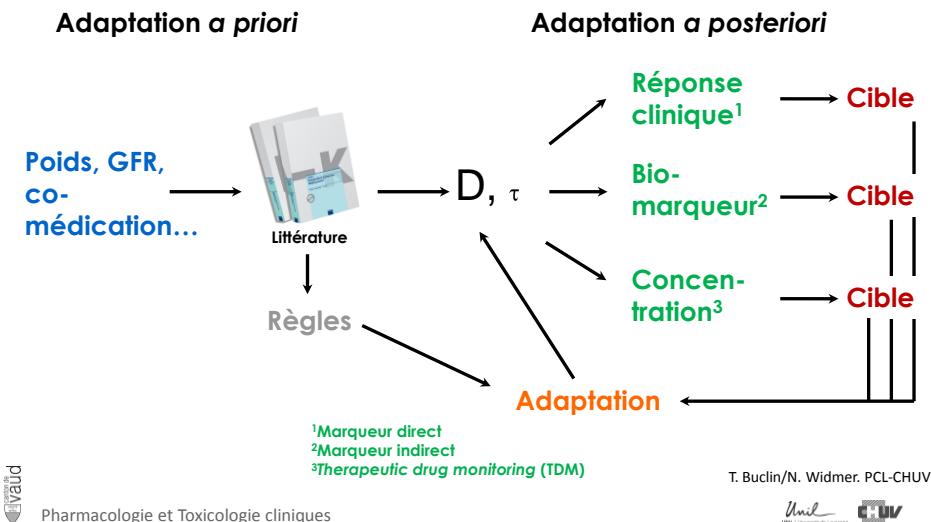




Plan de la présentation

- **Concept général** du suivi thérapeutique des médicaments (TDM)
- **Caractéristiques des médicaments** justifiant un TDM
- **Circonstances cliniques** dans lesquelles un TDM peut être adéquat
- **Démarches d'interprétation** TDM et **d'adaptation posologiques** sur la base de vignettes cliniques

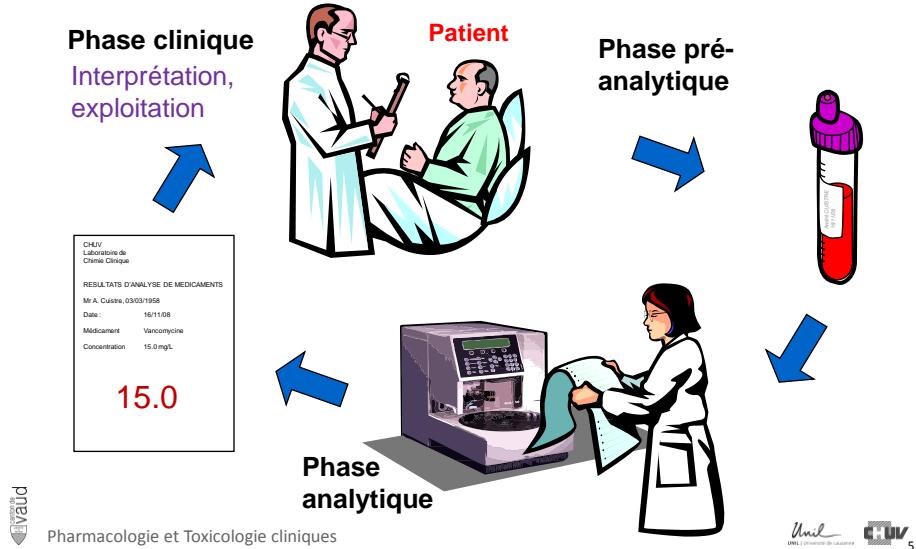
Adaptation posologique



Définitions

- Suivi (monitoring) thérapeutique des concentrations de médicaments
= **Therapeutic drug monitoring (TDM)**
- Mesure de la concentration sanguine du médicament administré à un patient, dans le but d'**adapter individuellement sa posologie**
- Cette approche repose sur le principe que, pour certains médicaments, les **effets thérapeutiques** (ou indésirables) sont **reliés à la concentration** sanguine du médicament

TDM: processus



TDM: pour quels médicaments ?

Critères analytiques

- Dosages chromatographiques

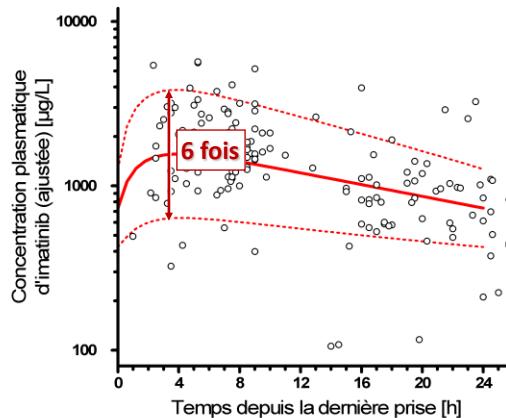


- Dosages immunochimiques



TDM: pour quels médicaments ?

