

SUIVI THERAPEUTIQUE

PHARMACOLOGIQUE

DEFINITION :

« Une spécialité clinique **pluridisciplinaire** visant à **améliorer la prise en charge** du patient en **ajustant individuellement la dose** de médicament pour lesquels le bénéfice clinique du STP a été démontré dans la population générale ou dans une population particulière. »

« Elle repose sur des **informations pharmacogénétiques, démographiques, et clinique** à priori et/ou sur la mesure à postériori des **concentrations sanguines** du médicament (suivi **pharmacocinétique**) ou de composés endogènes de substitution ou de paramètres biologiques d'effet (suivi pharmacodynamique) »

I) JUSTIFICATION

1. Variations interindividuelles de la relation dose effet

Une même dose ne donne ni le même effet, ni la même concentration au niveau des sites d'action. Relation $[PA]_{\text{sanguine}}$ – **effet clinique** meilleure que la relation **dose** – **effet clinique** pour de nombreux médicaments.

STP dans la prise en charge thérapeutique des patients.

- **Ajustement de la dose à partir du critère concentration**

2. Buts

→ **Diminuer le taux d'échec thérapeutique** (mauvaise observance, doses insuffisantes)

→ **Diminuer la fréquence des effets indésirables**, toxiques.

→ **Economies de santé :**

- **Efficacité / coût :** bilan positif pour le STP
- **Bénéfice / coût :** le bilan dépend du respect des bonnes pratiques.

II) QUELS MEDICAMENTS ?

1. Relation concentration – effet

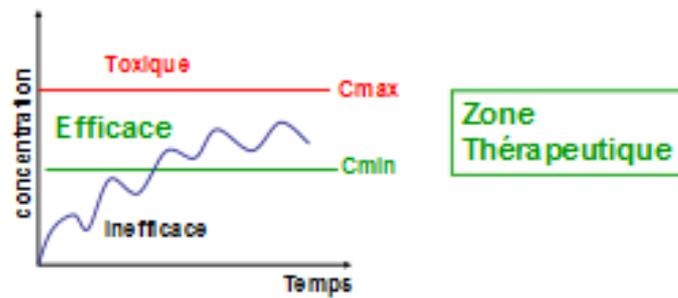
NON : dosage du PA dans le cadre STP inutile.

OUI : effet pharmacologique mesurable (diurétiques, hypoglycémiants, anticoagulants, antihypertenseurs, hypnotiques, sédaifs). Dosage du PA dans le cadre STP généralement inutile.

- Effet pharmacologique difficilement ou non mesurable.
- Zone thérapeutique étroite
- Pas de relation dose – concentration
- Prophylaxie
- Suspicion de non-observance
- Tolérance suspectée
- Interactions suspectées
- Effets indésirables comparables à la maladie.

2. Zone thérapeutique

Zone de concentration dans laquelle les variations de concentration du médicament dans l'organisme permettent de maintenir une efficacité thérapeutique sans entraîner d'effets toxiques.

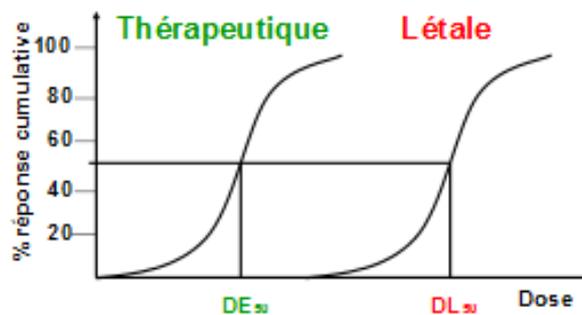


Courbe dose réponse :

Index thérapeutique :

Rapport de la dose létale ou toxique à la dose efficace sur le plan thérapeutique.

Mesure la sécurité relative d'un médicament.



Zone thérapeutique étroite :

Une faible variation de concentration du médicament dans l'organisme peut entraîner une inefficacité thérapeutique ou à l'inverse l'apparition d'effets toxiques. La marge thérapeutique s'applique à la dose.

Quels médicaments ?

- Antiépileptiques
- Antiviraux, antirétroviraux
- Antibiotiques
- Autres anti-infectieux
- Psychotropes
- Médicaments à visée cardiaque
- Immunosuppresseurs
- Anticancéreux
- Divers (Théophylline, Caféine)

III) QUELS PATIENTS ?

