

Rédacteur	E. Weibel	Version 2.1 Date 09.2020
Validé par	N. Schaad	

Therapeutic Drug Monitoring (TDM, ou 'suivi thérapeutique des médicaments') de quelques médicaments

Abréviations: IRA : Insuffisance Rénale Aiguë, IRC : Insuffisance Rénale Chronique, AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

Médicament	Moment du prélèvement	Remarques
ACOD	Taux résiduel. Prélever juste avant la prochaine dose.	<p>Les anticoagulants oraux directs (rivaroxaban, apixaban, edoxaban et dabigatran) ont trouvé leur place sur le marché en raison de leurs posologies simplifiées par rapport aux antagonistes de la vitamine K (AVK) pour une efficacité et sécurité similaire (1). La nécessité d'un monitoring des ACOD est actuellement également questionnée (2). En effet, avoir connaissance du degré d'activité anticoagulante des ACOD peut aider à la prise de certaines décisions cliniques. La variabilité inter et intra-individuelle des concentrations plasmatiques pose la question de l'intérêt du monitoring thérapeutique, d'autant que les données actuelles suggèrent une augmentation du risque d'événements indésirables avec des concentrations plasmatiques élevées ou basses (2).</p> <p>Récemment, l'étude de Moner-Banet et al (3), présente un algorithme décisionnel en regard des données de littérature sur le sujet et rappelle qu'il n'existe pas d'intervalles thérapeutiques précis et, pour le moment, aucune données sur l'impact clinique d'un monitoring thérapeutique. Dans la publication de Moner-Banet, la Figure 1 et la Figure 2 présentent respectivement l'algorithme décisionnel ainsi que l'interprétation des concentrations plasmatiques résiduelles (3).</p> <p>L'utilisation des concentrations plasmatiques résiduelles semble être une approximation utile pour certains groupes de patients (poids < 50kg, ou >120kg) et aussi pour exclure une accumulation de la substance (insuffisance rénale ou hépatique, interactions médicamenteuse), en cas de situations aiguës comme une hémorragie ou un événement thromboembolique ou en cas de suspicion d'inefficacité thérapeutique.</p>
		<p>Les articles de référence suivants peuvent être consultés pour plus d'informations :</p> <ul style="list-style-type: none"> • R.C. Gosselin et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. <i>Thromb Haemost</i> 2018;118:437–450 (https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0038-1627480.pdf) • Moner-Banet T, Alberio L, Bart PA. Does One Dose Really Fit All? On the Monitoring of Direct Oral Anticoagulants: A Review of the Literature. <i>Hamostaseologie</i>. 2020;40(2):184-200. doi:10.1055/a-1113-0655 (https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-1113-0655.pdf)

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) & mesure de l'anti-Xa

Rédacteur	E. Weibel	Version 2.1 Date 09.2020
Validé par	N. Schaad	

Médicament	Délai d'équilibration	Moment du prélèvement	Intervalle thérapeutique	Adaptation des doses	Remarques
AMIKACINE	dès la 3ème dose(4)	<i>résiduel</i> : juste avant la dose suivante <i>pic</i> : à 1 h après le début de la perfusion (5)	<u>Administration 3x/j</u> : résiduel: <5-10 mg/L pic: 15-30 mg/L (5) <u>Administration 1x/j</u> : résiduel: <1mg/L pic: 56-64 mg/L (5) conversion d'unité : x 1.72 → micromol/L (6)	Cinétique d'élimination linéaire. Une augmentation de la dose journalière engendre une augmentation proportionnelle des taux sanguins.(7) Un changement de l'intervalle entre les doses (en conservant la même dose) va résulter en un changement similaire et dans la même direction des taux au pic et résiduel. Ces changements ne sont toutefois pas proportionnels.(7)	Antibiotique d'action 'DOSE-dépendante' L'administration 3x/j est utilisée lors de synergisme ou d'indication non validée avec le dosage à intervalle allongé comme lors d'obésité, d'insuffisance rénale, de grossesse, d'endocardite, d'ascite, d'anasarque etc.) L'administration 3x/j et l'administration 1x/j ont une efficacité comparable, potentiellement moins de néphrotoxicité avec l'administration 1x/j.(4) Il extrêmement important de bien documenter les heures de prélèvements et le schéma de dosage utilisé, car les concentrations peuvent varier considérablement en fonction du moment du prélèvement et les taux au pic sont différents selon l'intervalle posologique.(7) Avec le schéma posologique 1x/j, c'est le taux résiduel qui est le plus intéressant à mesurer, afin d'éviter les effets indésirables toxiques. Le taux résiduel est corrélé à la néphrotoxicité de la gentamicine.(4) L'ototoxicité serait, elle, corrélée à des taux au pic trop élevés. (8) Pour la pédiatrie, se référer au protocole en cours dans l'institution.

