



Suivi thérapeutique des médicaments (II)

La pratique clinique*

Rev Med Suisse 2008; 4: 1649-60

N. Widmer
D. Werner
E. Grouzmann
C. B. Eap
O. Marchetti
A. Fayet
C. Csajka
L. A. Decosterd
T. Buclin

Therapeutic drug monitoring: the clinical practice

When requesting a blood level measurement in the context of «Therapeutic drug monitoring» (TDM), numerous aspects have to be considered in the pre-analytical and analytical area, as in the integration of associated clinical data. This review presents therapeutic classes for which a clinical benefit of TDM is established or suggested, at least in some settings. For each class of drugs, the main pharmacokinetic, pre-analytical, analytical and clinical aspects are evaluated in the scope of such a monitoring. Each step of the TDM process is important and none should be neglected. Additional clinical trials are however warranted to better establish the exact conditions of use for such a monitoring.

* Ce texte est une version abrégée de l'article. La version in extenso, qui comprend plusieurs vignettes cliniques, est disponible sur le site internet de la Revue médicale suisse (www.revmed.ch).

Le recours à un «suivi thérapeutique d'un médicament» (TDM) par dosage sanguin nécessite de nombreuses connaissances, tant dans les domaines préanalytique et analytique que dans l'intégration des données cliniques associées. Cette revue présente l'ensemble des classes thérapeutiques pour lesquelles un bénéfice clinique du TDM est établi ou suggéré, dans certaines circonstances tout au moins. Pour chaque classe, les principaux aspects pharmacocinétiques, préanalytiques, analytiques et cliniques sont évalués en regard d'un tel suivi. Chaque étape du processus TDM est importante et aucune ne doit être négligée. Des études cliniques sont toutefois encore nécessaires pour mieux établir les conditions exactes d'utilisation de cette approche.

INTRODUCTION

Après avoir décrit les principes généraux du suivi thérapeutique des médicaments (*Therapeutic drug monitoring* – TDM),¹ nous abordons ici les aspects spécifiques aux classes de médicaments dont le dosage est actuellement disponible. Signalons d'emblée que les marges de concentrations thérapeutiques mentionnées dans cette revue sont à considérer avec prudence (elles dépendent en effet de la méthode analytique utilisée, du contexte d'emploi des médicaments et demeurent souvent débattues dans la littérature).

ANTI-INFECTIEUX

Plusieurs anti-infectieux possèdent un intervalle thérapeutique limité et requièrent un TDM, soit de routine, soit dans des indications cliniques bien précises (tableau 1 ; voir glossaire pour tous les tableaux en fin d'article).^{2,3}

Aminoglycosides

L'effet bactéricide des aminoglycosides est lié à la concentration au pic qui devrait être de cinq à dix fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) (*concentration-dependent killing*), alors que leur toxicité rénale et auditive est liée à l'exposition totale (reflétée par le taux résiduel).⁴ Un TDM de routine est recommandé, avec adaptation posologique formelle (sauf si administration journalière unique avec fonction rénale normale). Traditionnellement, taux résiduel et taux au pic sont mesurés ensemble (c'est-à-dire autour de la même dose).

Vancomycine

Le TDM de la vancomycine, peu utile chez les patients sans complications, reste recommandé chez certains patients (insuffisants rénaux, infections sévères et/ou multirésistantes, etc.).² La vancomycine est efficace tant que la concentration au site d'action excède la CMI durant la majorité de l'intervalle de dosage (*time-dependent killing*).⁴ La CMI des germes sensibles se situant entre 1 et 4 mg/l, le taux résiduel de vancomycine devrait se situer entre 5 et 10 mg/l (liaison pro-



téique : 50-60%). Des concentrations supérieures peuvent être nécessaires, mais un risque accru de néphrotoxicité est associé à des taux résiduels au-delà de 15 mg/l (voire, 25 mg/l lors de perfusion i.v. continue).⁵

β-lactamines

Une encéphalopathie ou des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par des β-lactamines à haute dose, en particulier lors d'insuffisance rénale.⁶ Ces aspects, associés à une variabilité importante des taux sanguins,⁷ suggèrent un rôle potentiel du TDM lors d'antibiothérapie par β-lactamines à haute dose chez des patients atteints d'infections sévères et/ou souffrant d'une altération de la fonction rénale.

Antifongiques

Le rôle d'un TDM systématique n'est pas établi mais pourrait se justifier dans maintes circonstances, que ce soit pour l'itraconazole (absorption imprévisible et multiples interactions), le kétoconazole, le fluconazole (corrélation concentration-activité in vitro), le voriconazole (échec si sous-dosage, neurotoxicité si surdosage), le posaconazole (réponse reliée aux taux sanguins) ou la flucytosine (toxicité dose-dépendante), voire aussi la capsosfungine.⁸ A l'exception du voriconazole,⁹ aucune marge thérapeutique formelle n'a été établie et l'adaptation posologique vise simplement à obtenir des concentrations similaires à celles obtenues dans les études d'efficacité ou supérieures à la CMI in vitro.

Antirétroviraux

Les traitements par inhibiteurs de la protéase du VIH (PI) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI) bénéficient d'un TDM. En effet, leurs concentrations sont éminemment variables et des relations concentration-effet ont été démontrées. Selon un consensus américano-européen,¹⁰ le TDM est recommandé dans des indications spécifiques (interactions médicamenteuses et alimentaires, grossesse, toxicité, échec thérapeutique, etc.). L'adaptation se base sur les profils cinétiques publiés ou vise des taux résiduels supérieurs à des valeurs définies pour des virus *wild-type* (tableau 1).

Antituberculeux et antiparasitaires

Le TDM des antituberculeux n'est pas effectué en pratique courante. Toutefois, les patients résistants, présentant une toxicité ou sous traitement particulièrement complexe pourraient bénéficier d'un tel suivi. Les intervalles thérapeutiques proposés sont toutefois mal validés et l'adaptation se fait surtout par comparaison du taux deux heures postdose avec les valeurs habituellement observées (tableau 1).¹¹

Quant aux antiparasitaires, seules les mesures de quinine sont proposées lors d'administration parentérale pour des formes sévères de malaria, mais un TDM pourrait être utile pour d'autres antimalariques (afin de limiter l'apparition de résistances ou de toxicités).