« Tous les patients pour quelques médicaments, quelques populations pour la plupart des médicaments. » Walson Clin Cham 1998

1. Rappel : Variations pharmacocinétiques

Age

Femme enceinte

Patient à masse musculaire réduite

Patient obèse

Insuffisance hépatique

Insuffisance rénale

Polymorphisme génétique

IV) DU PRELEVEMENT A L'INTERPRETATION DU RESULTAT

1. Pré – analytique

Prélèvement.

- Nature du prélèvement
- Contenant (volume, anticoagulant...)
- Temps de prélèvement
- Délai et conditions d'acheminement
- Conditions de conservation du prélèvement.

Recueil des données cliniques

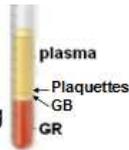
a. Milieu de prélèvement

Sang :

Adulte 0,08 L/Kg (Cellules environ 45% en volume)

$$V_{ST} C_{ST} = V_P C_P + V_{CS} C_{CS}$$

Sang total plasma cellules sang



V volume, C concentration

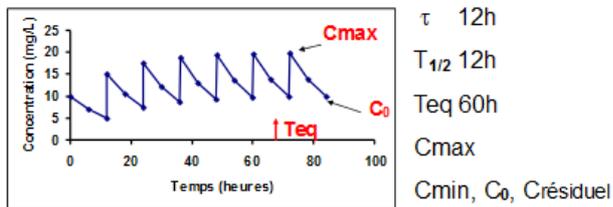
Rapport concentration dans le sang / concentration dans la plasma dépend :

- De l'hématocrite
- De la fraction libre du médicament
- Du coefficient de partage entre les cellules du sang à la concentration libre plasmatique.

Dosage sur sang total, plasma, ou sérum.

b. Temps de prélèvement

Importance du moment de prélèvement. Mesure d'une seule concentration à l'état d'équilibre (T_{eq})



- Estimation ASC – reflet de l'exposition

Quelques exemples :

Quelques exemples:

| Classe Pharmacologique | Prélèvement |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Antiépileptiques | C_{min} |
| Antidépresseurs | C_{min} |
| Aminosides | C_{max} (efficacité), C_{min} |
| Glycopeptides | C_{min} |
| Antituberculeux | C_{3h} |
| Immunosuppresseurs | |
| Ciclosporine | C_{min} , C_{2h} , ASC |
| Tacrolimus.... | C_{min} |
| Anticancereux - methotrexate | C_{24h} C_{48h} C_{72h} |

c. Techniques de dosage

Méthodes immunochimiques, séparatives, chromatographiques (phase liquide CLHP et phase gazeuse CPG)

2. Post analytique

L'interprétation du résultat doit prendre en compte :

- Patient
- Schéma thérapeutique – traitement
 - o Mode d'administration
 - o Posologie / 24h : nombre de prises
 - o Date de début de traitement
- Temps de prélèvement (C_{\min} , C_{\max} ...)
- Zones thérapeutiques
- Thérapeutiques associées

Transmission des résultats au prescripteur (confidentialité)

V) EXEMPLES

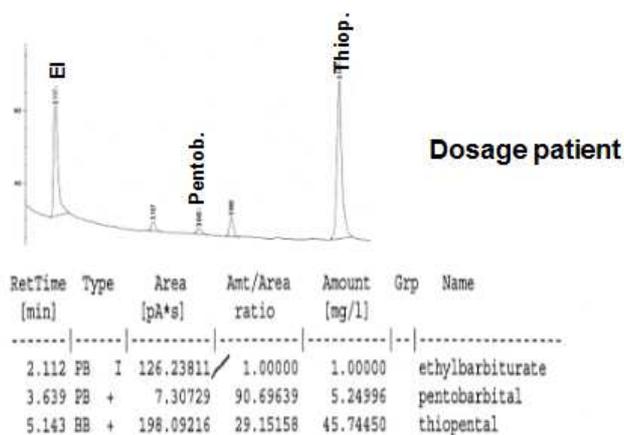
1. Stp du thiopental

Le thiopental est un anesthésique général.

