



suivi thérapeutique des médicaments (I)

Les principes

Rev Med Suisse 2008; 4: 1644-8

N. Widmer
C. Csajka
D. Werner
E. Grouzmann
L.A. Decosterd
C. B. Eap
J. Biollaz
T. Buclin

Principles of therapeutic drug monitoring

Requesting a blood level measurement of a drug is part of the global approach known as «Therapeutic Drug Monitoring». Diverse situations require this monitoring approach, such as inadequate response to treatment or organ failure. Every drug however does not possess all the characteristics for a TDM program. The therapeutic range of a TDM drug has indeed to be narrow and its interindividual pharmacokinetic variability to be wide. As the development of new drugs is currently slowing down, the precise management of existing treatments certainly deserves progress, but needs however to be applied rationally, starting from a valid indication to blood sampling, and ending with a sound dosage adaptation decision.

La demande d'un dosage sanguin de médicament s'inscrit dans le cadre global du «suivi thérapeutique des médicaments» (TDM). Diverses situations motivent une telle démarche, comme une réponse insuffisante au traitement ou une dysfonction d'organe. Tous les médicaments ne possèdent toutefois pas l'ensemble des caractéristiques requises pour un programme de TDM. Ils doivent notamment posséder une marge thérapeutique étroite et une forte variabilité interindividuelle. Alors que fléchit le nombre de nouveaux médicaments commercialisés, le pilotage fin des traitements existants est appelé à connaître d'importants progrès. Il nécessite toutefois d'être pratiqué de façon rationnelle, dès la discussion de l'indication à un dosage jusqu'à la décision d'adaptation posologique.

INTRODUCTION

Le médecin est régulièrement appelé à requérir un dosage sanguin de médicament pour l'un ou l'autre de ses patients. Que peut-il conclure du résultat de la mesure (exemple: 3,5 mg/l) qu'il reçoit, accompagné éventuellement d'un intervalle de référence (exemple: 0,8-2,0 mg/l) ?

Cette démarche s'inscrit dans le cadre global communément appelé «suivi thérapeutique des médicaments» (*Therapeutic*

drug monitoring – TDM).¹ Il s'agit non seulement de mesurer des concentrations de médicaments, mais aussi de les interpréter en vue d'individualiser la posologie. Le terme anglais *monitoring* provient d'ailleurs du latin *monere* qui signifie «avertir», «rappeler», «souffler», «suggérer une façon d'agir» ou encore «présager».²

Si dès les années 50, la lithémie était mesurée chez les patients maniaco-dépressifs, ce n'est qu'au début des années 70 que le terme TDM est apparu dans la littérature, lorsqu'a été comprise l'utilité des dosages sanguins de médicaments dans la prise en charge médicale.³ Initialement limitée au milieu hospitalier, la détermination des taux sanguins a progressivement gagné les laboratoires privés, et même les cabinets médicaux.⁴ Les progrès réalisés dans les méthodes analytiques permettent actuellement de doser la plupart des médicaments. Un article récent recense ainsi des valeurs de référence pour environ huit cents produits.⁵ Toutefois, les connaissances nécessaires à leur interprétation rationnelle font encore souvent défaut.

Le but de cet article est de rappeler la signification, les exigences et les limitations du TDM, ainsi que les informations à obtenir et à confronter au résultat analytique. Pour ce faire, nous suivrons le fil des réflexions et des actions déclenchées par une demande de dosage. Un second article exposera les bases nécessaires à une utilisation clinique rationnelle du TDM pour les principales classes de médicaments dosés en Suisse.⁶

À QUOI SERT-IL DE DOSER UN MÉDICAMENT ?

La raison d'être du TDM tient aux questions cliniques auxquelles le dosage d'un médicament peut aider à répondre. Rien ne sert d'envoyer un échantillon