IMMUNOSUPPRESSEURS

Ces médicaments possèdent une marge thérapeutique

étroite, leur pharmacocinétique est très variable, leur efficacité difficile à déterminer et les risques de sous-traitement ou de toxicité non négligeables.^{12,13} Leur exposition (*Area under the curve* – AUC) est corrélée à l'effet anti-rejet (tableau 2).

Inhibiteurs de la calcineurine

En pratique, le TDM est recommandé en routine.¹² La mesure du taux résiduel (prédose ; C₀) est la plus couramment utilisée pour la ciclosporine (CsA). Un intérêt pour associer cette mesure à un prélèvement précoce à deux heures (C₂) s'est manifesté par la suite, mais sans bénéfice clairement démontré.¹⁴ Pour ce qui est du tacrolimus (Tac), la C₀ est plus clairement corrélée à l'AUC.¹²

Ces médicaments sont très fortement liés aux érythrocytes, en proportion variable selon la température, ce qui impose leur mesure sur sang complet.¹³

Inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPD)

Diverses études ont montré une relation entre l'AUC de l'acide mycophénolique (MPA) et le rejet aigu de greffes, mais pas avec les effets indésirables.¹² L'association entre C₀ et réponse semble moins forte, mais ce marqueur est plus facilement déterminable.

Il n'existe pas de consensus sur le TDM du MPA, mais on peut y avoir recours en cas de risque élevé de rejet, chez les jeunes enfants ou en cas de doute sur la compliance.¹² Quant à ce dernier point, rappelons que le TDM représente un outil peu adéquat pour son évaluation (cf. tableau 1 de l'article «Les principes» en page 1645).

Inhibiteurs de la mammalian target of rapamycin (mTOR)

Le sirolimus et l'évérolimus se caractérisent aussi par un intervalle thérapeutique étroit, une large variabilité des concentrations et des relations exposition-effets consistantes.¹² Au contraire du MPA, une bonne corrélation existe entre l'AUC et la C₀ pour ces deux substances (mesure sur sang complet).^{12,13}

PSYCHOTROPES

Un consensus s'établit progressivement autour de recommandations pratiques sur l'utilisation du TDM en psychiatrie.¹⁵ Son utilité varie avec la situation clinique et le médicament concerné. Il est indispensable pour le lithium, peut être recommandé pour des substances comme l'halopéridol ou l'amitryptiline, mais semble inutile pour des médicaments comme le zolpidem¹⁵ (tableau 3).

Antidépresseurs

Le TDM des antidépresseurs tricycliques est établi du fait de relations concentration-effet (essentiellement toxicité) décrites pour plusieurs d'entre eux.¹⁵ De telles relations sont plus difficiles à montrer pour les antidépresseurs plus récents. Le TDM des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) pourrait néanmoins présenter des avantages dans certaines situations bien précises (inefficacité du traitement trois semaines après l'introduction,



Tableau 1. Caractéristiques des principaux anti-infectieux dosés en Suisse romande (labos hospitaliers ou privés)

Médicament	Technique de dosage	Recommandation de TDM	Délai d'équilibration	Moment(s) de prélèvement	Intervalle thérapeutique
Antibactériens					
Amikacine ^{a,2,30}	Immunoessais	<ul style="list-style-type: none"> Lors d'utilisation <i>traditionnelle</i> : en routine, 1 à 2 fois par semaine Lors d'administration en <i>doses journalières uniques</i> : TDM utile lors d'insuffisance rénale 	<ul style="list-style-type: none"> • 24 h (ou dès 3^e dose) • 24 h (ou dès 3^e dose) 	Résiduel ^b	≤ 4 mg/l ^b
Gentamicine ^{a,2,30} Nétilmicine ^{a,2,30} Tobramycine ^{a,2,30}				Résiduel ^b	≤ 1 (2) mg/l ^{b,c}
				Pic ^b (1 h après début de perfusion)	24-32 mg/l ^b
Vancomycine ^{a,2,5,30,31}		<ul style="list-style-type: none"> • Soins intensifs • Insuffisance rénale • Neutropénie prolongée • Sepsis sévère • Infections à staphylocoque méthicilline-résistant (MRSA) 	24 h (ou dès 3 ^e dose)	Résiduel	<ul style="list-style-type: none"> • 5-10 mg/l • 10-15 mg/l (si MRSA)
				Pic ^d (4 h après début de perfusion)	< 30 mg/l ^d
				Perfusion continue	15-25 mg/l (à court terme)
Pénicillines à large spectre combinées à des inhibiteurs de β-lactamase Carbapénèmes Céphalosporines de quatrième génération	Le TDM de certains de ces antibiotiques (exemple : imipénem, méropénem, céfépime, pipéracilline-tazobactam) est disponible pour des patients qui présentent des infections sévères et/ou avec une sensibilité in vitro diminuée, une fonction rénale altérée, ou une suspicion de toxicité neurologique				
Antifongiques					
Itraconazole ⁸	HPLC-UV	<ul style="list-style-type: none"> • Doute sur l'absorption orale • Interactions • Echec thérapeutique • Toxicité sévère 	7-10 jours	<ul style="list-style-type: none"> • Résiduel • Pic (2 h postdose) 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 0,25 mg/l (résiduel) ≥ 1,0 mg/l (pic)
Voriconazole ⁹			2 jours	Résiduel	1-5,5 mg/l
Caspofungine Fluconazole Posaconazole	Le TDM de ces antifongiques est disponible pour des patients avec infections sévères répondant de manière insuffisante au traitement, des infections dues à des germes avec une sensibilité in vitro diminuée, ou une suspicion de toxicité				
Anti-VIH					
(Fos-)Amprenavir ³	LC-MS/MS	<ul style="list-style-type: none"> • Interactions médicamenteuses et alimentaires • Changement du status physiopathologique (dysfonction rénale, hépatique, gastro-intestinale) • Grossesse • Pédiatrie • Toxicité dose-dépendante • Patients expérimentés • Echec thérapeutique 	1-2 semaines	Idéal : résiduel (dans tous les cas : au plus tôt 4-5 h après la dernière prise médicamenteuse)	≥ 400 µg/l ^e
Atazanavir ³					≥ 100-150 µg/l ^e
Indinavir ³					≥ 100 µg/l ^e
Lopinavir ³					≥ 1000 µg/l ^e
Nelfinavir ³					≥ 800 µg/l ^e
Ritonavir (donné comme PI seul) ³					≥ 2100 µg/l ^e
Saquinavir ³					≥ 100 µg/l ^e
Efavirenz ³					1000-4000 µg/l
Névirapine ³			≥ 3400 µg/l ^e		
Nouveaux anti-VIH	Les récents développements analytiques par LC-MS/MS permettent également la mesure des nouveaux anti-VIH (darunavir, étravirine, maraviroc et raltégravir), médicaments pour lesquels un TDM méritera d'être validé. L'adaptation s'effectue sur des profils usuels de concentration obtenus au cours d'études de pharmacocinétique de population				