- Relation concentration – effet pharmacologique
- Molécule liposoluble
- Volume de distribution : 1,5 à 5L/Kg (sujet obèse)
- Liaison protéique 80%
- Demi-vie : 10h (plus pour les insuffisants rénaux, hépatiques et obèses)
- Métabolisme :
 - Pentobarbital actif ($T_{1/2}$ 20 / 40h)
 - Dérivés carboxyliques inactifs.

| Sujet adulte | Posologie | Conc.plasma |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| Anesthésie | ≤ 1 g | 15 – 40mg/L |
| Etat stable de somnolence | 70 – 180 mg/h | ~10mg/L [24-36h] ~20mg/L [à 48h] |
| Silence électrique | 3- 4.5 mg/kg/j (6 j) | 25 – 50mg/L |

Dosage CPG :

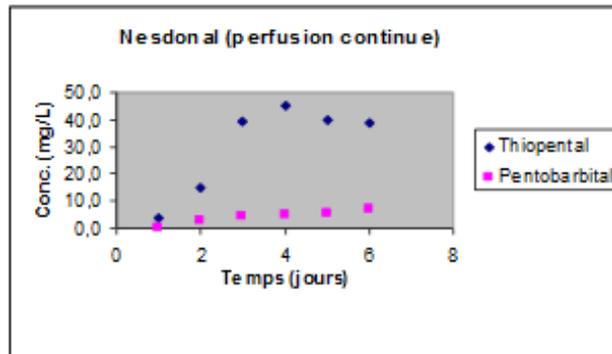


Homme de 51 ans

Concentration cible : silence électrique

Nesdonal (SE) : J0 à J2 100mg/h

J3 à J6 200mg/h



2. STP de la ciclosporine

La ciclosporine est un immunosuppresseur.

Zone thérapeutique étroite.

Absence de relation dose – concentration.

Variabilité pharmacocinétique

Relation PK / PD

- Maximum 1,5h – 2h après prise
- Nulle après 24h
- ASC : prévention activité immunosuppressive.

Greffe de rein :

- ASC_{0-12h} : imprégnation
- ASC_{0-4h} : représentative de ASC_{0-12h} → **Caractérise le profil d'absorption.**

Les premiers jours post greffe : 4,4 – 5,5 mg.h/L

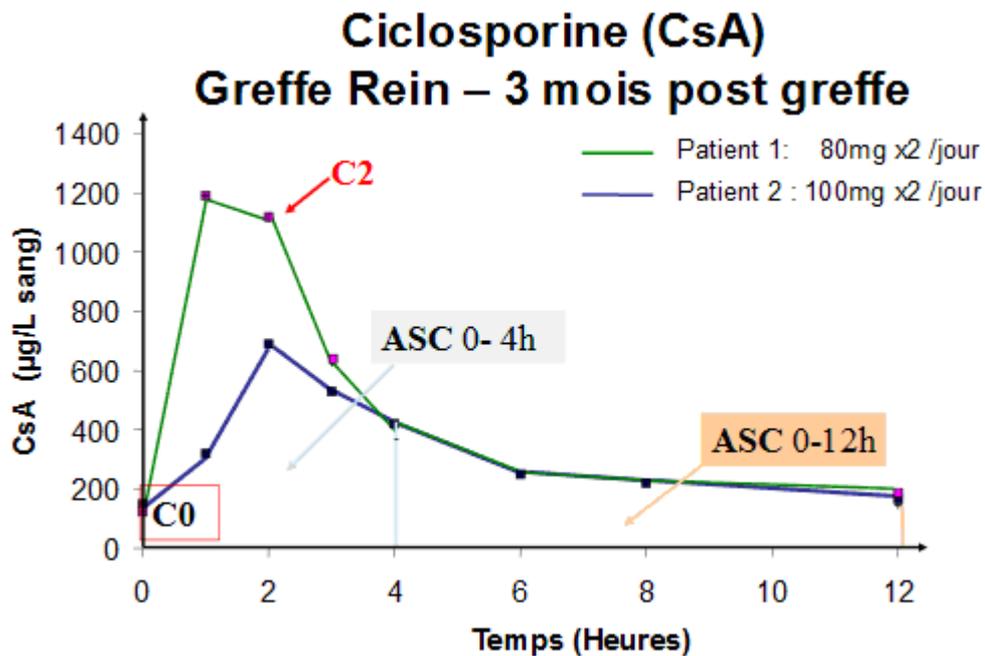
90 jours post greffe : > 4,5 mg.h/L

T_{0+2h} : Marqueur de ASC_{0-4h}

représentatif de C_{max}

> 1000 $\mu\text{g} / \text{L}$ (post greffe)

Dépend de la dose, de la vitesse, et de l'intensité d'absorption, du volume de distri.



CONCLUSION

Le suivi thérapeutique pharmacologique :

Pas indispensable de doser tous les médicaments chez tous les patients

Utile si relation concentration – effet et si respect des conditions de prélèvement.