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) & mesure de l'anti-Xa

Rédacteur	E. Weibel	Version 2.1 Date 09.2020
Validé par	N. Schaad	

Médicament	Délag d'équilibration	Moment du prélèvement	Intervalle thérapeutique	Adaptation des doses	Remarques
DIGOXINE	5-7 jours (à posologie constante et fonction rénale normale) (6,9)	avant dose suivante (minimum 8 h post-dose) (6)	<ul style="list-style-type: none"> fibrillation auriculaire: 0.8-2.0 mcg/L insuffisance cardiaque: 0.5-1.0 mcg/L (augmentation de la mortalité si > 1.2 mcg /L)(10) <p>conversion d'unité : x 1.28 → nmol/L (6)</p>	Cinétique d'élimination linéaire. Une augmentation de la dose journalière engendre une augmentation proportionnelle des taux sanguins. (9)	<p>À >2.5 mcg/L : 50% des patients ont des signes de toxicité. La toxicité est augmentée par l'hypokaliémie, l'hypomagnésiémie et l'hypercalcémie (même avec des taux thérapeutiques de digoxine). (9)</p> <p>L'insuffisance rénale et certaines interactions médicamenteuses (p.ex. amiodarone) peuvent conduire à des augmentations de taux de digoxine. Les signes d'intoxications sont entre autres anorexie, nausée, vomissement, léthargie, fatigue, confusion etc.</p> <p>En cas d'intoxication nécessitant un antidote (Digifab®) cf. http://toxinfo.ch/customer/files/32/Monographie-Digitalis-Antidot_2016_f.pdf</p>

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) & mesure de l'anti-Xa

Rédacteur	E. Weibel	Version 2.1 Date 09.2020
Validé par	N. Schaad	

Médicament	Délai d'équilibration	Moment du prélèvement	Intervalle thérapeutique	Adaptation des doses	Remarques
GENTAMICINE	dès la 3ème dose (4)	résiduel: juste avant la dose suivante pic: à 1 h après le début de la perfusion (5)	<u>Administration 3x/j :</u> résiduel: 1-2 mg/L pic: 4-10 mg/L (5) <u>Administration 1x/j :</u> résiduel: <1 mg/L pic: 16-24 mg/L (5) conversion d'unité pour gentamicine : x 2.09 → micromol/L(6) conversion d'unité pour tobramycine : x 2.14 → micromol/L (6)	Cinétique d'élimination linéaire. Une augmentation de la dose journalière engendre une augmentation proportionnelle des taux sanguins.(7) Un changement de l'intervalle entre le doses (en conservant la même dose) va résulter en un changement similaire et dans la même direction des taux au pic et résiduel. Ces changements ne sont toutefois pas proportionnels.(7)	<p>Antibiotique d'action 'DOSE-dépendante'</p> <p>L'administration 3x/j est utilisée lors de synergisme ou d'indication non validée avec le dosage à intervalle allongé comme lors d'obésité, d'insuffisance rénale, de grossesse, d'endocardite, d'ascite, d'anasarque etc.) L'administration 3x/j et l'administration 1x/j ont une efficacité comparable, potentiellement moins de néphrotoxicité avec l'administration 1x/j. (4)</p> <p>Il extrêmement important de bien documenter les heures de prélèvements et le schéma de dosage utilisé, car les concentrations peuvent varier considérablement en fonction du moment du prélèvement et les taux au pic sont différents selon l'intervalle posologique. (7)</p> <p>Avec le schéma posologique 1x/j, c'est le taux résiduel qui est le plus intéressant à mesurer, afin d'éviter les effets indésirables toxiques. Le taux résiduel est corrélé à la néphrotoxicité de la gentamicine.(4) L'ototoxicité serait, elle, corrélée à des taux au pic trop élevés. (8)</p> <p>Pour la pédiatrie, se référer au protocole en cours dans l'institution.</p> <p>Il existe un risque d'inactivation de la gentamicine par les pénicillines (ex : amoxicilline): ⇒ perfuser sur 2 voies distinctes, ou ⇒ rincer adéquatement la voie entre les 2, ou ⇒ attendre 1h entre les 2.(11)</p>