Critères pharmacocinétiques



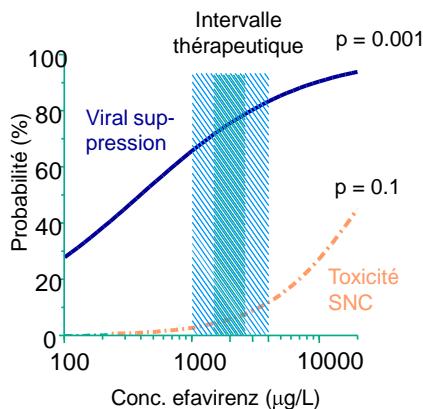
Pharmacologie et Toxicologie cliniques

N. Widmer, et al. Rev Med Suisse 2008



TDM: pour quels médicaments ?

Critères pharmacodynamiques



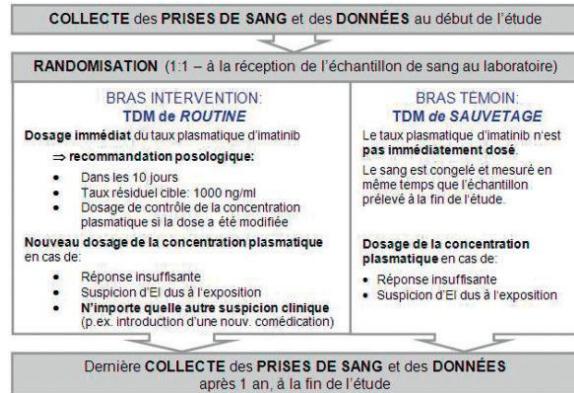
Pharmacologie et Toxicologie cliniques

N. Widmer, et al. Rev Med Suisse 2008



TDM: pour quels médicaments ?

Critères cliniques



V. Gotta, et al. Forum Med Suisse 2010
N. Widmer, et al. Rev Med Suisse 2008



Pharmacologie et Toxicologie cliniques



TDM: pour quels médicaments ?

Evidences cliniques

Niveau de recommandation	Exemples d'arguments justifiant cette classification
Indispensable	<ul style="list-style-type: none"> – La prise en charge médicale dépend directement du résultat du STP – Le recours au STP figure dans les recommandations de prescription ou dans le résumé des caractéristiques du produit
Fortement recommandé	<ul style="list-style-type: none"> – Des essais randomisés ont montré un gain en termes de réponse ou de toxicité – Des études pharmaco-économiques ont montré l'utilité du STP
Recommandé	Des études non randomisées ont montré un gain en termes de réponse ou de maîtrise de la toxicité
Éventuellement utile	Le médicament présente une importante variabilité pharmacocinétique, et un lien a été montré dans certaines situations entre un paramètre d'exposition et la réponse
Restant à évaluer	La variabilité pharmacocinétique est importante mais le lien entre concentration et réponse n'est pas établi, souvent dans un contexte de marge thérapeutique assez large

C. Le Guellec, et al. Lett Pharmacol 2009



Pharmacologie et Toxicologie cliniques



10

TDM: pour quels médicaments ?

Evidences cliniques

	Recommandé :	Proposé :
Cardiologie	Digitaliques	Anti-arythmiques
Pneumologie	Théophylline	Caféine (Nnés)
Infectiologie	Aminoglycosides, Vancomycine	β-lactames, antifongiques, antituberculeux, autres...
SIDA		PIs, NRTIs
Immunologie	Ciclosporine, Tacrolimus, Immunoglobulines	Mycophénolate, autres...
Hématologie	Facteur VIII	autres...
Neurologie	Phénytoïne, Valproate, Carbamazépine	Lamotrigine, autres... Antiparkinsoniens
Psychiatrie	Lithium, Tricycliques	Neuroleptiques
Oncologie	Méthotrexate	6-MP, 5-FU, intercalants podophyllines, ITK, autres...

Pharmacologie et Toxicologie cliniques



TDM: dans quelles indications ?

Situation	Exemple
Réponse insuffisante au traitement	Crises convulsives survenant malgré un traitement <i>antiépileptique</i>
Suspicion de toxicité	Survenue de symptômes gastro-intestinaux sous <i>digoxine</i>
Manifestations cliniques ambiguës	Augmentation de créatinine chez un greffé rénal sous <i>ciclosporine</i>
Dysfonction d'organe	Adaptation des doses de <i>vancomycine</i> en rapport avec la fonction rénale
Interaction médicamenteuse	Suivi des <i>antirétroviraux</i> chez un patient HIV recevant de la rifampicine

N. Widmer, et al. Rev Med Suisse 2008



Pharmacologie et Toxicologie cliniques



TDM: dans quelles indications ?

Situation	Exemple
Vérification de l'adéquation d'une posologie	Suivi de la <i>ciclosporine</i> ou du <i>tacrolimus</i> chez les transplantés
Économie de médicament	Contrôle d'un <i>facteur de coagulation</i> chez l'hémophile substitué
Contrôle de la compliance	Concentration indétectable d' <i>antirétroviraux</i> chez un patient HIV avec virémie non contrôlée
Recherche clinique	Etude prospective d'un nouvel anticancéreux du groupe des <i>inhibiteurs des tyrosine-kinases</i>



Démarche

La démarche d'une **interprétation** de TDM est la suivante:

- Juger des **conditions de prélèvements** et exclure tout **biais** potentiels
- Evaluer si le taux est **attendu**, vraisemblable
- Déterminer si le taux est **souhaitable**
- Si le taux n'est pas souhaitable, évaluer une **adaptation posologique**