Tableau 1. Situations motivant le recours à un dosage sanguin de médicament

Situation	Objectif	Exemple
Réponse insuffisante au traitement	Distinguer entre résistance pharmacologique (concentration suffisante) appelant un changement de traitement, et défaut d'exposition (concentration insuffisante) appelant une adaptation posologique	Crises convulsives survenant malgré un traitement antiépileptique
Suspicion de toxicité	Confirmer le diagnostic d'intoxication (involontaire ou volontaire) et au besoin adapter la posologie	Survenue de symptômes gastro-intestinaux sous digoxine
Manifestations cliniques ambiguës	Distinguer entre réponse insuffisante ou toxicité	Augmentation de créatinine chez un greffé rénal sous ciclosporine
Dysfonction d'organe	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 VIH 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 la ciclosporine ou du tacrolimus 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 l'hémophile substitué
Contrôle de la compliance	Peu adéquat! Faible sensibilité du TDM pour la non-observance. Taux très bas ou non détectables permettent d'évoquer un problème de prise médicamenteuse. Pratique du TDM favorisant l'adhérence?	Concentration indétectable d'anti-rétroviraux chez un patient VIH avec une virémie non contrôlée
Recherche clinique	Mesure des taux et détermination des relations dose-concentration-réponse hautement souhaitables dans le développement de nouveaux médicaments	Étude prospective d'un nouvel anti-cancéreux du groupe des inhibiteurs des tyrosine-kinases

de sang au laboratoire s'il n'y a aucune question quant au traitement en cause!

En pratique, la majorité des traitements de longue durée méritent d'être pilotés d'une manière ou d'une autre (exemple: suivi de la glycémie et de l'HbA_{1c} dans le traitement du diabète).⁷ Lorsque de bons marqueurs *pharmacodynamiques* font défaut, le suivi des concentrations du médicament (marqueur *pharmacocinétique*) peut suppléer et contribuer à garantir l'efficacité d'un traitement tout en minimisant la toxicité. Le **tableau 1** présente différentes raisons concrètes motivant le recours à un dosage médicamenteux.⁸

POUR QUELS MÉDICAMENTS UN TDM EST-IL UTILE?

Escompter un bénéfice pour le patient d'un dosage de médicament ne suffit pas à justifier d'emblée un programme de TDM. En effet, la mesure des concentrations sanguines d'un médicament n'a de sens que si ce dernier possède certaines caractéristiques précises (**tableau 2**).^{9,10}

Ces caractéristiques ne sont de loin pas toutes réunies pour les médicaments qu'il est possible de doser, et font même parfois défaut pour les médicaments qui sont actuellement l'objet d'un TDM régulier.⁴ De plus, les études contrôlées démontrant l'utilité clinique *in fine* de ces dosages restent rares.^{3,11} On assiste toutefois à des développements significatifs dans ce domaine, qui autoriseront sans doute une utilisation plus rationnelle de cet outil.

QUAND ET COMMENT EFFECTUER UN PRÉLÈVEMENT?

La décision de doser un médicament implique diverses contraintes relatives au prélèvement sanguin (**tableau 3**).^{8,12}

Tableau 2. Caractéristiques requises pour qu'un médicament soit candidat à un programme de TDM

Analytiques

- Disponibilité d'une méthode de dosage appropriée à un coût supportable

Pharmacocinétiques

- Connaissances pharmacocinétiques adéquates sur le médicament (incluant la sous-population considérée)
- Forte variabilité interindividuelle de la disposition du médicament dans l'organisme
- Paramètres pharmacocinétiques individuels peu prévisibles (variabilité intrinsèque ou facteurs confondants)
- Faible variabilité intra-individuelle de la disposition du médicament

Pharmacodynamiques

- Connaissances pharmacodynamiques adéquates sur le médicament
- Effet pharmacologique relié de manière consistante à la concentration sanguine
- Effet pharmacologique reproductible sur une période de temps étendue
- Marge thérapeutique étroite (c'est-à-dire faible différence entre concentrations efficaces et toxiques)
- Effets réversibles en cas d'adaptation posologique

Cliniques

- Absence de marqueurs facilement mesurables pour le suivi (comme l'INR, par exemple, marqueur adéquat pour l'anticoagulation orale)
- Intervalle thérapeutique établi et validé en clinique (concentrations cibles)
- Démonstration d'un meilleur suivi basé sur le TDM plutôt que sur le seul jugement clinique
- Durée de la thérapie suffisante pour que les patients puissent bénéficier d'un programme de TDM

Leur application doit rester souple: ainsi, pour des médicaments à très longue demi-vie, il peut s'avérer utile de doser le médicament avant l'état d'équilibre, à condition de prendre en compte l'impact de l'accumulation sur les taux attendus au long cours afin d'éviter une intoxication en cas d'insuffisance rénale ou hépatique (exemple: phéno-barbital). De même, lorsque le contrôle thérapeutique est difficile, un prélèvement anticipé est envisageable après



