



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 275

**Le dosage des médicaments pour suivi
thérapeutique : l'expérience du service de
Pharmaco-Toxicologie du CHU Mohammed VI
Marrakech**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/11/2018

PAR

Mlle Hanane AOUIDATE

Née Le 26 Novembre 1991 à Youssoufia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Médicaments – Suivi thérapeutique pharmacologique – Taux résiduels.

JURY

Mr.	L. MAHMAL Professeur d'Hématologie Clinique	PRESIDENT
Mme.	S. ZAOUI Professeur agrégée de Pharmacologie	RAPPORTEUR
Mr.	I. TAZI Professeur agrégé d'Hématologie Clinique	} JUGES
Mme.	Z. SAMLANI Professeur agrégée de Gastro – entérologie	



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريّتي
إنّي تبّيت إليك و إنّي من المسلمين"
صدق الله العظيم





Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie

BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B

AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie

DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie-générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie

AKKA Rachid	Gastro – entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto–Rhino – Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto–Rhino – Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie– patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie

ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 12/02/2018



DÉDICACES

*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et
ma reconnaissance et de dédier cette thèse*



Je dédie cette thèse

الله

*Louange à Dieu tout puissant,
Qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*

A mes très chers parents Zouhair Aouidate et Rachida Essen

A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez endurés pour mon éducation, mon bien être. Vous n'avez jamais cessé de lutter. Vos prières ont été pour moi un grand soutien moral tout au long de mes études.

Ce modeste travail, qui est avant tout le vôtre, n'est que la consécration de vos grands efforts et vos immenses sacrifices. Sans vous je ne saurais arriver là où je suis. J'espère rester toujours digne de votre estime. Puisse Allah Le Tout Puissant vous préserve du mal, vous comble de santé, de bonheur et vous accorde longue et heureuse vie.

Que dieu vous bénifie

Je vous aime beaucoup

وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْهُمَا
كَمَا رَّبَّنِي صَغِيرًا

سورة الاسراء: 24



A mon frère et mes sœurs Yahya et sa femme Wafaa, Salma et Hassna

Trouvez en ce travail le témoignage de mon amour et ma reconnaissance pour votre sympathie. Puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider encore. Que dieu vous apporte bonheur, prospérité et beaucoup de réussite.

A Ma très chère grand-mère maternelle Fanida,

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières.

Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A La mémoire de mes grands-parents paternelle EL kouchi et Habiba et mon grand père maternelle Haj Obbad,

Je sais que si vous étiez parmi nous, vous aurez été heureux et fiers. Que vos âmes reposent en paix. Que Dieu tout puissant vous accorde sa clémence et sa miséricorde.

A mon très cher fiancé Mr Muhammad Afzal,

Je ne remercierai jamais Dieu assez pour ta présence dans ma vie que Je vois plus embellie depuis que tu y es. Tu as été une source continue D'encouragement et d'amour pendant toutes les phases de réalisation de ce travail et ton soutien a été sans égal. En témoignage de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement. Que nos liens restent toujours solides et que Dieu nous apporte bonheur et nous aide à réaliser tous nos rêves ensemble. Que Dieu te protège, te préserve du mal et t'accorde sante, et réussite.

A La famille Aouidate et La famille Essen

A tous mes oncles et à toutes mes tantes, un grand merci pour votre soutien.

Je vous dédie ce travail.

A Mes très chers amis : khadija Ait Mbarek, Fatimzehra Amhal, Zaina Arjda, Imane Ait Ouhman, Nadia Amaousse, khaoula Attaqi

A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Vous êtes pour moi plus que des amis ! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance Et des sentiments de fraternité qu'on partage. Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre sincère amitié, que j'espère durera toute la vie.

A Tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.



REMERCIEMENTS

A notre maître et président de thèse le Professeur Lahoucine MAHMAI
Professeur de l'enseignement supérieur d'Hématologie au CHU
Mohammed VI Marrakech

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse. Permettez-nous Maître de vous témoigner ici notre profonde gratitude et notre respect. Veuillez accepter cher Maître nos vifs remerciements pour la présence et la sympathie dont vous avez fait preuve.