Exemple du lithium

■ Cas clinique:

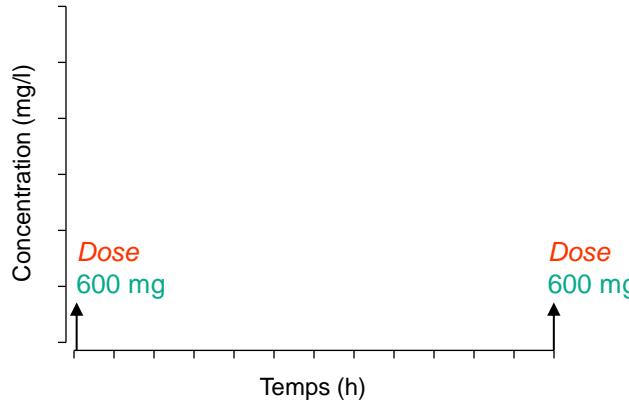
- Patient de 59 ans, suivi pour un trouble bipolaire depuis 12 ans
- Priadel® (carbonate de lithium) en traitement de maintenance à **600 mg 2x/j**
- Lors d'une visite de contrôle, le médecin assistant de la polyclinique psychiatrique constate un tremor, non signalé auparavant
- Un dosage de lithium est réalisé
- Résultat: **1.5 mmol/l**; comment l'interpréter ?



■ Conditions de prélèvements et biais potentiels ?