Tableau 3. Considérations à prendre en compte lors du prélèvement sanguin

- Demander le dosage à l'équilibre de l'accumulation pharmacocinétique (c'est-à-dire trois à cinq fois le temps de demi-vie après l'introduction ou le dernier changement posologique)
- Prélever le sang dans la phase tardive d'élimination par rapport à la dernière prise médicamenteuse, pour déterminer le taux «résiduel», à savoir avant prochaine dose (mesure supplémentaire de la concentration au «pic» parfois proposée après dose, par exemple pour les antibiotiques i.v.)*
- Vérifier qu'il existe des valeurs de référence dans la littérature pour le délai de prélèvement adopté
- Prélever dans le bras opposé à celui de l'administration, jamais à travers la ligne ayant servi à l'injection (médicaments i.v.)
- Lors de prélèvement sur une voie existante, éliminer un volume de sang au moins égal à celui du cathéter (prévention de la dilution); les prélèvements sur voie centrale sont déconseillés
- Utiliser le tube approprié (exemple: pas de tubes héparinés pour le lithium)
- Remplir consciencieusement le bon de demande de dosage avec toutes les informations requises
- Envoyer l'échantillon selon les recommandations du laboratoire (congelé ou non, dans un délai défini, etc.)

* Pour les antibiotiques i.v., le «pic» ne correspond pas à la concentration maximale (c'est-à-dire à la fin de la perfusion), mais à une concentration correspondant à la fin de la distribution du médicament.

une dose de charge (exemple: traitement de la fibrillation auriculaire par digoxine). Si le prélèvement n'est pas effectué dans le délai pour lequel des intervalles de référence existent, l'interprétation nécessite une approche pharmacocinétique complexe.

Finalement, pour interpréter valablement une concentration, certaines informations doivent être connues (tableau 4);⁸ leur absence ou leur méconnaissance risque fort d'induire des conclusions erronées dans l'interprétation du taux mesuré.

COMMENT DOSE-T-ON UN MÉDICAMENT ?

L'analyse des médicaments se fait à l'aide de méthodes diverses. Les plus fréquemment utilisées sont:

Tableau 4. Informations nécessaires à l'interprétation d'une concentration médicamenteuse

- Date et heure exacte du prélèvement
- Date et heure exacte de la dernière prise de médicament
- Schéma posologique actuel (dose, fréquence, voie d'administration)
- Date de début de traitement ou du dernier changement posologique
- Données démographiques (âge, poids, taille, sexe, grossesse)
- Données médicales (indication au traitement, insuffisances d'organes éliminateurs)
- Comédications, consommation de tabac ou d'alcool
- Indication au dosage (inefficacité, toxicité, etc.)
- Identité du prescripteur (à qui adresser l'interprétation)

a Données basées sur un collectif de laboratoires, suite à la mesure d'un contrôle externe.

1. Les dosages immunométriques (dosage immunoenzymatique EIA; dosage *enzyme-multiplied* – EMIT; dosage par polarisation de fluorescence – FPIA).
2. Les méthodes chromatographiques (chromatographie gazeuse – GC; liquide à haute performance – HPLC).
3. Les méthodes chromatographiques couplées à une détection par spectrométrie de masse (GC-MS; LC-MS; LC-MS/MS, appelée aussi tandem MS).

Ces différentes techniques se différencient notamment par leur spécificité, leur sensibilité, leur complexité, le délai d'obtention du résultat et leur tarification (points OFAS). Les méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse servent souvent de référence car ce sont les plus spécifiques et les plus sensibles, mais elles nécessitent aussi la mise en place d'une technologie poussée et coûteuse. Un taux d'antiépileptique déterminé par dosage immunologique, HPLC ou LC-MS, sera facturé respectivement 40, 80 ou 125 pts OFAS. Pour les médicaments courants, les dosages immunologiques sont de loin les plus utilisés et suffisent au suivi des patients.