Tableau 1. (Suite)

Médicament	Technique de dosage	Recommandation de TDM	Délai d'équilibration	Moment(s) de prélèvement	Intervalle thérapeutique
Antituberculeux					
Isoniazide ¹¹	HPLC-UV	<ul style="list-style-type: none"> • Résistance • Toxicité dose-dépendante • Interactions médicamenteuses et alimentaires 	1-2 semaines	Pic (2 h postdose)	4-8 mg/l ^f
Rifampicine ¹¹			2-3 semaines		6-12 mg/l ^f
Pyrazinamide ¹¹			1-2 semaines		30-50 mg/l ^f
Ethambutol ¹¹			1-2 semaines		3-6 mg/l ^f
<p>^a Au plan préanalytique, le contact prolongé d'aminoglycosides avec des β-lactamines dans le tube de prélèvement entraîne une dégradation des premiers. Il est donc important d'acheminer rapidement les prélèvements au laboratoire et de congeler le sérum dans les plus brefs délais. La vancomycine, quant à elle, se dégrade en présence d'héparine à forte concentration, interdisant son administration par ou son prélèvement sur une voie contenant de l'héparine.</p> <p>^b Les taux visés ne sont pas encore formellement définis pour une administration journalière unique des aminoglycosides. Toutefois, l'on s'attendrait à obtenir un résiduel indétectable, et le taux au pic ne nécessite pas d'être mesuré (normalement toujours supérieur au seuil nécessaire).</p> <p>^c Vu que le taux au pic des aminoglycosides est seul déterminant de l'efficacité du traitement, on tend actuellement à minimiser plutôt le taux résiduel de la gentamicine et à viser donc des taux ≤ 1 mg/l, plutôt que ≤ 2 mg/l, afin de limiter le risque de toxicité. De plus, l'administration en dose journalière unique tend à se généraliser, permettant de viser des taux au pic plus élevés, pour autant que le résiduel soit indétectable.</p> <p>^d Dans le cas de traitement de vancomycine, la mesure du taux au pic ne se justifie en principe pas, seule compte la persistance de concentrations supérieures à la CMI. Un taux au pic supérieur à 40 mg/l dénote simplement en général d'un taux résiduel supérieur à 15 mg/l (associé à un plus haut risque de néphrotoxicité).³¹</p> <p>^e Les concentrations indiquées sont des taux minimaux suggérés pour des virus <i>wild-type</i>. Les taux maximaux ne sont par contre pas définis.</p> <p>^f Les valeurs indiquées ne sont pas des intervalles thérapeutiques validés, mais des concentrations habituellement observées chez les patients sous posologie standard.</p>					

Tableau 2. Caractéristiques des immunosuppresseurs dosés en Suisse romande (labos hospitaliers ou privés)

Médicament	Technique de dosage ^a	Recommandation de TDM	Délai d'équilibration	Moment(s) de prélèvement	Intervalle thérapeutique ^b
Inhibiteurs de la calcineurine					
Ciclosporine ^{12-14,32}	<ul style="list-style-type: none"> • Immunoessais • LC-MS/MS 	<ul style="list-style-type: none"> • Post-transplantation (tx) immédiate: tous les 2-3 jours • Premiers mois post-tx: 1-2 fois par semaine; ensuite: tous les 2-3 mois ou au besoin 	2-3 jours	Résiduel	Premier mois post-tx: 200-400 µg/l ^b ; ensuite: 100-250 µg/l ^b
				Pic (2 h postdose; cas particuliers)	Reins: post-tx initiale: 1000-1700 µg/l ^b ; ensuite: 600-1000 µg/l ^{b,4,32}
Tacrolimus ^{12,13}				Résiduel	5-15 µg/l
Inhibiteur de l'IMPD					
Acide mycophénolique ^{c,12}	<ul style="list-style-type: none"> • Immunoessais • Dosage enzymatique • LC-MS/MS 	<ul style="list-style-type: none"> • Patients à risque de rejet, voire doute sur la compliance • Interactions 	4-5 jours	Résiduel (éventuellement AUC réduite)	1-3,5 mg/l ^{b,d}
Inhibiteurs de la mTOR					
Évérolimus ¹²	<ul style="list-style-type: none"> • LC-MS/MS • Immunoessais 	<ul style="list-style-type: none"> • Post-transplantation (tx) immédiate: tous les 2-3 jours • Premiers mois post-tx: 1-2 fois par semaine 	4-5 jours	Résiduel	3-8 µg/l ^{b,d}
Sirolimus ^{12,13}			5-7 jours ^e	Résiduel	4-12 µg/l ^{b,d}

^a Selon la méthode de dosage, des intervalles thérapeutiques différents devraient parfois être utilisés (tout particulièrement vrai pour la CsA et le Tac, en raison de réactions croisées avec les métabolites lors d'utilisation de méthodes immunologiques).¹³

^b Les intervalles mentionnés sont des intervalles très généraux. En pratique, on se conforme plutôt à des protocoles de greffe bien établis, qui définissent des intervalles plus précis, dépendant à la fois du type de greffe et du temps écoulé depuis celle-ci (les concentrations nécessaires diminuant avec le temps, du fait d'une tolérance progressive de l'hôte vis-à-vis du greffon).

^c Le mycophénolate mofétil (MMF) est la prodrogue de l'acide mycophénolique (MPA; dosé).