Exemple du lithium



N. Widmer, et al. Rev Med Suisse 2008

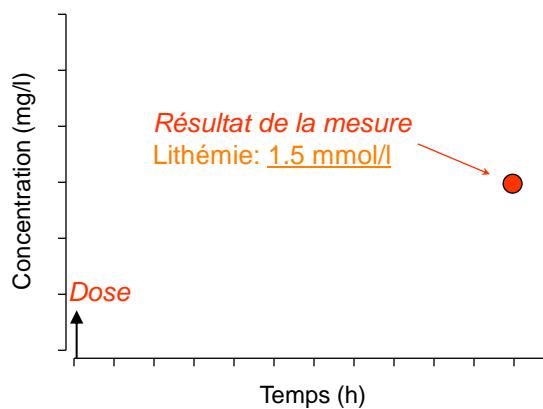


Pharmacologie et Toxicologie cliniques



17

Exemple du lithium



N. Widmer, et al. Rev Med Suisse 2008

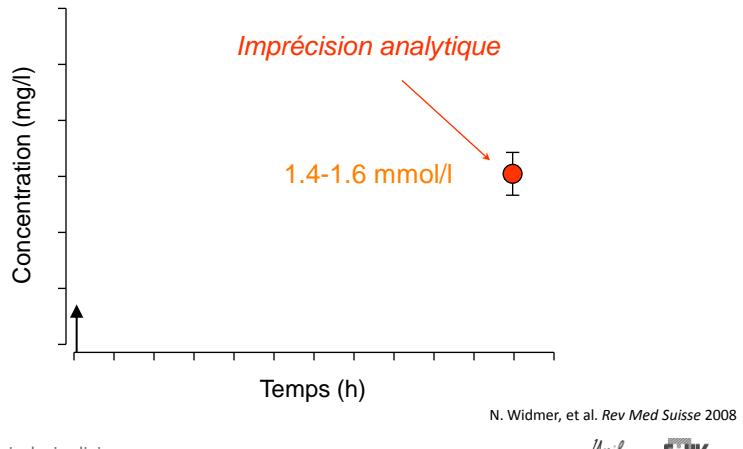


Pharmacologie et Toxicologie cliniques

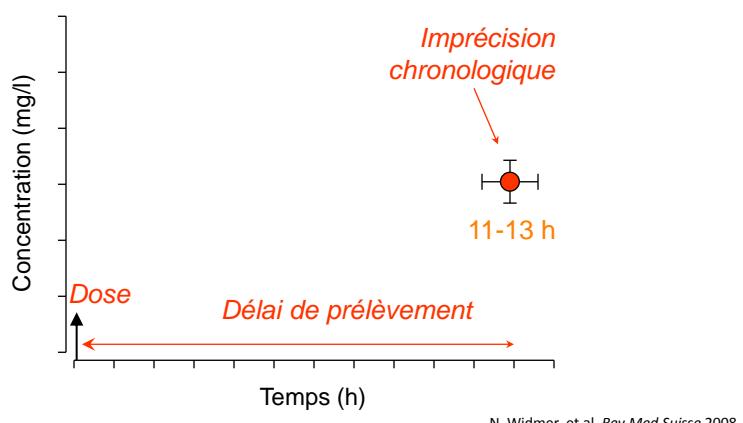


18

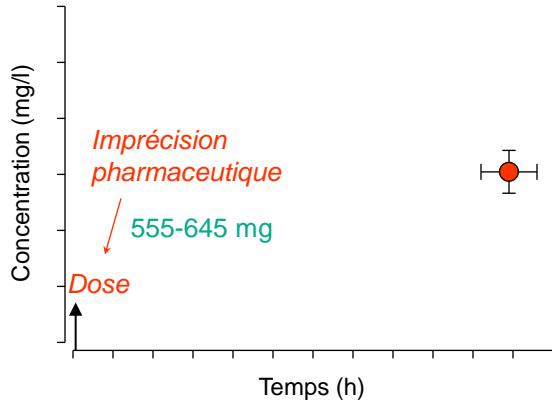
Exemple du lithium



Exemple du lithium



Exemple du lithium

N. Widmer, et al. *Rev Med Suisse* 2008

Pharmacologie et Toxicologie cliniques



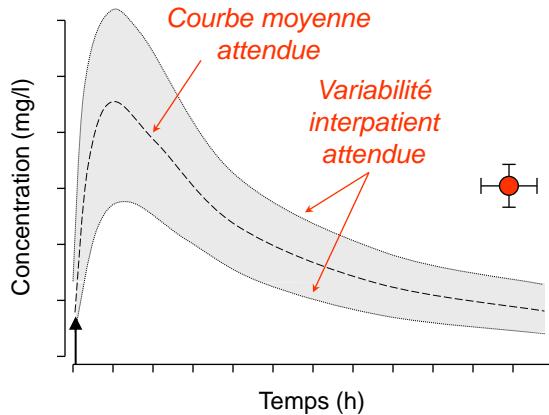
- Ce taux est-il **attendu**, vraisemblable ?



Pharmacologie et Toxicologie cliniques



Exemple du lithium

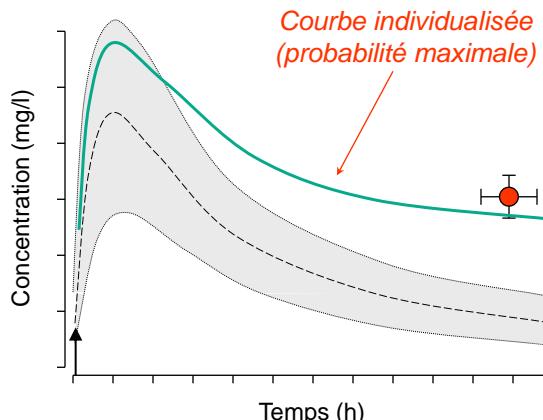
N. Widmer, et al. *Rev Med Suisse* 2008

Pharmacologie et Toxicologie cliniques



23

Exemple du lithium

N. Widmer, et al. *Rev Med Suisse* 2008

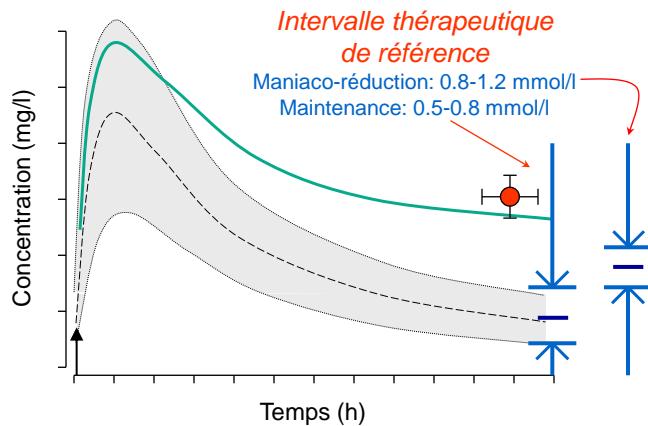
Pharmacologie et Toxicologie cliniques



24

■ Ce taux est-il **souhaitable** ?

Exemple du lithium

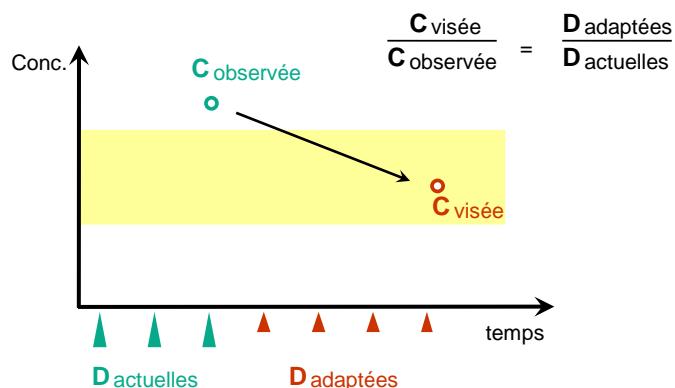


N. Widmer, et al. Rev Med Suisse 2008

■ Que faire ? Comment **adapter la posologie** ?

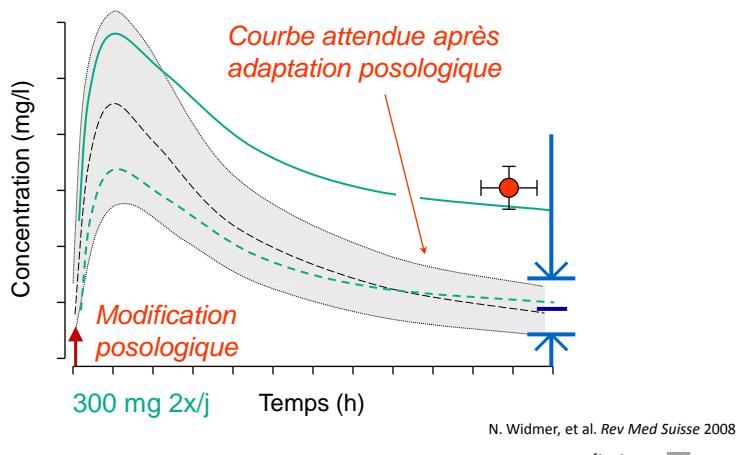
Exemple du lithium

Adaptation par règle de trois



Adapté de T. Buclin, PCL-CHUV

Exemple du lithium



Exemple du lithium

■ Catamnèse:

- La valeur de 1.5 mmol/l est jugée trop haute
- Après avoir vérifié l'absence d'interaction médicamenteuse (AINS, diurétique, IECA), cette valeur est attribuée à une atteinte rénale progressive
- Une réduction de la posologie à 300 mg 2x/j (ou 600 mg 1x/j) est proposée
- Nouveau contrôle à 2 semaines

Exemple du valproate

■ Cas clinique:

- Patiente présentant une hémorragie sous-arachnoïdienne sur rupture d'anévrisme.
- Après hospitalisation aux SI, de l'acide valproïque, puis du clonazépam et finalement du levetiracetam sont introduits.
- Une hypoalbuminémie est observée (20-23 g/l)
- La valproatémie se situe entre 60 et 90 mg/l
- Malgré ce traitement, la patiente présente une crise épileptique. Que faire?



Pharmacologie et Toxicologie cliniques

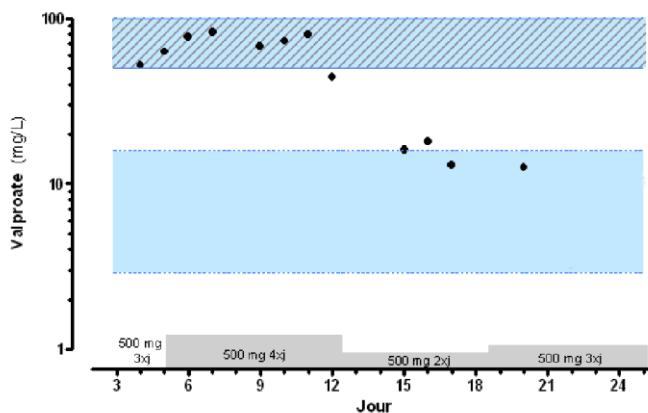
Unil
Université de Lausanne



31

Exemple du valproate

Taux totaux de valproate (●)



L.E. Rothuizen, et al. Rev Med Suisse 2006



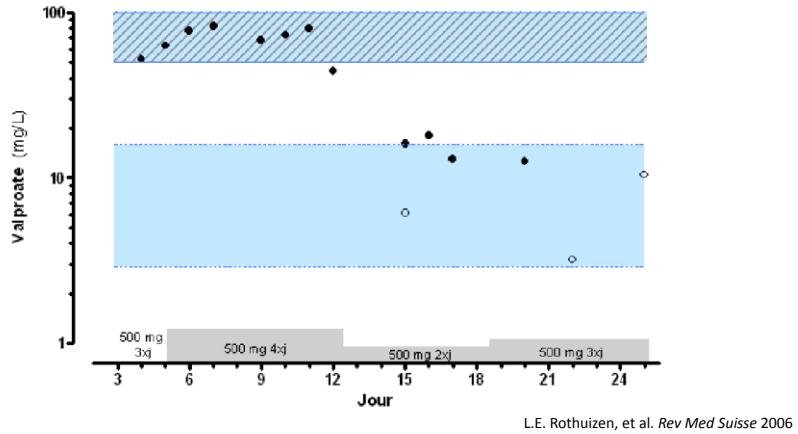
Pharmacologie et Toxicologie cliniques

Unil
Université de Lausanne



Exemple du valproate

Taux totaux et libres de valproate (● and ○)



L.E. Rothuizen, et al. Rev Med Suisse 2006



Pharmacologie et Toxicologie cliniques



Exemple du valproate

■ Attitude:

- Attention aux adaptations sur les taux totaux.
- Risque d'intoxication avec des symptômes de neurotoxicité en partie similaires à ceux de la pathologie sous-jacente.
- Risque de surtraitement!
- Idéalement les taux libres devraient être mesurés.



Pharmacologie et Toxicologie cliniques



Taux totaux versus taux libres

- Adaptation de la phénytoïne sur la base de l'albuminémie

$$C_{\text{normalisée}} = C_{\text{observée}} \cdot \frac{44}{\text{Alb [g/l]}}$$

M.E. Winter, T.N. Tozer. Phenytoin. In Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore. 2006. p. 477.

- Adaptation du valproate sur la base de l'albuminémie

$$C_{\text{normalisée}} = C_{\text{observée}} \cdot \frac{\alpha_H}{6.5}$$

α_H = coefficient allant de 6.5 pour une albuminémie à 42 g/l jusqu'à 35.8 pour une albuminémie de 18 g/l.

Parent X. et al. Acide valproïque: estimation simple de la concentration sérique libre. Ann biol clin 1993; 51: 649-650.