L'automatisation des dosages par anticorps (Ac) a grandement facilité le TDM, permettant l'obtention de résultats en urgence, la nuit ou le week-end. Leur désavantage réside dans leur spécificité généralement moindre que celle des méthodes chromatographiques, en raison d'une réactivité croisée possible avec d'autres molécules ressemblantes ou des métabolites actifs ou inactifs. L'importance de ce biais varie selon le test, le type d'Ac utilisé (polyclonal ou monoclonal) et les épitopes reconnus. Par exemple, le taux de ciclosporine d'un même prélèvement clinique déterminé par trois dosages immunologiques différents a donné les résultats suivants: 129 µg/l (méthode EMIT de Dade Behring, Ac monoclonal), 153 µg/l (méthode FPIA sur TDx d'Abbott, Ac monoclonal) et 385 µg/l (méthode FPIA sur TDx d'Abbott, Ac polyclonal).^a

Interpréter correctement un taux de médicament implique donc de connaître la méthode utilisée, l'intervalle de référence étant souvent fonction de cette méthode. Pour le suivi d'un patient, il est important de conserver la même méthode analytique.

COMMENT INTERPRÉTER UN RÉSULTAT DE TDM ?

Après validation analytique du dosage, le praticien reçoit du laboratoire le résultat (exemple: 3,5 mg/l) et les marges thérapeutiques correspondant à la méthode utilisée (exemple: 0,8-2,0 mg/l). Comme pour d'autres résultats de laboratoires spécialisés, une *interprétation clinique* se doit d'apporter une valeur ajoutée au praticien. Une telle prestation s'inscrit dans ce qu'on appelle en anglais un *active therapeutic monitoring service*, entité pluridisciplinaire responsable d'intégrer au profit du médecin traitant et du patient, tant les notions analytiques que pharmacocinétiques et cliniques relatives aux dosages demandés.^{8,13}

D'un point de vue pharmacocinétique, l'adaptation d'une posologie se fonde sur la connaissance des caractéristiques usuelles du médicament dosé (paramètres décrivant l'absorption, la distribution, la liaison protéinique, la clairance hépatique ou rénale, etc.) mais aussi de leur variabi-



lité et des facteurs les influençant. Parmi les plus fréquents de ces facteurs figurent les variables démographiques (âge, sexe, poids, taille), les modifications physiopathologiques (insuffisances rénale ou hépatique, autres comorbidités), les interactions médicamenteuses, la nourriture, les conditions particulières (pédiatrie, grossesse, obésité) et les polymorphismes pharmacogénétiques (dont le rôle est de mieux en mieux apprécié). La mesure de marqueurs d'efficacité ou de toxicité, quand ils sont disponibles (exemple : virémie, respectivement perturbations neuropsychologiques, au début d'un traitement anti-VIH par éfavirenz), est également à intégrer dans l'interprétation des taux.

Le profilage pharmacocinétique et pharmacodynamique des médicaments est reconnu comme un élément essentiel à leur utilisation rationnelle, fournissant une description précise des relations dose-concentration-effet/toxicité.¹⁴ La prise en compte de la variabilité interindividuelle affectant ces relations résulte des travaux de Sheiner et coll. dès les années 70.^{15,16} Cette « approche de population » permet à la fois de caractériser la cinétique du médicament dans la population-cible des patients traités, de quantifier la variabilité cinétique et d'identifier les causes à l'origine de concentrations inhabituelles. De telles études permettent d'intégrer les multiples variables influençant la réponse au traitement et de définir un *intervalle thérapeutique de référence* prédisant au mieux l'efficacité et l'absence de toxicité médicamenteuse.

La finalité de ces études de population consiste à fonder une stratégie formelle d'adaptation posologique sur la base d'une concentration mesurée chez un patient lors du TDM.¹⁵ L'idée est de modifier le schéma posologique pour amener les concentrations dans l'intervalle de référence. Une stratégie « Bayésienne » consiste à ne pas modifier aveuglément la dose en proportion du changement de concentration recherché, mais de pondérer ce changement selon le degré de vraisemblance de la mesure par rapport aux concentrations théoriques attendues (figure 1). Cette adaptation peut se faire de manière semi-quantitative par un simple calcul mental dans les cas les plus simples. Des nomogrammes basés sur des études de population sont proposés par exemple pour l'éfavirenz¹⁷ ou la phénytoïne.¹⁸ Enfin, divers logiciels de modélisation pharmacocinétique prédisant l'effet d'un schéma posologique sont disponibles, mais leur optimisation pour le TDM et le rendu des résultats en routine demeurent imparfaits. Des développements sont souhaitables afin d'offrir au praticien un rapport intégrant tant le résultat numérique qu'un éventuel graphique illustratif associé à une brève interprétation clinique.⁸

COMBIEN COÛTE LE TDM ?