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) & mesure de l'anti-Xa

Rédacteur	E. Weibel	Version 2.1 Date 09.2020
Validé par	N. Schaad	

Médicament	Délai d'équilibration	Moment du prélèvement	Intervalle thérapeutique	Remarques
HBPM	<p>Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont un effet anticoagulant dose-dépendant prédictible. La relation entre l'activité anti-Xa et les <i>outcomes</i> cliniques (thromboses, saignements majeurs) n'est pas bien évaluée dans la maladie veineuse thromboembolique et le syndrome coronarien aigu. Le monitoring de l'activité anticoagulante n'est donc en principe pas indiqué en routine.(12)</p> <p>Bien que la mesure de l'activité Anti-Xa soit controversée, elle est souvent utilisée en pratique clinique dans les situations à risque suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients obèses (>150 kg ou BMI >40) • Patients en insuffisance pondérale (< 50 kg) • Patient avec une insuffisance rénale (Clcr < 30 mL/min) • Nouveau-nés et pédiatrie • Femmes enceintes • Durée de traitement >1 mois (10,13) 			
	Après la 2 ^{ème} ou 3 ^{ème} dose (13)	Mesure au pic: 3-5h après l'injection s.c.	Thérapeutique : 0,6-1,0 U/mL avec administration 2x/j (14) (env. 1-2 UI/mL avec administration 1x/j mais les données manquent)(9,10) Prophylaxie : 0,2-0,4 U/mL (9,10,13)	Les taux peuvent varier en fonction de l'HBPM utilisée.(15) <i>In vitro</i> , on peut mettre en évidence des différences au niveau de l'activité anti-Xa en fonction des différences HBPM, mais, <i>in vivo</i> , il n'y a pas d'étude contrôlée permettant de différencier cliniquement l'effet anticoagulant entre les différentes HBPM.(10)
<p><i>NB</i> : Les données ci-dessus ne concernent pas le fondaparinux. Les taux d'anti-Xa pour le fondaparinux doivent être déterminés uniquement avec un test qui a été calibré pour le fondaparinux. L'intervalle thérapeutique pour le fondaparinux n'a pas été établi. Toutefois, à une dose de 2.5 mg/j, la concentration plasmatique au pic (3h post dose) est d'env. 0.39 à 0.50 mg/L et, à dose thérapeutique (p.ex. 7.5 mg/j), le taux au pic (3h post-dose) attendu est de 1.20 à 1.26 mg/L.(12)</p>				

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) & mesure de l'anti-Xa

Rédacteur	E. Weibel	Version 2.1 Date 09.2020
Validé par	N. Schaad	

Médicament	Délai d'équilibration	Moment du prélèvement	Intervalle thérapeutique	Adaptation des doses	Remarques
LITHIUM	5-7 jours (à posologie constante) (6)	avant dose suivante (minimum 12 h post-dose) (9)	entretien: 0.5-0.8 mmol/L crise: 0.8-1.2 mmol/L (10,16) conversion d'unité : x 6.94 → mg/L	Le lithium a une cinétique d'élimination linéaire. Les taux augmentent donc proportionnellement avec une augmentation de la dose.	Des concentrations >1.5 mmol/L sont associées à un tremor fin des extrémités, des troubles gastro-intestinaux, une faiblesse musculaire, une fatigue, une polyurie et une polydipsie. A > 2.5 mmol/L, il y a un risque de confusion, délire, vomissements etc. A >2.5-3.5 mmol/L, il y a un risque de coma, convulsions et décès .(9) L'insuffisance rénale et certaines interactions médicamenteuses (p.ex. AINS, diurétiques, IECA, etc.) peuvent rapidement conduire à des intoxications au lithium. Il est donc particulièrement utile de doser le lithium lors de modification de la fonction rénale ou d'introduction/arrêt de ces médicaments. La fièvre et la déshydratation peuvent également conduire à des surdosages.(17)