^d Valeurs établies pour une trithérapie (c'est-à-dire en combinaison avec CsA et corticoïdes).

^e Le sirolimus est caractérisé par une très longue demi-vie, nécessitant d'attendre environ une semaine pour atteindre un état d'équilibre. Cela limite la fréquence des contrôles nécessaires, mais pourrait impliquer d'utiliser un jour des doses de charge ou des tests pharmacogénétiques pour mieux gérer le début du traitement.¹³



Tableau 3. Caractéristiques des principaux psychotropes dosés en Suisse romande (principalement à l'Hôpital de Cery ou aux Hôpitaux universitaires de Genève) ou, à défaut, dans des laboratoires universitaires alémaniques

Médicament	Technique de dosage	Recommandation de TDM	Délai d'équilibration	Moment(s) de prélèvement	Intervalle thérapeutique ^a	
Stabilisateurs de l'humeur						
Lithium ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Electrode sélective • Colorimétrie • Photomètre à flamme 	En routine chez tous les patients; contrôles hebdomadaires, puis trimestriels, si réponse insatisfaisante ou suspicion de toxicité	1 semaine	Résiduel (minimum 6 h postdose)	0,5-1,2 µmol/l	
Carbamazépine	Immunoessais		7-12 jours		4-12 mg/l ²¹	
Acide valproïque			2-3 jours		50-100 mg/l	
Lamotrigine	<ul style="list-style-type: none"> • Immunoessais • HPLC-UV/GC 		3-15 jours		3-14 mg/l	
Topiramate ^{20,21}	<ul style="list-style-type: none"> • Immunoessais • LC/GC-MS 		4-6 jours		5-25 mg/l	
Traitement de la dépendance aux opiacés						
Méthadone	LC-MS	A posologie élevée (> 100 mg/j), si réponse insuffisante ou suspicion de toxicité	1 semaine	Résiduel (minimum 12-16 h postdose)	400-600 µg/l pour (R,S)-méthadone 250-400 µg/l pour (R)-méthadone	
Antidépresseurs						
Amitriptyline + nortriptyline	<ul style="list-style-type: none"> • GC-NPD • HPLC-UV 	Si réponse insatisfaisante ou suspicion de toxicité	1 semaine	Résiduel (minimum 12-16 h postdose)	80-200 µg/l	
Clomipramine + norclomipramine					175-450 µg/l	
Désipramine					100-300 µg/l	
Imipramine + désipramine					175-300 µg/l	
Nortriptyline					70-170 µg/l	
Trimipramine					150-350 µg/l	
Citalopram	<ul style="list-style-type: none"> • GC-MS • GC-NPD 	Cas particuliers (cf. texte)	1 semaine	Résiduel (minimum 12-16 h postdose)	30-130 µg/l	
Doxépine + nordoxépine	HPLC-UV				50-150 µg/l	
Duloxétine	LC-MS				4 jours	20-60 µg/l
Escitalopram	<ul style="list-style-type: none"> • GC-MS • GC-NPD 				1 semaine	15-80 µg/l
Fluoxétine + norfluoxétine	<ul style="list-style-type: none"> • GC-MS • LC-MS 				4 semaines	120-300 µg/l
Fluvoxamine					1 semaine	150-300 µg/l
Paroxétine						70-120 µg/l
Réboxétine	GC-MS					10-100 µg/l
Sertraline	<ul style="list-style-type: none"> • GC-MS • LC-MS 					10-50 µg/l



Tableau 3. (Suite)

Médicament	Technique de dosage	Recommandation de TDM	Délai d'équilibration	Moment(s) de prélèvement	Intervalle thérapeutique ^a	
Maprotiline	• GC-NPD • HPLC-UV	Cas particuliers (cf. texte)	1 semaine	Résiduel (minimum 12-16 h postdose)	125-200 µg/l	
Miansérine	GC-NPD				15-70 µg/l	
Mirtazapine					40-80 µg/l	
Trazodone	LC-MS		4 jours		650-1500 µg/l	
Venlafaxine + 0-des-méthylvenlafaxine	GC-MS				195-400 µg/l	
Moclobémide	GC-NPD		1 semaine		300-1000 µg/l	
Antipsychotiques						
Chlorpromazine	GC-MS	Cas particuliers (cf. texte)	1 semaine	Résiduel (minimum 12-16 h postdose)	30-300 µg/l	
Chlorprothixène	GC-NPD				20-200 µg/l	
Fluphénazine	LC-MS		12 semaines (forme dépôt)	Le jour de l'injection	0,5-2 µg/l	
Flupentixol			• 1 semaine (forme orale) • 12 semaines (forme dépôt)	• Résiduel (minimum 12-16 h postdose; forme orale) • Le jour de l'injection (forme dépôt)	> 2 µg/l	
Halopéridol					5-17 µg/l	
Lévomépromazine	GC-NPD		1 semaine	Résiduel (minimum 12-16 h postdose)	15-60 µg/l	
Thioridazine	GC-MS				200-2000 µg/l	
Zuclopentixol	LC-MS		• 1 semaine (forme orale et Acutard) • 12 semaines (forme dépôt)	• Résiduel (minimum 12-16 h postdose; forme orale) • Le jour de l'injection (forme Acutard et dépôt)	4-50 µg/l	
Aripiprazole	LC-MS		Cas particuliers (cf. texte)	2 semaines	Résiduel (minimum 12-16 h postdose)	150-300 µg/l
Amisulpride		4 jours		100-400 µg/l		
Clozapine	• GC-NPD • HPLC-UV	1 semaine		350-600 µg/l		
Olanzapine	LC-MS			20-80 µg/l		
Quétiapine		4 jours		70-170 µg/l		
Risperidone + 9-hydroxyrisperidone		• 1 semaine (forme orale) • 8 semaines (forme dépôt)		• Résiduel (minimum 12-16 h postdose; forme orale) • Le jour de l'injection (forme dépôt)		20-60 µg/l
Ziprasidone		4 jours		Résiduel (minimum 12-16 h postdose)		50-120 µg/l

^a Adapté principalement selon P. Baumann et coll.¹⁵ mais aussi selon les références fournies par le laboratoire de l'Université de Mainz, Allemagne, pour la duloxétine et l'aripiprazole (Pr C. Hiemke), par le laboratoire de l'USZ pour le topiramate (Dr K. Rentsch) et par le laboratoire de Lavigny pour la lamotrigine (Dr W. Wnuk).