A notre Maître et rapporteur de thèse professeur Sanaa ZAOUI
Professeur agrégé de pharmacologie au CHU Mohammed VI Marrakech

Il nous est impossible de dire en quelques mots ce que nous vous devons.

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier ce travail et d'accepter de le diriger. Ceci est le fruit de vos efforts. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre disponibilité et votre gentillesse méritent toute admiration.

Vous m'avez éblouie par votre sérieux, votre sympathie, votre modestie, votre honnêteté, et toutes vos qualités humaines.

Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et d'apprécier votre sens professionnel.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect

A notre maître et juge de thèse professeur Mohamed Illias TAZI
Professeur agrégé d'Hématologie au CHU Mohammed VI Marrakech

Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande Amabilité de siéger parmi notre jury de thèse. Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marquées. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères Remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

A notre maître et juge de thèse professeur Zouhour SAMLANI
Professeur agrégé au service de gastro-entérologie au CHU Mohammed VI Marrakech

Je vous remercie de m'avoir honoré par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur me touche beaucoup et je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance.

À Dr. Alioua Ayyoub

Docteur en pharmacie au CHU Mohammed VI Marrakech

Merci pour vos conseils prodigieux, pour votre compétence et pour votre disponibilité. Nous vous remercions sincèrement pour l'aide précieuse et incomparable que vous nous avez prodigué.

Recevez par cette thèse l'expression de notre grande admiration et de notre profonde gratitude.



ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations

STP	: Suivi thérapeutique pharmacologique.
TDM	: Therapeutic Drug Monitoring
EMIT	: Enzyme Multiplied Immunoassay Technic
CEDIA	: Cloned Enzyme Immuno Donor Assay
FPIA	: Fluorescence Polarisation Immuno Assay
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
HPLC	: Chromatographie liquide à haute performance
LC-MS/MS	: chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en mode simple ou tandem
GLC	: chromatographie gaz-liquide
NAD	: Nicotinamide adenine dinucléotide
NADH	: Nimtinamide adenine dinucléotide réduit
ED	: enzyme donneur
EA	: Enzyme accepteur
FIA	: Fluorescence Immuno Assay
C0	: Concentration résiduelle.
Cmin	: Concentration minimale.
Cmax	: Concentration maximale.
EDTA	: Éthylène Diamine Tétracétique.
AM1, AM9	: Métabolites hydroxylés de la cyclosporine
AM4N	: Métabolite <i>N</i> -déméthylé de la cyclosporine
DHFR	: la dihydrofolate réductase
TS	: la thymidylate synthétase
MTX	: Méthotrexate
AUC0-x	: Aire sous la courbe des concentrations de 0 à x heures
AUC	: Area Under the Curve
G6P-DH	: glucose-6-phosphate déshydrogénase
GABA	: l'acide Gamma amino-butérique
ACV	: L'acide valproïque
MTX-HD	: Méthotrexate à Haute Dose



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I. Type et période d'étude	5
II. Recueil des informations et variables mesurées	5
III. Traitement des données	5
IV. Définitions	6
1. Concentration résiduelle (C0)	6
2. Concentration maximale (Cmax)	6
3. Délai d'équilibre	6
4. H24	6
5. H48	6
6. H72	6
RESULTATS	7
I. Description de la population et données démographiques	8
1. Répartition selon l'âge	8
2. Répartition selon le sexe	9
3. Répartition du sexe selon la catégorie	9
II. Les médicaments dosés	10
1. Répartition selon les médicaments dosés	10
2. Répartition des médicaments dosés selon la population étudiée	10
III. Les services demandeurs	12
1. Répartition des demandes selon les services	12
2. Répartition des molécules en fonction des services.	12
IV. Les données renseignées sur la fiche de demande des dosages	14
1. Renseignements sur les médicaments associés	14
2. Motifs de demande	14
3. Renseignements concernant le médicament	15
DISCUSSION	17
I. Définition et historique du STP	18
II. Indications du suivi thérapeutique pharmacologique	19
III. Méthode de dosage des médicaments pour STP	22
1. Méthode immunologiques	22
2. Méthodes chromatographiques	27
3. Le dosage des immunosuppresseurs	28
4. Le dosage du Méthotrexate	30
5. Le dosage de la vancomycine et la gentamicine	30
6. Le dosage de l'acide vaproïque	30
IV. Conditions analytiques	31
1. Recueil des informations	31
2. Prélèvement	32
3. Conservation	33
V. Les molécules dosées pour STP au sein du service de Pharmacologie– Toxicologie	33
1. Inhibiteurs de la calcineurine	34