Pharmacologie et Toxicologie cliniques



Exemple du valproate

■ Evolution:

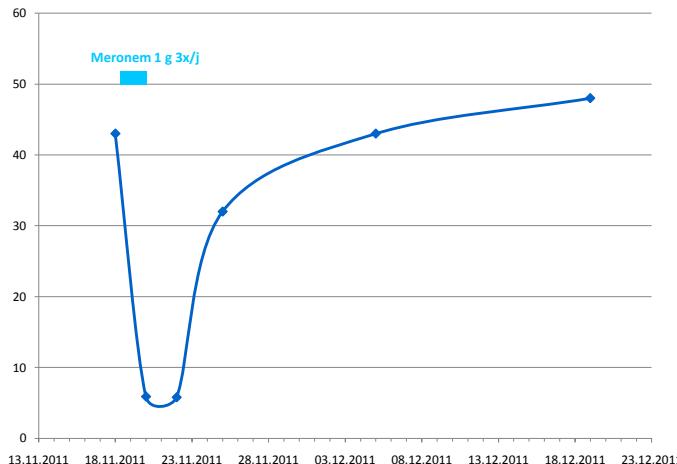
- Dans un contexte de suspicion de bactériémie, du méropénème est introduit à la posologie de 1 g 3x/j
- À quoi faut-il s'attendre ?



Pharmacologie et Toxicologie cliniques

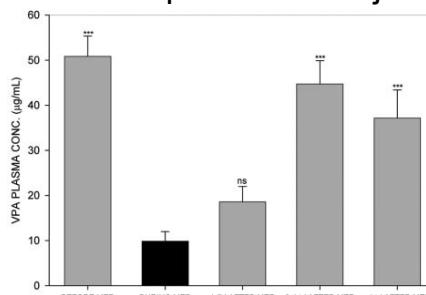


Exemple du valproate



Exemple du valproate

- Interaction sans possibilité d'ajustement!



- Inhibition irréversible de la β -glucuronidase dans le cycle entérohépatique (VPA-G \rightarrow VPA)

S. Haroutunian, et al. *J Clin Pharmacol* 2009



- Switch d'antibiotique ?

Exemple du voriconazole

■ Cas clinique:

- Patient présentant une leucémie lymphoblastique aigue T mûre
- Sous chimiothérapie
- Colonisation buccale à *A. fumigatus*
- Introduction de **voriconazole 300 mg 2x/j p.o.**
- 6 jours après: hallucinations visuelles avec ataxie
- Un dosage de voriconazole est réalisé
- Résultat: **6.5 mg/l**; comment l'interpréter ?

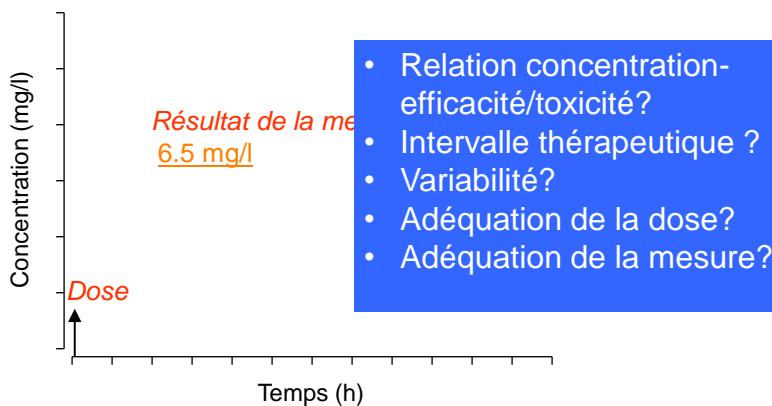


Pharmacologie et Toxicologie cliniques



39

Exemple du voriconazole



Pharmacologie et Toxicologie cliniques



40

Posologies

	Dose charge	Dose maintien
Adultes		
iv	6 mg/kg bid 24 h	4 mg/kg bid
po	200 mg (< 40 kg) bid 400 mg (> 40 kg) bid	100-150 mg (< 40 kg) bid 200-300 mg (> 40 kg) bid.
Enfants > 2 ans < 12 ans		
iv	Pas de dose de charge	7 mg/kg bid
po	Pas de dose de charge	200 mg bid

Administration perf. lente (1.5 h)(flush, nausées)



Pharmacologie et Toxicologie cliniques



Pharmacocinétique

Biodisponibilité : 60-90 % (44 % pédiatrie)

Absorption : rapide (t_{max} 1-2 h)

Distribution : importante (2-4.6 L/kg), liaison protéique 58%, rapport CSF/plasma 0.46 (0.2-1)

Métabolisme: CYP **2C9, 2C19, 3A4**

< 2% excrétré inchangé dans les urines

CL = 5.5 L/h (40 %)

Elimination saturable (Km 2-7 mg/L):