^b La toxicité chronique du lithium se manifeste déjà entre 1,2 et 2,0 mmol/l, et des concentrations supérieures à 3,0 mmol/l peuvent être fatales.³³



maladie organique, risque d'interaction, suspicion de toxicité, etc.).¹⁶

Antipsychotiques

Les problèmes de toxicité aiguë sont moindres avec les antipsychotiques qu'avec les antidépresseurs, bien qu'un surdosage puisse favoriser des syndromes extrapyramidaux irréversibles. En pratique, l'utilité du TDM est acceptée pour les antipsychotiques typiques (exemple : halopéridol) et pour certains atypiques (exemple : clozapine), avec les mêmes règles que les antidépresseurs.¹⁶ Plusieurs cas d'intoxication à la clozapine après arrêt du tabagisme (inducteur du CYP1A2) ont par exemple été rapportés.¹⁷

Stabilisateurs de l'humeur

Le lithium fut le premier traitement à bénéficier d'un suivi par mesure des concentrations sanguines. Pour les anti-épileptiques employés dans les troubles bipolaires, les études précisant les intervalles thérapeutiques dans cette indication manquent encore, mais on vise les mêmes taux cibles que lors de traitement antiépileptique (voir ci-après).¹⁵

Autres psychotropes

L'apparition rapide de l'effet des benzodiazépines autorise le pilotage basé sur la réponse clinique et un TDM n'est pas recommandé.¹⁵ La pharmacocinétique de la méthadone est très variable et son emploi lors de dépendance aux opiacés peut bénéficier d'un TDM.¹⁸

Enfin, le TDM des médicaments anti-Alzheimer est peu utilisé, bien que la variabilité interindividuelle de leur métabolisme, en partie génétique,¹⁵ pourrait en suggérer l'utilité.

ANTIÉPILEPTIQUES

La plupart des antiépileptiques (AE) ont une marge thérapeutique étroite et une variabilité pharmacocinétique importante (tableau 4).¹⁹ Malgré cela, l'utilité d'un TDM de routine demeure controversée, à l'exception notable de la phénytoïne, une corrélation entre taux sanguins et réponse clinique n'ayant pas été démontrée.²⁰ Le pilotage du traitement antiépileptique se fait donc principalement sur une base clinique.

Cependant, des situations particulières peuvent justifier un TDM :^{19,20}

1. Traitement par phénytoïne (corrélation taux sanguins-efficacité et pharmacocinétique non linéaire).²¹
2. Echec thérapeutique.
3. Suspicion de toxicité.
4. Altérations physiologiques ou pathologiques (grossesse, insuffisance hépatique, etc.).
5. Risque d'interactions avec les AE fortement métabolisés.
6. Documentation éventuelle de taux efficace durant une période où l'épilepsie est contrôlée.

En règle générale, un contrôle du taux résiduel s'effectue à l'état d'équilibre (sauf en cas de convulsions ou de suspicion de toxicité aiguë). C'est la concentration totale qui est habituellement mesurée mais pour certains médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques (phénytoïne, valproate), la détermination du taux libre (pharmacologiquement active) peut s'avérer utile (hypoalbuminémie, gros-

sesse, etc.). Tous les laboratoires n'offrant pas la possibilité de déterminer les concentrations libres, des formules permettent d'estimer la concentration d'AE en la normalisant par rapport à une albuminémie normale (références dans la version in extenso de l'article sur www.revmed.ch).

MÉDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES

Digoxine

Les effets indésirables cardiaques de la digoxine recourent en partie ses indications. Le TDM est par conséquent surtout recommandé pour détecter une éventuelle toxicité de ce médicament à marge thérapeutique étroite.²² Un TDM à l'équilibre est conseillé lors de coadministration de médicaments à risque d'interaction (amiodarone, anticalciques, etc.), de fonction rénale perturbée ou dans des contextes particuliers (soins intensifs)²² (tableau 5).

Antiarythmiques

La plupart de ces médicaments pourraient bénéficier d'un TDM (grande variabilité des concentrations et relations concentration-réponse). En pratique, cette approche reste toutefois mal définie (absence de marges thérapeutiques claires et de bénéfice formellement démontré).²² On retient donc plutôt une utilisation dans des cas spécifiques (défaillances d'organes, suspicion de toxicité, etc.) mais pas un suivi régulier²² (tableau 5). La majorité des antiarythmiques sont des molécules basiques et leur forte liaison à l' α_1 -glycoprotéine acide dans le plasma peut être à l'origine de discordances entre taux totaux et taux libres.

ANTICANCÉREUX

Chimiothérapies conventionnelles

Malgré l'administration de posologies individualisées, la variabilité pharmacocinétique des chimiothérapies est importante.²³ L'exposition est assez bien corrélée à la toxicité, mais nettement moins à la réponse thérapeutique (exceptions : busulfan, méthotrexate).²³

Dans les années 70, la mortalité associée à l'administration de hautes doses de méthotrexate (MTX) avoisinait les 5%, et il apparut que des taux élevés étaient prédictifs de toxicité rénale et systémique.²⁴ Ces études conduisirent à l'utilisation généralisée d'un «sauvetage à la leucovorine» guidé par la pharmacocinétique.

Anticancéreux ciblés

Ces nouveaux traitements (imatinib, etc.) présentent des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques suggérant l'utilité d'un TDM (pharmacocinétique très variable et relations concentration-réponse).²⁵ Il est à prévoir que ces nouveaux traitements pourront être significativement optimisés par un suivi de type TDM, par exemple lors d'effets indésirables, de résistance au traitement ou d'interactions (tableau 5).