2. Méthotrexate	43
3. Vancomycine	48
4. Gentamicine	51
5. L'acide valproïque (ACV).....	55
CONCLUSION	59
ANNEXE	61
RÉSUMÉ	64
BIBLIOGRAPHIES	68



INTRODUCTION

A l'origine, le suivi thérapeutique pharmacologique avait pour principale raison la prévention de la toxicité des médicaments, parmi lesquels on trouvait les aminosides, les glycopeptides, mais également les immunosuppresseurs. Cet objectif du suivi thérapeutique pharmacologique reste une priorité.

Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique consiste à mesurer et interpréter les concentrations des médicaments dans les fluides biologiques de manière à déterminer la dose de médicament correcte pour un patient donné [1].

Cette adaptation individuelle, fait intervenir des caractéristiques propres aux patients ou à sa maladie et permet d'optimiser le traitement en maximisant l'efficacité et en minimisant le risque de survenue des effets indésirables.

La base du suivi thérapeutique pharmacologique repose sur le fait que l'on considère que la concentration du médicament dans le sang périphérique est en bonne corrélation avec la concentration au niveau des cellules cibles.

Les manifestations indésirables ou l'inefficacité pharmacologique sont très souvent la conséquence d'une variabilité de la pharmacocinétique des médicaments « absorption, distribution, métabolisation et élimination » entraînant une modification de leur biodisponibilité. Il en résulte alors, chez certains patients, des différences significatives dans la quantité de médicaments se retrouvant au niveau des tissus cibles avec pour conséquence des effets pharmacologiques modifiés.

Dès lors, une des importantes activités au sein d'un laboratoire de Pharmacologie Toxicologie concerne le suivi thérapeutique pharmacologique.

Ce paramètre, correctement interprété, constitue un outil indispensable à l'adaptation la plus optimale de la thérapie [2].

Cette activité peut être résumée en trois phases successives : le pré-analytique, analytique et le post-analytique. Dans la phase pré-analytique, il est nécessaire d'acquérir un spécimen valide prélevé à une fenêtre de temps spécifique.

Les méthodes analytiques devraient être validées, en évaluant les substances interférents avec le dosage. L'objectif de la phase post-analytique est l'analyse du rapport final qui devrait inclure une interprétation correcte ainsi que des conseils éventuels [3].

L'objectif de notre étude est de décrire l'activité de suivi thérapeutique pharmacologique du service de Pharmacologie-Toxicologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.



*PATIENS
&
METHODES*

I. Type et période d'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive étalée sur une année « entre janvier 2017 et janvier 2018 », réalisée au service de Pharmacologie Toxicologie du centre de recherche clinique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Cinq cent quarante trois demandes de dosage pour suivi thérapeutique pharmacologique provenant des différents services du CHU Mohammed VI ont été analysées, elles concernaient les médicaments suivants : la ciclosporine, le tacrolimus, le méthothrexate, la vancomycine, la gentamicine, l'acide valproïque et l'amikacine.

II. Recueil des informations et variables mesurées:

Le recueil des informations a été fait à partir des fiches de demande de dosage, remplies par les médecins demandeurs.

Cette fiche fournit des informations concernant le patient (l'âge, le sexe, le motif de demande du dosage et des renseignements cliniques), et des informations concernant le médicament à doser; sa posologie, le moment de prélèvement, la voie d'administration, le rythme d'administration, la date du début du traitement, les médicaments associés. (ANNEXE)

III. Traitement des données :

L'analyse des données a été effectuée par IBM SPSS statistics version 2016.