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) & mesure de l'anti-Xa

Rédacteur	E. Weibel	Version 2.1 Date 09.2020
Validé par	N. Schaad	

Médicament	Délai d'équilibration	Moment du prélèvement	Intervalle thérapeutique	Adaptation des doses	Remarques
TOBRAMYCINE	dès la 3ème dose (4)	<i>résiduel</i> : juste avant la dose suivante <i>pic</i> : à 1 h après le début de la perfusion (5)	<u>Administration 3x/j :</u> résiduel: 1-2 mg/L pic: 4-10 mg/L (5) <u>Administration 1x/j :</u> résiduel: <1 mg/L pic: 16-24 mg/L (5) conversion d'unité pour gentamicine : x 2.09 → micromol/L(6) conversion d'unité pour tobramycine : x 2.14 → micromol/L (6)	Cinétique d'élimination linéaire. Une augmentation de la dose journalière engendre une augmentation proportionnelle des taux sanguins.(7) Un changement de l'intervalle entre les doses (en conservant la même dose) va résulter en un changement similaire et dans la même direction des taux au pic et résiduel. Ces changements ne sont toutefois pas proportionnels.(7)	<p>Antibiotique d'action 'DOSE-dépendante'</p> <p>L'administration 3x/j est utilisée lors de synergisme ou d'indication non validée avec le dosage à intervalle allongé comme lors d'obésité, d'insuffisance rénale, de grossesse, d'endocardite, d'ascite, d'anasarque etc.) L'administration 3x/j et l'administration 1x/j ont une efficacité comparable, potentiellement moins de néphrotoxicité avec l'administration 1x/j.(4)</p> <p>Il est extrêmement important de bien documenter les heures de prélèvements et le schéma de dosage utilisé, car les concentrations peuvent varier considérablement en fonction du moment du prélèvement et les taux au pic sont différents selon l'intervalle posologique.(7)</p> <p>Avec le schéma posologique 1x/j, c'est le taux résiduel qui est le plus intéressant à mesurer, afin d'éviter les effets indésirables toxiques. Le taux résiduel est corrélé à la néphrotoxicité de la gentamicine.(4) L'ototoxicité serait, elle, corrélée à des taux au pic trop élevés. (8)</p> <p>Pour la pédiatrie, se référer au protocole en cours dans l'institution.</p>

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) & mesure de l'anti-Xa

Rédacteur	E. Weibel	Version 2.1 Date 09.2020
Validé par	N. Schaad	

Médicament	Délai d'équilibration	Moment du prélèvement	Intervalle thérapeutique	Adaptation des doses	Remarques
VALPROATE	2-3 jours (à posologie constante) (6)	avant dose suivante (minimum 12h post-dose) (9)	50-100 mg/L (6,9) Conversion d'unité : x 6.93 → micromol/L	Le métabolisme de la fraction libre de l'acide valproïque est linéaire à doses thérapeutiques. Les taux (fraction libre) augmentent de manière proportionnelle lors d'une augmentation de la dose. L'acide valproïque a une liaison aux protéines plasmatiques non linéaire et saturable aux doses thérapeutiques. Il en résulte que la concentration totale augmente de manière non proportionnelle. (9)	La même marge thérapeutique est considérée pour l'épilepsie et les troubles bipolaires, bien que le taux cible ne soit pas établis précisément dans les troubles bipolaires. Des taux à la limite supérieure semblent nécessaires pour les crises partielles complexes.(9) Les effets secondaires concentration-dépendants suivants peuvent être observés : >75 mg/L : ataxie, sédation, léthargie et fatigue >100 mg/L tremor >175 mg/L stupeur et coma.(9) L'acide valproïque est liée à 90-95% à l'albumine. La fraction libre est augmentée lors d'hypoalbuminémie ou de déplacement de la liaison par des molécules endogènes (p.ex. bilirubine, acide gras libres, substance urémiques...) ou exogènes (p.ex. aspirine, AINS).(9) Dans ces cas il est recommandé de doser à la fois le valproate libre et total dans le plasma.(14)

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) & mesure de l'anti-Xa

Rédacteur	E. Weibel	Version 2.1 Date 09.2020
Validé par	N. Schaad	

Médicament	Délai d'équilibration	Moment du prélèvement	Intervalle thérapeutique	Adaptation des doses	Remarques
VANCOMYCINE	dès la 3ème dose (avec une fonction rénale normale), min 24 h (6)	<p>résiduel: avant dose suivante (éventuellement pic : à 4 h du début de la perfusion) (6)</p> <p>Pour la vancomycine, ne pas prélever par une voie héparinée ni dans un tube hépariné (précipitation) (6)</p>	<p>résiduel: 10-15 mg/L (infections sévères p.ex. pneumonies, ostéomyélites, endocardites, méningites : 15-20 mg/L)(15)</p> <p>(pic: <40 mg/L)</p> <p>NB : 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 (6)</p> <p>conversion d'unité : x 0.67 → micomol/L (6)</p>	<p>Cinétique d'élimination linéaire. Une augmentation de la dose journalière engendre une augmentation proportionnelle des taux sanguins. (9)</p>	<p>Antibiotique d'action 'TEMPS-dépendante'</p> <p>Il est préférable de mesurer le taux résiduel de la vancomycine. La concentration au pic ne semble pas corrélée avec l'efficacité et la sécurité. La mesure du taux au pic est surtout utile pour l'estimation des paramètres pharmacocinétiques individuels (constante d'élimination ou volume de distribution propres) d'un patient complexe (p.ex. état critique, IRA ou IRC stade 5). (10)</p> <p>La posologie de la vancomycine doit être adaptée à la fonction rénale (cf. recommandations du <i>Guide d'antibiothérapie empirique chez l'adulte. CHUV Version 3.1 mai 2016</i>).</p>