AUTRES MÉDICAMENTS

Médicaments respiratoires

La théophylline présente une toxicité non négligeable



Tableau 4. Caractéristiques des principaux antiépileptiques dosés en Suisse romande (labos hospitaliers ou privés)

Médicament	Technique de dosage	Recommandation de TDM	Délai d'équilibration	Moment(s) de prélèvement	Intervalle thérapeutique
Antiépileptiques «traditionnels»					
Acide valproïque ^{a,21,34}	<ul style="list-style-type: none"> • Immunoessais • HPLC/GC 	<ul style="list-style-type: none"> • Réponse insatisfaisante • Suspicion de toxicité • Altérations physiopathologiques • Interactions 	2-3 jours	Résiduel (minimum 6 h postdose) ^g	50-100 mg/l
Carbamazépine ^{b,c,21,34}			7-12 jours ^d		4-12 mg/l
Ethosuximide ²¹			5-10 jours		40-100 mg/l
Phénobarbital ²¹			15-25 jours		10-40 mg/l
Phénytoïne ^{e,21}	<ul style="list-style-type: none"> • Immunoessais • HPLC 	En routine, au début du traitement, puis pour le suivi à long terme	8-15 jours		10-20 mg/l
Primidone ^{f,21,34}			<ul style="list-style-type: none"> • Réponse insatisfaisante • Suspicion de toxicité • Altérations physiopathologiques • Interactions 		<ul style="list-style-type: none"> • Primidone: 1-4 jours • Phénobarbital: 15-25 jours
Antiépileptiques récents					
Felbamate ^{20,21}	HPLC/GC	<ul style="list-style-type: none"> • Réponse insatisfaisante • Suspicion de toxicité • Altérations physiopathologiques • Interactions 	3-5 jours	Résiduel (minimum 6 h postdose) ^g	30-80 mg/l
Gabapentine ^{20,21}			2 jours		12-20 mg/l
Lamotrigine ^{20,21}			3-15 jours		3-14 mg/l
Lévétiracétam ^{20,21}			2 jours		10-37 mg/l
Oxcarbazépine ^{20,21}	HPLC		2-3 jours		3-40 mg/l ^h
Prégabaline ²⁰			2 jours		2,8-8,2 mg/l
Tiagabine ^{20,21}	HPLC/GC		2 jours		0,01-0,10 mg/l ⁱ
Topiramate ^{20,21}	<ul style="list-style-type: none"> • Immunoessais • HPLC/GC 		4-6 jours		5-25 mg/l
Vigabatrin ^{j,20,21}			HPLC		1-2 jours
Zonisamide ^{20,21}			5-12 jours		10-38 mg/l

^a Liaison forte et saturable aux protéines plasmatiques. La mesure de la fraction libre peut donc être justifiée dans certaines situations.

^b Dans certaines situations, la mesure du métabolite actif (carbamazépine^{10,11}-époxyde) peut être justifiée.

^c Selon les immunoessais utilisés, une réactivité croisée est possible avec le métabolite actif de la carbamazépine.

^d Après auto-induction (environ quatre semaines de traitement), la demi-vie (25-50 h) diminue (11-27 h).

^e Pharmacocinétique non linéaire. Du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, la mesure de la fraction libre peut être justifiée dans certaines situations.

^f Le phénobarbital (métabolite actif) doit toujours être mesuré simultanément.

^g Des prélèvements plus précoces sont toutefois possibles dans certaines situations particulières (exemple: contrôle d'exposition après dose de charge).

^h Se réfère au métabolite actif (10-hydroxycarbazépine) car l'oxcarbazépine est une prodrogue.

ⁱ Forte liaison aux protéines plasmatiques (~96%).

^j Seul l'énantiomère S(+) est actif et agit via un mécanisme irréversible. En raison de cette action irréversible, il est improbable de pouvoir fixer une véritable marge thérapeutique (pas de corrélation directe entre concentration et efficacité). Le TDM n'apparaît donc pas recommandé.

et un métabolisme variable entre individus, ce qui en fait un candidat au TDM.²⁶ Des taux sanguins toxiques sont moins fréquemment rencontrés que des taux infrathérapeutiques, et le TDM sert surtout à éviter des sous-dosages (par exemple patients tabagiques induisant leur CYP1A2).

Quant à la caféine, en raison d'une maturité inconstante des cytochromes P450 chez le nouveau-né, il peut s'avérer nécessaire de suivre les taux résiduels en cas de non-réponse au traitement ou plus rarement en cas de toxicité avérée.²⁶

Médicaments thiopuriques

Plus de 11% de la population caucasienne possède une thiopurine-S-méthyltransférase (TPMT) déficiente (homozygotes < 1%). Cette enzyme est responsable de la S-méthylation de la 6-mercaptopurine (Pruri-Nethol), de la thioguanine (Lanvis) et de l'azathioprine (Imurek). Les patients avec une activité TPMT déficiente sont à haut risque de toxicité.²⁷

Le TDM des nucléotides 6-thioguanine (métabolites actifs des médicaments thiopuriques)²⁸ ou la mesure in vitro de la conversion de la 6-thioguanine en 6-méthyl-



Tableau 5. Caractéristiques des médicaments cardiovasculaires, anticancéreux et respiratoires dosés en Suisse romande (labos hospitaliers ou privés) ou, à défaut, dans des laboratoires universitaires alémaniques