Les résultats de l'analyse descriptive ont été exprimés en fréquences pour les variables qualitatives et en médianes, moyenne, (\pm Ecart type) et extrêmes pour les variables quantitatives.

IV. Définitions:

1. Concentration résiduelle (C0):

La concentration résiduelle se détermine sur un prélèvement réalisé juste avant l'administration de la prochaine dose à l'équilibre.

C'est une méthode traditionnelle, simple et pratique du monitoring en routine de nombreux médicaments. Elle est utilisée pour apprécier l'efficacité du médicament mais rarement pour apprécier la toxicité, c'est le cas des aminosides.

2. Concentration maximale (Cmax):

La concentration maximale du médicament qu'on retrouve dans le sang après administration.

3. Délai d'équilibre:

Les prélèvements seront réalisés lorsque l'état d'équilibre est atteint, c'est-à-dire cinq à sept demi-vies après le début du traitement ou après la dernière modification posologique. En effet, c'est à ce moment que la détermination des concentrations plasmatiques en principe actif fournit le plus de renseignements utiles à la personnalisation de la posologie.

4. H24:

Le dosage de méthotrexatémie est pratiqué 24h après le début de la perfusion.

5. H48:

Le dosage de méthotrexatémie est pratiqué 48h après le début de la perfusion.

6. H72:

Le dosage de méthotrexatémie est pratiqué 72h après le début de la perfusion.



RESULTATS

I. Description de la population et données démographiques:

1. Répartition selon l'âge:

L'âge a été renseigné dans 397 demandes, la population adulte représentait 41,25% des patients alors que la population pédiatrique représentait 31,86%.

A peu près quarante pour cent de nos patients avaient un âge entre 14 à 45ans, avec des extrêmes d'âge variant entre 5 jours et 80 ans et une moyenne de 21 ans et 5 mois \pm 16 ans.

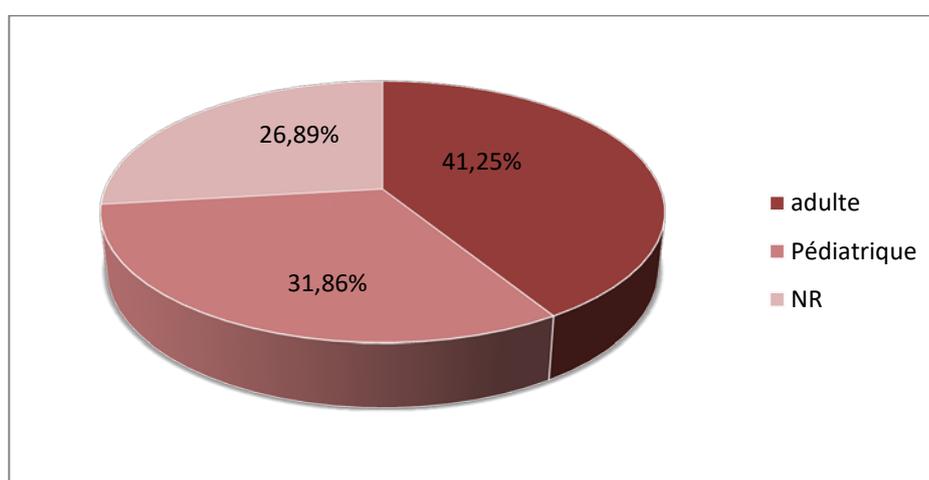


Figure 1 : Répartition selon la population étudiée.