Bien que la pratique du TDM soit largement répandue dans les pays développés, il y a lieu de se demander si ses bénéfices cliniques justifient véritablement les coûts engendrés. Les firmes pharmaceutiques sont en principe réticentes au TDM, craignant que cette approche ne complique l'utilisation de leur médicament et en augmente le coût.⁷ Cette vision correspond toutefois mal à la réalité reflétée par diverses études coût-efficacité réalisées ces dernières décennies (critères d'évaluation résumés dans

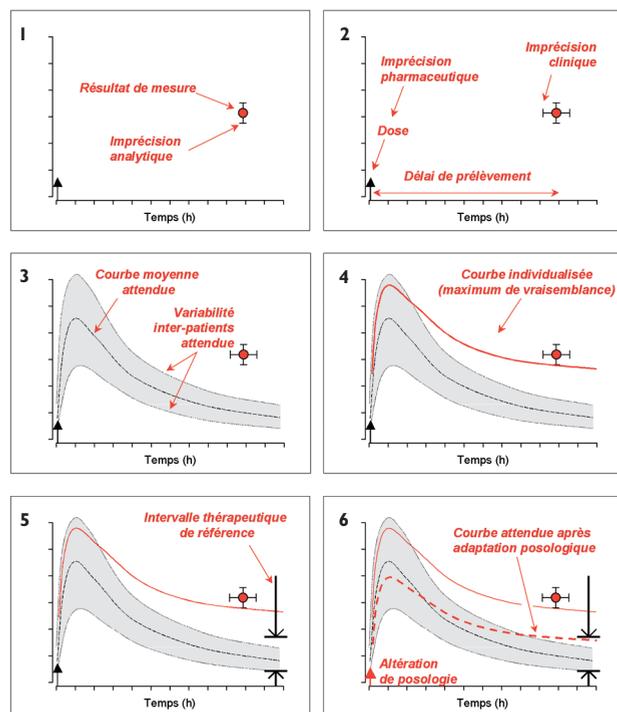


Figure 1. Les six étapes de l'interprétation d'un résultat de concentration de médicament

1. Obtention du résultat de la mesure fournie par le laboratoire, avec une certaine imprécision. 2. Intégration des données cliniques relevées au moment du prélèvement, ainsi que des imprécisions éventuelles. 3. Comparaison avec les courbes cinétiques moyennes attendues. 4. Estimation de la courbe individuelle la plus vraisemblable pour le patient donné. 5. Comparaison du taux et de la courbe avec l'intervalle thérapeutique de référence. 6. Proposition d'adaptation posologique en conséquence.

le tableau 5).¹⁹ La majorité de ces études se sont toutefois focalisées sur les aminoglycosides pour lesquels le TDM a clairement démontré un rapport coût-efficacité favorable.¹⁰ Au Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), des surdités sévères étaient observées chez plus de 1% des

Tableau 5. Critères typiques d'évaluation du rapport coût-efficacité du TDM

Coût

- Structure
 - Locaux et matériel de laboratoire
 - Personnel de laboratoire
 - Consultant impliqué dans l'interprétation
 - Système informatique
 - Frais administratifs
- Processus
 - Prélèvement et données cliniques appropriées
 - Analyse chimique et validation
 - Interprétation du résultat et intervention clinique

Efficacité

- Contrôle du processus morbide
- Prévention d'effets indésirables
- Temps de traitement, durée d'hospitalisation
- Taux de mortalité



prématurés avant l'implémentation d'une approche TDM, du fait notamment d'une surexposition aux aminoglycosides.²⁰ Ces surdités, associées à des coûts médicaux et sociaux importants, sont maintenant évitées.