Médicament	Technique de dosage	Recommandation de TDM	Délai d'équilibration	Moment(s) de prélèvement	Intervalle thérapeutique
Médicaments cardiovasculaires					
Digoxine ^{22,35}	Immunoessais	Pas en routine, mais dans de nombreux cas particuliers (cf. texte)	5-7 jours	Résiduel (minimum 8 h postdose)	0,8-2,0 µg/l (FA) 0,5-1,0 µg/l (IC) ^b
Amiodarone ^{a,22,36}	• HPLC/GC • LC-MS/MS	• Incertitudes sur la réponse • Suspicion de toxicité	3-6 mois!	Résiduel	1-2,5 mg/l
Flecainide ^{22,36}	• HPLC/GC • LC-MS/MS	Adaptation en cas d'insuffisance rénale/hépatique ou chez les métaboliseurs CYP2D6 lents (prévention d'intoxication)	3-5 jours		0,2-0,8 mg/l
Lidocaïne ^{22,36}		• Contrôle après infarctus • Choc • Hépatite ou suspicion de toxicité si traitement > 24 h	5-10 h		2-5 mg/l
Anticancéreux					
Busulfan ²⁴	• HPLC (après dérivation) • LC-MS/MS	L'obtention de l'AUC sur la première dose permet de calculer la clairance et d'adapter ainsi la posologie	Dès la première dose	AUC (prélèvements en série sur les 6 premières heures de traitement)	Environ 900-1600 µmol·min/l (ou résiduel: 900-1000 µg/l)
Méthotrexate ³⁷	• Immunoessais • HPLC/GC	Cure de chimiothérapie à haute dose	24 h 48 h 72 h (postdose) ^c		< 5 (10) µmol/l < 0,5 (1) µmol/l < 0,05 (0,1) µmol/l
Imatinib ^{38,39}	LC-MS/MS	• Echec thérapeutique • Toxicité • Doute sur la compliance • Interactions	4-5 jours	Résiduel	> 1000 µg/l (LMC) ^d > 1100 µg/l (GIST) ^d
Médicaments respiratoires					
Caféine ⁴⁰	Immunoessais	TDM peu utile (sauf éventuellement en cas d'inefficacité, voire de toxicité)	2-3 jours	Résiduel	5-20 mg/l
Théophylline ²⁶	Immunoessais	TDM recommandé pour éviter le risque de sous-dosage	1-2 jours	Résiduel (éventuellement pic à 4-6 h postdose pour forme orale retard)	10-20 mg/l
Médicaments thiopuriques					
Nucléotides 6-thioguanines ²⁸	HPLC-UV	Eventuellement en cas d'inefficacité ou de toxicité	1 mois	Résiduel (minimum 6 h postdose)	235-450 pmol/8·10 ⁸ RBC ^e
6-méthylthioguanine (mesure ex vivo) ²⁷	HPLC-UV	Dépistage de patients à risque de développer une toxicité aux médicaments thiopuriques	Avant l'introduction du traitement	Indifférent	Si < 45,5 mmol/g Hb·h ⁻¹ : patient à risque

^a Mesure également possible du métabolite actif (N-deséthylamiodarone), mais les intervalles thérapeutiques sont de ce fait difficiles à établir formellement. Le suivi des intervalles PR sur l'ECG semble tout aussi utile.

^b Les taux de digoxine visés diffèrent selon l'indication; FA: fibrillation auriculaire; IC: insuffisance cardiaque.²²

^c Les délais peuvent différer d'un protocole oncologique à l'autre. Les données mentionnées dans ce tableau sont donc seulement indicatives.

^d LMC: leucémie myéloïde chronique; GIST: tumeur stromale d'origine digestive.

^e RBC: nombre d'érythrocytes.

thioguanine constituent un marqueur phénotypique de l'activité de la TPMT²⁷ (tableau 5).

Substances d'abus et analgésiques

Le cas du dépistage des substances d'abus est un do-

main d'importance, distinct du cadre strict du TDM, ayant fait l'objet d'une revue récente.²⁹

Quant aux dosages sanguins d'analgésiques, tels le paracétamol et l'aspirine, ils se limitent au domaine de la toxicologie (intoxications volontaires surtout).

CONCLUSION

Cette revue illustre la grande diversité du suivi thérapeutique des médicaments. De nombreux traitements sont potentiellement concernés par cette approche, mais toute nouvelle offre de dosage requiert des connaissances précises pour fonder des interprétations cliniques rationnelles et des adaptations posologiques rigoureuses. Les diverses étapes du processus TDM (préanalytique, analytique, clinique) ont chacune leur importance et aucune ne doit être négligée.

Des études demeurent nécessaires afin de mieux préciser le bénéfice du TDM et affiner son utilisation en pratique quotidienne. Il demeure rare de disposer d'essais randomisés comparant formellement une prise en charge thérapeutique avec ou sans TDM. Mais ce domaine complexe, essentiellement multidisciplinaire, nous paraît appelé à se développer, et nous sommes convaincus que le suivi thérapeutique sera de mieux en mieux utilisé par les prescripteurs pour le bénéfice des patients. ■

Remerciements

Les auteurs remercient les laboratoires publics et privés ayant fourni des informations sur les médicaments dosés, ainsi que sur leur pratique du TDM (Institut central des Hôpitaux valaisans, Hôpitaux universitaires de Genève, Laboratoire de chimie clinique de l'Hôpital universitaire de Zurich, Laboratoire de Lavigny, Meditest, Polyanalytic, Laboratoire Salamin, Unilabs).

Adresse

Drs Nicolas Widmer, Eric Grouzmann, Aurélie Fayet, Chantal Csajka, Laurent A. Decosterd et Thierry Buclin
Division de pharmacologie et toxicologie cliniques
Dr Dominique Werner
Laboratoire de chimie clinique
Dr Oscar Marchetti
Service des maladies infectieuses
Dr Chin B. Eap
Unité de biochimie et psychopharmacologie clinique
Centre des neurosciences psychiatriques
Hôpital de Cery
CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne

Glossaire techniques de dosage dans les tableaux I à 5

HPLC: chromatographie liquide à haute performance (détecteur non précisé).
HPLC-UV: chromatographie liquide à haute performance avec détection dans l'ultraviolet.
LC: chromatographie liquide (détecteur non précisé).
LC-MS: chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse.
LC-MS/MS: chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem.
GC: chromatographie gazeuse (détecteur non précisé).
GC-NPD: chromatographie gazeuse avec détection azote-phosphore.
GC-MS: chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.
LC/GC-MS: chromatographie liquide ou gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.
HPLC/GC: chromatographie liquide à haute performance ou chromatographie gazeuse (détecteurs non précisés).

Davantage de détails sur l'utilisation de ces méthodes chromatographiques, ainsi que d'autres comme les méthodes immunologiques, sont fournis dans l'article «Les principes» en pages 1644-8.