NR : non renseigné

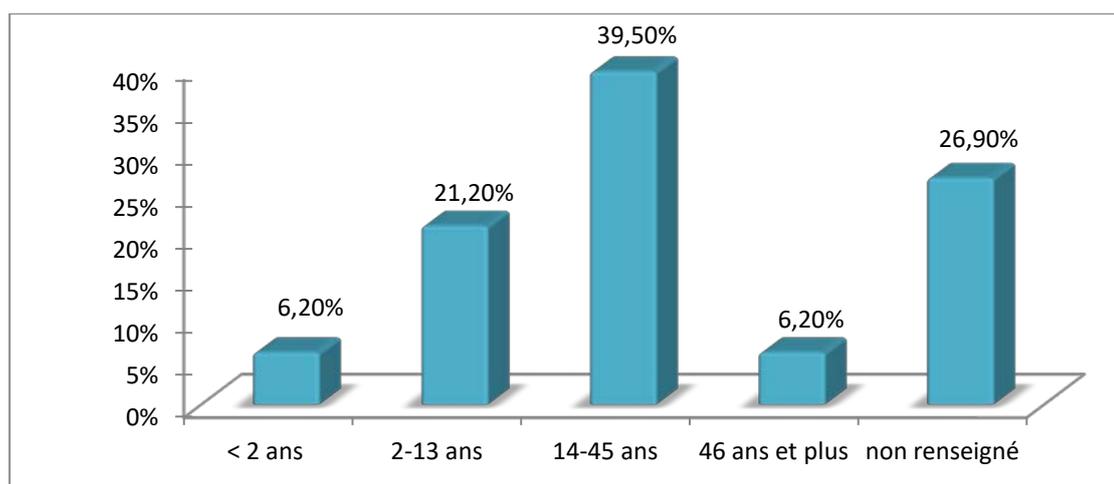


Figure 2 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

2. Répartition selon le sexe:

Le sexe des patients a été renseigné dans 488 demandes.

Les patients de notre série ont été répartis en 200 sujets de sexe féminins (36,8%), et 288 sujets de sexe masculins (53%). On note une prédominance masculine avec un sex-ratio M/F de 1,44.

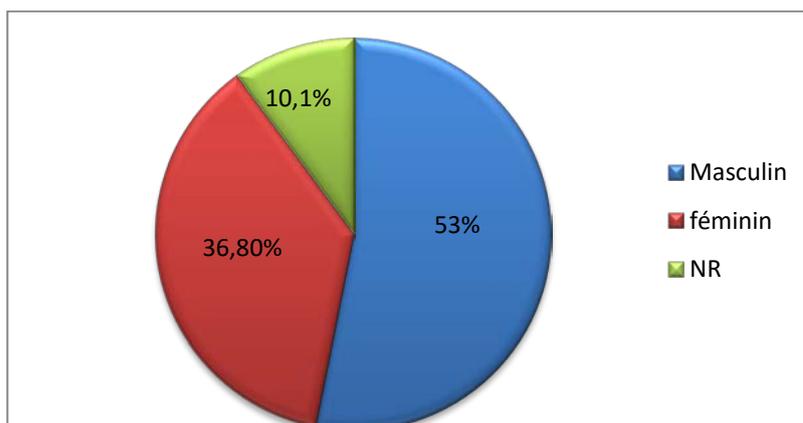


Figure 3: Répartition des patients selon le sexe.

NR: Non Renseigné

3. Répartition du sexe selon la catégorie:

Le sexe masculin reste prédominant, il représente 62,5% des adultes et 52,6% des enfants.