Rédacteur	E. Weibel	Version 2.1 Date 09.2020
Validé par	N. Schaad	

Références

1. Rottenstreich A, Zacks N, Kleinstern G, et al. Direct-acting oral anticoagulant drug level monitoring in clinical patient management. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45(4):543-549.
2. R.C. Gosselin et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost* 2018;118:437-450
3. Moner-Banet T, Alberio L, Bart PA. Does One Dose Really Fit All? On the Monitoring of Direct Oral Anticoagulants: A Review of the Literature. *Hamostaseologie*. 2020;40(2):184-200.
4. John G. Bartlett, Paul G. Auwaerter, Paul Pham, Alice Jenh Hsu. Gentamicin, last updated 18 mars 2011. In: The Johns Hopkins POC-IT ABX Guide copyright 2000-20015 The Johns Hopkins University and 2000-2015 Unbound Medicine, Inc.
5. David N. Gilbert, Henry F. Chambers, George M. Eliopoulos, Michael S. Saag. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2015. 45th éd. Sperryville, USA: Antimicrobial Therapy, INC.; 2015.
6. PCL, CHUV. TDM : le suivi thérapeutique des médicaments. Version 3.0. 2013.
7. Richard H Drew. Dosing and administration of parenteral aminoglycosides. Uptodate. 4 juin 2015;
8. Roberts JK, Stockmann C, Constance JE, Stiers J, Spigarelli MG, Ward RM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterials, antifungals, and antivirals used most frequently in neonates and infants. *Clin Pharmacokinet*. juill 2014;53(7):581-610.
9. Mary Lee. Basic skills in interpreting laboratory data. 4th ed. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists; 2009. 618 p.
10. John E. Murphy. Clinical Pharmacokinetics. 5th edition. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists; 2012. 386 p.
11. Pharmacie Interhospitalière de la Côte. Manuel des Médicaments injectables pour adulte. 3ème édition. 2015.
12. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM, American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. févr 2012;141(2 Suppl):e24S-43S.
13. William E. Dager, Michael P. Gulseth, Edith A. Nutescu. Anticoagulation therapy : a point of care guide. American Society of Health-System Pharmacists. 2011. 484 p.
14. Aubry JM, Ferrero F, Schaad N. Psychopharmacologie des troubles bipolaires. Genève: Médecine et Hygiène; 2013. 571 p.
15. Justin Schmidt, Jeffrey Wiczorkiewicz. Interpreting laboratory data. A point of care guide. In Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists; 2012. p. 178.
16. Unité de pharmacogénétique et, psychopharmacologie clinique, Prof. ass. Chin B Eap, Département de psychiatrie, CHUV. Monitoring thérapeutique des psychotropes. [cité 10 oct 2016]; Disponible sur: <http://www.chuv.ch/psychiatrie/dp-uppc-monitoring-psychotropes-15nov2013.pdf>
17. Unité de pharmacogénétique et de psychopharmacologie clinique, Responsable d'unité Prof. ass. Chin B Eap, Département de psychiatrie, CHUV. Recommandations sur le suivi des paramètres cliniques et de laboratoire lors d'un traitement au lithium. [cité 10 oct 2016]; Disponible sur: <http://www.chuv.ch/psychiatrie/dp-uppc-lithium-10mars2010.pdf>

Autres articles consultés

- Easaw JC, Shea-Budgell MA, Wu CMJ, Czaykowski PM, Kassis J, Kuehl B, et al. Canadian consensus recommendations on the management of venous thromboembolism in patients with cancer. Part 2: treatment. *Curr Oncol Tor Ont*. avr 2015;22(2):144-55
- Nadine Ngatchou, Véronique Masserey-Bonvin, Niels Gobin, Luc Barberini. Antibiotiques : quelques considérations pratiques. *Rev Médicale Suisse*. 2016;12:1468-73.