Implications pratiques

- Le prélèvement d'un échantillon de sang doit être effectué dans des conditions clairement définies par le laboratoire
- Des temps d'équilibration suffisants doivent être respectés avant d'effectuer un tel prélèvement
- En fonction des médicaments et des méthodes analytiques utilisées, les résultats peuvent être rendus dans des délais variables, avec une exactitude et parfois une échelle différentes
- Le TDM n'est pas utile dans n'importe quelle situation clinique, même si une méthode de dosage du médicament en question existe
- Le TDM est un processus relativement complexe, pluridisciplinaire, qui nécessite de bonnes connaissances pharmacocinétiques et cliniques pour déboucher sur un bénéfice thérapeutique

Bibliographie

- 1 Widmer N, Csajka C, Werner D, et al. Suivi thérapeutique des médicaments (I) Les principes. Rev Med Suisse 2008;4:1644-8.
- 2 ** Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. Br J Clin Pharmacol 2001;52(Suppl. 1):35S-43S.
- 3 Back D, Gibbons S, Khoo S. An update on therapeutic drug monitoring for antiretroviral drugs. Ther Drug Monit 2006;28:468-73.
- 4 Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: Pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. Clin Pharmacokinet 2006;45:755-73.
- 5 Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: Prospective multicenter randomized study. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2460-7.
- 6 Calandra G, Lydick E, Carrigan J, et al. Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: Experience with imipenem/cilastatin. Am J Med 1988;84:911-8.
- 7 Giannoni E, Moreillon P, Cotting J, et al. Prospective determination of plasma imipenem concentrations in critically ill children. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:2563-8.
- 8 Jullien V, Lortholary O. Les relations pharmacocinétique-pharmacodynamique des antifongiques. Conséquences pour le suivi thérapeutique. Thérapie 2006;61:209-17.
- 9 Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. Clin Infect Dis 2008;46:201-11.
- 10 La Porte CJL, Back DJ, Blaschke T, et al. Updated guideline to perform therapeutic drug monitoring for antiretroviral agents. Reviews in Antiviral Therapy 2006;3:3-14.
- 11 Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. Drugs 2002;62:2169-83.
- 12 * Oellerich M, Armstrong VW. The role of therapeutic drug monitoring in individualizing immunosuppressive drug therapy: Recent developments. Ther Drug Monit 2006;28:720-5.
- 13 Wallemacq PE. Therapeutic monitoring of immuno-



- suppressant drugs. Where are we? *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1204-11.
- 14** Knight SR, Morris PJ. The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: A systematic review. *Transplantation* 2007;83:1525-35.
- 15** ** Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, et al. Le dosage plasmatique des médicaments psychotropes à des fins thérapeutiques: recommandations du groupe d'experts AGNP-TDM. *Rev Med Suisse* 2006;2:1413-8.
- 16** Baumann P. Dosages plasmatiques d'antidépresseurs et de neuroleptiques. In: A Calanca, C Bryois, T Buclin. *Vade-mecum de thérapeutique psychiatrique*. 9^e éd. Genève: Editions Médecine & Hygiène, 2002;71-4.
- 17** Bondolfi G, Morel F, Crettol S, et al. Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. *Ther Drug Monit* 2005;27:539-43.
- 18** Eap CB. On the usefulness of therapeutic drug monitoring of methadone. *Eur Addict Res* 2000;6:31-3.
- 19** Perucca E. Is there a role for therapeutic drug monitoring of new anticonvulsants? *Clin Pharmacokinet* 2000;38:191-204.
- 20** Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: When is monitoring needed? *Clin Pharmacokinet* 2006;45:1061-75.
- 21** Neels HM, Sierens AC, Naelaerts K, et al. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1228-55.
- 22** Jurgens G, Graudal NA, Kampmann JP. Therapeutic drug monitoring of antiarrhythmic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:647-63.
- 23** de Jonge ME, Huitema AD, Schellens JH, et al. Individualised cancer chemotherapy: Strategies and performance of prospective studies on therapeutic drug monitoring with dose adaptation: A review. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:147-73.
- 24** Petros WM, Evans E. Anticancer agents. In: ME Burton, LM Shaw, JJ Schentag, et al. *Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: Principles of therapeutic drug monitoring*. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006;617-36.
- 25** Widmer N, Decosterd LA, Leyvraz S, et al. Relationship of imatinib free plasma levels and target genotype with efficacy and tolerability (in press). *Br J Cancer* 2008;98:1633-40.
- 26** Pesce AJ, Rashkin M, Kotagal U. Standards of laboratory practice: Theophylline and caffeine monitoring. National Academy of clinical biochemistry. *Clin Chem* 1998;44:1124-8.
- 27** Wusk B, Kullak-Ublick GA, Rammert C, et al. Thiopurine S-methyltransferase polymorphisms: Efficient screening method for patients considering taking thiopurine drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:5-10.
- 28** Wusk B, Kullak-Ublick GA, Rammert C, et al. Therapeutic drug monitoring of thiopurine drugs in patients with inflammatory bowel disease or autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1407-13.
- 29** Widmer N, Buclin T, Augsburger M. Dépistage des substances d'abus. *Pharma-Flash* 2008;35:2-3.
- 30** Wenk M, Follath F. Mesure de la concentration sérique des substances médicamenteuses (Therapeutic Drug Monitoring). In: T Buclin, J Desmeules, K Fattinger, et al. *Bases de la thérapeutique médicamenteuse*. 16^e éd. Bâle: Documed, 2005;19-29.
- 31** Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. *Biol Pharm Bull* 2003;26:876-9.
- 32** ** Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique: pour l'adaptation de posologie de médicaments. Paris: Elsevier, 2004.
- 33** Tox-Zentrum. Mesures d'urgences dans les intoxications aiguës. www.toxi.ch/
- 34** Warner A, Privitera M, Bates D. Standards of laboratory practice: Antiepileptic drug monitoring. *Clin Chem* 1998;44:1085-95.
- 35** Ahmed A, Pitt B, Rahimtoola SH, et al. Effects of digoxin at low serum concentrations on mortality and hospitalization in heart failure: A propensity-matched study of the DIG trial. *Int J Cardiol* 2008;123:138-46.
- 36** * Rentsch K, Fathi M, Grignaschi N, et al. Monographies on drugs, which are frequently analysed in the course of Therapeutic Drug Monitoring. *J Lab Med* 2005;29:287-97.
- 37** Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* 2006; 11:694-703.
- 38** Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;109:3496-9.
- 39** Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. Correlation of imatinib plasma levels with clinical benefit in patients (Pts) with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) (abstract, oral presentation). In *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2008.
- 40** Natarajan G, Botica ML, Thomas R, Aranda JV. Therapeutic drug monitoring for caffeine in preterm neonates: An unnecessary exercise? *Pediatrics* 2007; 119:936-40.

* à lire
** à lire absolument