200 → 300 mg induit une ↑ des conc. de 2.5 fois

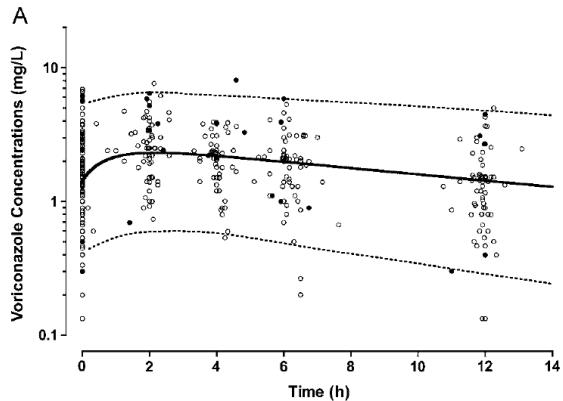


Pharmacologie et Toxicologie cliniques



Importante variabilité PK

■ Voriconazole 55 patients 200 mg 2x/j po



A. Pascual, et al. Clin Infect Dis 2012



Pharmacologie et Toxicologie cliniques



43

Facteurs expliquant variabilité

- **Nourriture:** Biodisponibilité orale ↘ 20-30%
- **Polymorphisme 2C19:** 3 à 5% Caucasiens/Noirs et 15 à 20% des Asiatiques sont des PM (*CYP2C19 *3 *2*), 0.6 % UM (*CYP2C19*17*)
Het LOF conc x2, Hom LOF conc x4, Hom GOF conc /2
- **IA médicamenteuses**
- **Age (enfants)**
- **Switch iv/po**
- **Cholestase:** ↘ élimination de 50%



Pharmacologie et Toxicologie cliniques



Toxicité

Troubles visuels (très fréquent 30%) dose-dépendant, transitoires, généralement en début de traitement (perception augmentée de la lumière, vision trouble, photophobie, vision déformée des couleurs)

Troubles hépatiques (cholestatisques) (très fréquent 13 %) dose-dépendant (élévation ASAT, phosphatase alcaline)

Réactions dermatologiques (fréquent à très fréquent 6%) (rash, photosensibilité, occasionnel SJ, nécrolyse toxique),

Troubles neurologiques (très fréquent 9%) (encéphalopathie, hallucinations, confusion mentale)



Pharmacologie et Toxicologie cliniques



Relation PK-PD

$AUC/MIC \longleftrightarrow C_{min}$

MIC_{90}

- Aspergillus sp. 0.5 – 1 mg/L
- Candida sp. 0.1 – 2 mg/L
- PK-PD 1.5 mg/L - 4.5 mg/L

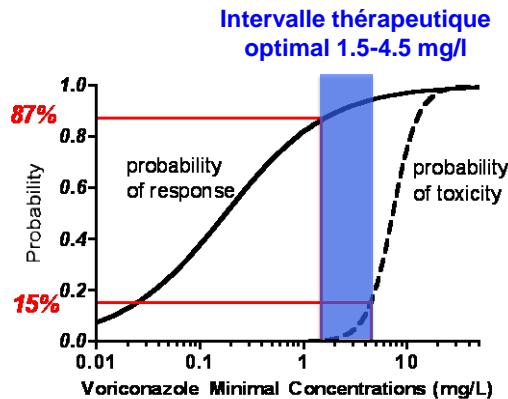
al A, Csajka. C, 2012, CID .



Pharmacologie et Toxicologie cliniques



Relation PK-PD



A. Pascual, et al. *Clin Infect Dis* 2012
 FDA Briefing Document.
[Pascual A. *Clin Infect Dis.* 2008 15;46\(2\):201-11](#)



Pharmacologie et Toxicologie cliniques



TDM

Marge thérapeutique: 1.5 – 4.5 mg/L

Taux insuffisant:

- Nourriture, absorption diminuée (diarrhée, vomissements)
- Interactions médicamenteuses
- Passage iv/oral

Taux trop élevé:

- Interactions médicamenteuses
- Cholestase



Pharmacologie et Toxicologie cliniques



Recommandations « CHUV »

Priorité: **efficacité**

300mg i.v. ou 400mg po bid

Priorité: **sécurité**

200mg i.v. ou 300mg po bid

TDM 1ère semaine, puis si nécessaire (IA, non-réponse, toxicité, modif. physiopathologiques)
Cave cinétique non-linéaire!

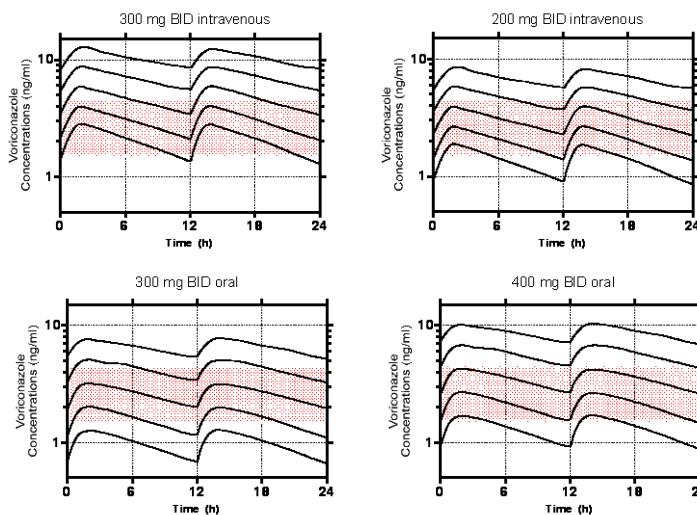


Pharmacologie et Toxicologie cliniques

Unil
UNIVERSITÉ DE LAUSANNE



Simulations



Pharmacologie et Toxicologie cliniques

Unil
UNIVERSITÉ DE LAUSANNE



Exemple du voriconazole

■ Catamnèse:

- Evolution clinique favorable après réduction de la posologie (250 mg 2x/j)
- Traitement poursuivi pour une durée totale de 17 jours



Pharmacologie et Toxicologie cliniques



51

Exemple de la céf épime

■ Cas clinique:

- Patiente de 88 ans et 60 kg, présentant une cellulite de la jambe à *Enterobacter cloacae* post pontage des membres inférieurs
- Présence d'une IRC (Crt = 150 μ mol/l)
- Traitement de céf épime 2g 2x/j
- La posologie est-elle adéquate ?



