

## Suivi thérapeutique des médicaments les plus fréquemment dosés en ambulatoire au Luxembourg

Tableau 1

SITUATIONS MOTIVANT LE RECOURS À UN DOSAGE SANGUIN		
Situation	Objectif	Exemples
Réponse insuffisante au traitement	Distinguer entre <b>résistance pharmacologique</b> (concentration suffisante) appelant un changement de traitement et <b>défaut d'exposition</b> (concentration insuffisante) nécessitant une adaptation posologique	Crises convulsives sous traitement antiépileptique
Suspicion de toxicité	Confirmer le <b>diagnostic d'intoxication</b> (involontaire ou volontaire) et adapter la posologie	Survenue de symptômes gastro-intestinaux sous digoxine
Manifestations cliniques ambiguës	Distinguer entre <b>réponse insuffisante</b> ou <b>toxicité</b>	Augmentation de créatinine chez un greffé rénal sous immunosuppresseur
Dysfonction d'organes	Prévenir les conséquences sur l'imprégnation médicamenteuse en adaptant la posologie	Adaptation de la dose de gentamicine en rapport avec la fonction rénale
Interaction médicamenteuse	Prévenir les conséquences en adaptant la posologie	Suivi des antirétroviraux chez un patient HIV recevant de la rifampicine
Vérification de l'adéquation d'une posologie	Viser une concentration cible en l'absence de moyen efficace de détection de dérive dangereuse des concentrations (inefficacité ou toxicité)	Suivi de l'Évérolimus chez les transplantés
Economie de médicament	Limiter à l'indispensable la prescription d'un produit cher ou disponible en faible quantité	Contrôle d'un facteur de coagulation chez un patient hémophile substitué
Contrôle de la compliance	<b>Suivi thérapeutique des médicaments</b> favorisant l'adhésion du patient	Concentration indétectable d'antiviraux chez un patient HIV avec une virémie non contrôlée
Recherche clinique	Mesure des taux et détermination des relations dose-concentration réponse hautement souhaitable dans le développement de nouveaux médicaments	Étude prospective de nouvelles molécules

Outre ces situations relevant d'un dosage médicamenteux, diverses informations doivent être renseignées par le médecin prescripteur en vue d'une interprétation circonstanciée d'une concentration médicamenteuse.

### Renseignements indispensables



Date et heure exactes du prélèvement



Date et heure de la dernière prise médicamenteuse



Schéma posologique actuel (dose, fréquence, voie d'administration)



Date de début du traitement ou du dernier changement posologique

### Informations à compléter des données suivantes lorsqu'elles sont significatives pour le dosage



Données démographiques (âge, poids, taille, sexe, grossesse)