Une revue systématique récente de pharmacoeconomie de l'Association internationale de TDM²¹ conclut que l'efficacité du TDM est fortement corrélée à la provision d'une interprétation pharmacocinétique qualifiée mais que l'on manque encore d'études sur de nombreuses classes de médicaments actuellement dosés. Les bénéfices encourageants observés en termes de réduction de morbidité et de mortalité imposent de combler ces lacunes et de développer la pratique du TDM de la façon la plus efficiente et cliniquement utile.²¹

CONCLUSION

La détermination des concentrations sanguines de médicaments n'est pas la seule ni la meilleure façon de suivre un traitement médicamenteux.³ Le TDM n'a donc pas pour objectif unique de «vérifier l'activité thérapeutique» d'un médicament mais, en facilitant l'adaptation de sa posologie, de contribuer à son efficacité et de prévenir sa toxicité, voire de suspecter une non-compliance. Le TDM peut véritablement contribuer à la conduite globale et rationnelle de certains traitements médicamenteux spécifiques.²¹

Alors que fléchit le nombre de nouveaux médicaments lancés sur le marché, le «pilotage fin» des traitements existants est appelé à connaître d'importants progrès.⁷ Il nécessite toutefois d'être pratiqué de façon rationnelle dès la discussion de l'indication à un dosage jusqu'à la décision d'adaptation posologique. ■

Implications pratiques

- > Identifier si le contexte clinique nécessite véritablement un dosage de médicament
- > S'assurer que le médicament est mesurable et que les bénéfices du TDM ont été démontrés pour la situation clinique concernée
- > Effectuer le prélèvement et l'envoi au laboratoire en respectant scrupuleusement les précautions préanalytiques requises et en relevant les informations cliniques nécessaires
- > A la réception d'un résultat de dosage, effectuer une interprétation clinique sur la base de la situation du patient ainsi que de la littérature biomédicale
- > S'assurer de disposer de tous les éléments et outils nécessaires à l'adaptation du schéma posologique et s'adresser à un centre spécialisé en cas de besoin

Adresse

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

Bibliographie

- 1 * Shenfield GM. Therapeutic drug monitoring beyond 2000. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(Suppl. 1):3S-4S.
- 2 Aronson JK. Monitoring for harms of therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:365-6.
- 3 Aronson JK. Monitoring therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:229-30.
- 4 Munafo A, Gervasoni JR, Biollaz J. Le praticien et le suivi thérapeutique des médicaments. *Med Hyg* 1990;48:1248-53.
- 5 Schulz M, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. *Pharmazie* 2003;58:447-74.
- 6 Widmer N, Werner D, Grouzmann E, et al. Suivi thérapeutique des médicaments (II) La pratique clinique. *Rev Med Suisse* 2008;4:1650-60.
- 7 * Buclin T, Decosterd LA. Pharmacologie et toxicologie: le suivi thérapeutique des médicaments – vers un pilotage précis des traitements. *Forum Med Suisse* 2005;5:1301-3.
- 8 ** Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(Suppl. 1):5S-10S.
- 9 Spector R, Park GD, Johnson GF, Vesell ES. Therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:345-53.
- 10 Ensom MH, Davis GA, Cropp CD, Ensom RJ. Clinical pharmacokinetics in the 21st century. Does the evidence support definitive outcome? *Clin Pharmacokinet* 1998;34:265-79.
- 11 Pirmohamed M, Ferner RE. Monitoring drug treatment. *Br Med J* 2003;327:1179-81.
- 12 Lavit M, Houin G. Considérations préanalytiques pour le dosage des médicaments. *Revue Française des Laboratoires* 1999;1999:83-7.
- 13 van Lent-Evers NA, Mathot RA, Geus WP, et al. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: A cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit* 1999;21:63-73.
- 14 ** Holford NH, Sheiner LB. Understanding the dose-effect relationship: Clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Clin Pharmacokinet* 1981;6:429-53.
- 15 Sheiner LB, Beal S, Rosenberg B, Marathe VV. Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26:294-305.
- 16 Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977;5:445-79.
- 17 Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, et al. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:20-30.
- 18 Zozeh S, Muir KT, Sheiner LB, Follath F. Predicting individual phenytoin dosage. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981;9:131-46.
- 19 Schumacher GE, Barr JT. Economic and outcome issues for therapeutic drug monitoring in medicine. *Ther Drug Monit* 1998;20:539-42.
- 20 Borradori C, Fawer CL, Buclin T, Calame A. Risk factors of sensorineural hearing loss in preterm infants. *Biol Neonate* 1997;71:1-10.
- 21 ** Touw DJ, Neef C, Thomson AH, et al. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: A systematic review. *Ther Drug Monit* 2005;27:10-7.

* à lire

** à lire absolument