Pharmacologie et Toxicologie cliniques



52

Exemple de la céf épime

■ Posologie:

- 2-4 fois la dose recommandée pour la fonction rénale présentée (CLcrt C&G = 18 ml/min)



Pharmacologie et Toxicologie cliniques

Unil
Université de Lausanne



53

Exemple de la céf épime

■ Evolution:

- 2 j plus tard, aphasie: CT cérébral exclu AVC hémorragique
- 24 h plus tard, myoclonies partielles et chute du GCS à 12/15: traitées par clonazepam, lévétiracétam et acide valproïque
- EEG: signes irritatifs correspondant à état de mal



Pharmacologie et Toxicologie cliniques

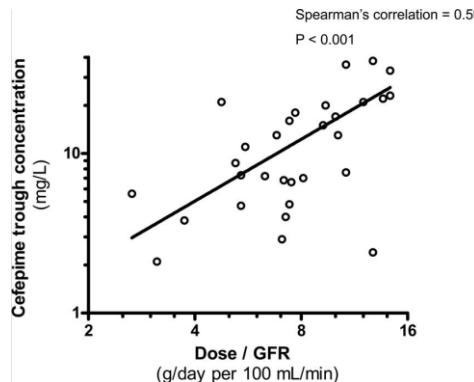
Unil
Université de Lausanne



54

Exemple de la céfémide

Concentrations corrélées à la fonction rénale



F. Lamoth, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2010

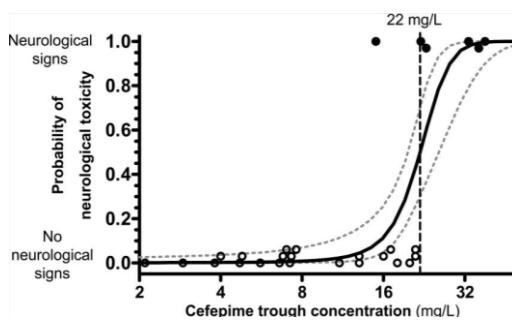


Pharmacologie et Toxicologie cliniques



Toxicité

- Neurologique
- Digestive
- Hématologique



F. Lamoth, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2010



Pharmacologie et Toxicologie cliniques



Relation PK-PD

- Marqueur cinétique = temps au-dessus de la MIC
- $>95\% 4 \times$ au-dessus de la MIC = probabilité de 90% de guérison
- Intervalle de référence usuel : **2-15 mg/l**
 - Au CHUV : $> \text{CMI}$ ou $> 2 \text{ mg/l}$ et $> 4 \text{ mg/l}$ si sepsis sévère et choc septique



Pharmacologie et Toxicologie cliniques

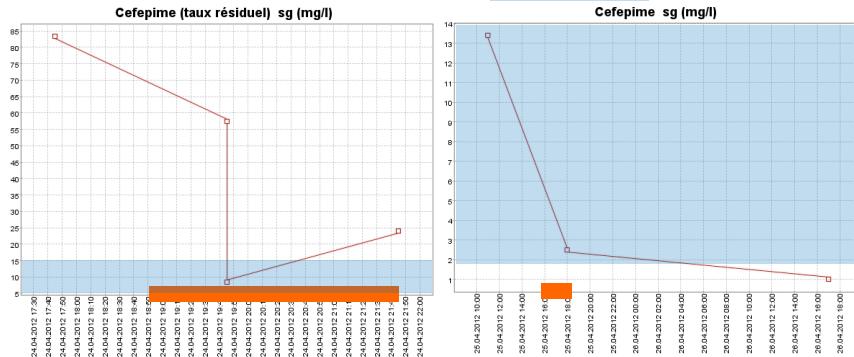
Tam VH, et al. *Antimicrob Chemother* 2002;50(3):425



Exemple de la céf épime

■ TDM:

- Taux à 83.3 mg/l (cible: 2-15 mg/l)



Pharmacologie et Toxicologie cliniques

Dialyses



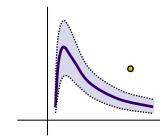
Indication au TDM

- Réponse clinique insatisfaisante ou toxicité
 - Altération de la fonction rénale ou épuration extra-rénale
 - Traitements avec doses non standard
 - Patients avec infections sévères/brûlés avec modification importante de la PK
 - Patients de SI: si CMI >4 mg/l

Exemple de la céfémide

■ Catamnèse:

- Pas d'évolution à 24 heures
 - Récupération complète à 72 heures
 - Bonne évolution de la cellulite sous pipéracilline/tazobactam



Conclusion

- Le TDM consiste en l'ajustement posologique sur la base des mesures de concentration sanguine
- Les médicaments concernés sont caractérisés par des propriétés PK et PD spécifiques
- Tous les médicaments mesurables dans le sang ne possèdent pas ces propriétés
- Le pilotage par TDM des médicaments possédant ces propriétés peut, par contre, apporter un réel bénéfice au patient
- L'interprétation doit cependant reposer sur des bases scientifiques solides et des outils adéquats !