Données médicales : insuffisance des organes éliminateurs



Co-médication, consommation de tabac / alcool

Tableau 1

CARACTÉRISTIQUES DES PRINCIPALES MOLÉCULES DOSABLES					
Classe de médicaments	Molécule	Recommandations au suivi thérapeutique des médicaments	Délai d'équilibration	Moment du prélèvement	Intervalle thérapeutique
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>					
Antibactériens	Amikacine	Lors de l'utilisation traditionnelle en routine, 1-2 fois par semaine	24h ou dès la 3 <sup>e</sup> dose	Résiduel	≤ 4 mg/l
	Gentamycine Tobramycine			Pic (1h après début de perfusion)	24-32 mg/l
	Vancomycine	Soins intensifs • Insuffisance rénale • Neutropénie prolongée • Sepsis sévère • Infections à staphylocoque de perfusion) méthicilline-résistant (MRSA)	24h ou dès la 3 <sup>e</sup> dose	Résiduel	5-10 mg/l 10-15 mg/l (si MRSA)
Antituberculeux	INH	Résistance Toxicité dose dépendante Interactions alimentaires et médicamenteuses	1-2 semaines	Pic (2h post-dose)	4-8 mg/l
	Rifampicine		2-3 semaines		6-12 mg/l
	Autres molécules		1-2 semaines		Suivant molécule
Anti-VIH	Toutes molécules	• Interactions médicamenteuses • Changement du status physiopathologique (dysfonction rénale, hépatique, gastro-intestinale) • Grossesse • Pédiatrie • Toxicité dose-dépendante • Echec thérapeutique	1-4 semaines	Idéal : résiduel (dans tous les cas : au plus tôt 4-5h après la dernière prise médicamenteuse)	Suivant molécule
Immunosuppresseurs	Ciclosporine	Post-transplantation (tx) immédiate : tous les 2-3 jours  Premiers mois post-tx : 1-2 fois par semaine puis tous les 2-3 mois ou en fonction des besoins	2-3 jours	Résiduel	Premier mois post-tx : 200-400 mg/l ; ensuite : 100-250 mg/l
	Tacrolimus			Pic (2h post-dose)	Reins : post-tx initiale : 1000-1700 mg/l ensuite : 600-1000 mg/l
	Évérolimus		4-5 jours	Résiduel	Initial : 10-15 mg/l (10-18mg/l transplantation cardiaque) Maintien : 5-10 mg/l (8-15 mg/l transplantation cardiaque)
	Sirolimus		5-7 jours	Résiduel	4-12 µg/l après traitement d'initialisation 12-20 µg/l en traitement d'entretien après arrêt de la ciclosporine
<b>PSYCHOTROPES</b>					
Stabilisateurs de l'humeur	Lithium	En routine chez tous les patients, contrôles hebdomadaires, puis trimestriels, si réponse insatisfaisante ou suspicion de toxicité	1 semaine	Résiduel (minimum 6h post-dose)	0,5-1,2 mmol/l
Anti-épileptiques traditionnels	Acide valproïque	Réponse insatisfaisante • Suspicion de toxicité • Altérations physiopathologiques • Interactions	2-3 jours	Résiduel (minimum 6h post-dose)	50-100 mg/l
	Carbamazépine		7-12 jours		8-12 mg/l
	Ethosuximide		5-10 jours		40-100 mg/l
	Phénobarbital		15-25 jours		10-40 mg/l
	Phénytoïne	En routine en début de traitement, puis pour le suivi	8-15 jours		10-20 mg/l

Anti-épileptiques récents	Lamotrigine		3-15 jours	Résiduel (minimum 6h post-dose)	3-14 mg/l
	Lévétiracétam	Réponse insatisfaisante • Suspicion de toxicité	2 jours		10-40 mg/l
	Oxcarbamazépine	• Altérations physiopathologiques • Interactions	2-3 jours		3-40 mg/l
	Topiramate		4-6 jours		5-25 mg/l
Benzodiazépines	Toutes molécules	Toxicité aigue			Se référer à la clinique
<b>CARDIOVASCULAIRE ET RESPIRATOIRE</b>					
Cardiovasculaire	Digoxine	Surdosage avec coadministration de médicaments (amiodarone, anticalciques...), fonction rénale perturbée	5-7 jours	Résiduel (minimum 8h post-dose)	0,8-2,0 mg/l (Fibrillation auriculaire) 0,5-1,0 mg/l (Insuffisance cardiaque)
	Amiodarone	Incertitudes sur la réponse Suspicion de toxicité	3-6 mois	Résiduel	1-2,5 mg/l
	Digitoxine	Surdosage avec coadministration de médicaments (amiodarone, anticalciques...), fonction rénale perturbée			
Anti-arythmiques	Lidocaïne	<u>Contrôle après infarctus</u> • Choc • Hépatite ou suspicion de toxicité si Traitement > 24 h	5-10 h	Résiduel	2-5 mg/l
	Quinidine		2 jours		
Respiratoires	Théophylline	Risque de sous et surdosage	1-2 jours	Résiduel Pour les formes orales retard pic 4-6h post-dose	10-20 mg/l
<b>ANTICANCEREUX</b>					
Anticancéreux	Méthotrexate	Cure de chimiothérapie à haute dose			> 5 µmol/L après 24h d'une haute dose > 0,5 µmol/L après 48h d'une haute dose > 0,05 µmol/L après 72h d'une haute dose
	5 FU				

## Conclusion

La détermination des concentrations sanguines de médicaments permet de :

- vérifier l'activité thérapeutique d'un médicament,
- faciliter l'adaptation de sa posologie en vue de contribuer à son efficacité,
- prévenir sa toxicité
- d'objectiver une non-compliance.

Le suivi thérapeutique des médicaments n'est valable que si les renseignements cliniques sont complétés et si le patient respecte bien les heures de prélèvements recommandées.

Référence :  
Suivi thérapeutique des médicaments Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 1644-8

Pour plus d'informations contacter:

Dr Marie-Estelle Larcher, Biologiste  
Tél. 285 777-285