intensifs	5-7 jours	Taux résiduel avant la dose suivante ou au plus tôt 8h après la dernière prise	Tube sérum
Immuno-suppresseurs autres que la ciclosporine : Tacrolimus , Sirolimus et Évérolimus	Recommandé en routine. Dosage : Post-transplantation immédiate : tous les 2-3 jours Premiers mois : 1-2x/semaine Ensuite : au besoin	Tacrolimus : 2-3 jours Sirolimus : 5-7 jours Évérolimus : 4-5 jours	Taux résiduel avant la dose suivante ou au plus tôt 8h après la dernière prise	Tube EDTA
Mycophénolate	Recommandé uniquement dans des situations spécifiques : - risque élevé de rejet - interactions médicamenteuses	4-5 jours	Taux résiduel avant la dose suivante	Tube plasma hépariné

Médicament	Recommandations de TDM	Délai d'équilibration	Moment de prélèvement	Matériel d'analyse
Lithium	Recommandé en routine. Dosage : Contrôles hebdomadaires, puis trimestriels	5-7 jours	Taux résiduel avant la dose suivante ou au plus tôt 6h après la dernière prise	Tube sérum
Phénytoïne	Recommandé en routine.	8-15 jours	Taux résiduel avant la dose suivante ou au plus tôt 6h après la dernière prise	Tube sérum
Théophylline	Recommandé en routine.	1-2 jours	Taux résiduel avant la dose suivante	Tube sérum
Vancomycine	Recommandé uniquement dans des situations spécifiques : - dysfonction rénale, - neutropénie prolongée, - soins intensifs, - sepsis sévère, - infections multi-résistantes (MRSA)	24h ou dès la 3ème dose	Taux résiduel avant la dose suivante + Taux au pic 4h après le début de la perfusion	Tube sérum

Références :

- [1] Widmer N et al. Suivi thérapeutique des médicaments (I) : Les principes. Rev Med Suisse 2008 : 4 : 1644-8.
- [2] Widmer N et al. Suivi thérapeutique des médicaments (II) : La pratique clinique. Rev Med Suisse 2008 : 4 : 1649-60.