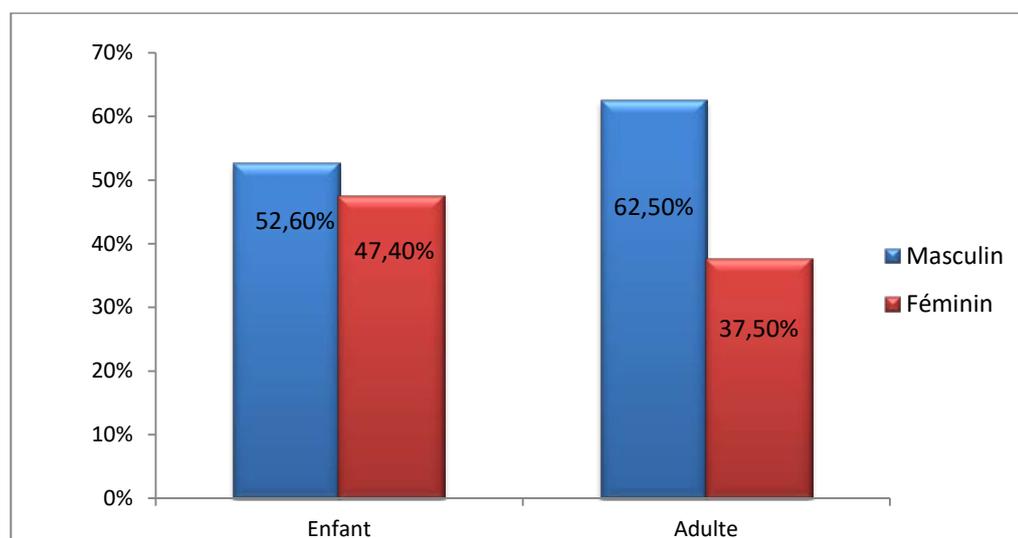


Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe chez les adultes et les enfants.

II. Les médicaments dosés :

1. Répartition selon les médicaments dosés:

Le tacrolimus et la cyclosporine représentaient la majorité des demandes, respectivement 40,7% et 34,8% des cas, suivis par la vancomycine dans 10,9% des cas et l'acide valproïque dans 5,3% des cas.

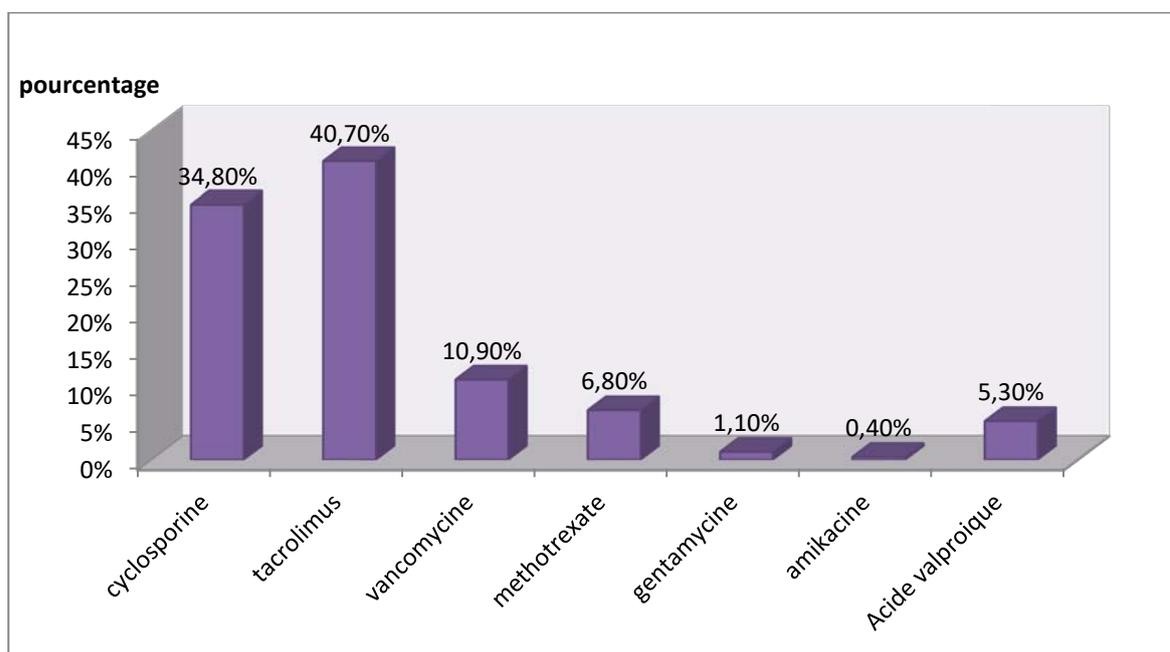


Figure 5 : Répartition des médicaments dosés.

2. Répartition des médicaments dosés selon la population étudiée:

Chez l'enfant le dosage de 4 molécules a été demandé: la cyclosporine, le tacrolimus, la vancomycine et l'acide valproïque.

La cyclosporine représentait 49,7% des molécules dosées chez les enfants (86 cas), suivie par le tacrolimus avec 36,4% demandes (63 cas), la vancomycine et l'acide valproïque représentaient respectivement 8,70% et 5,20% des demandes.

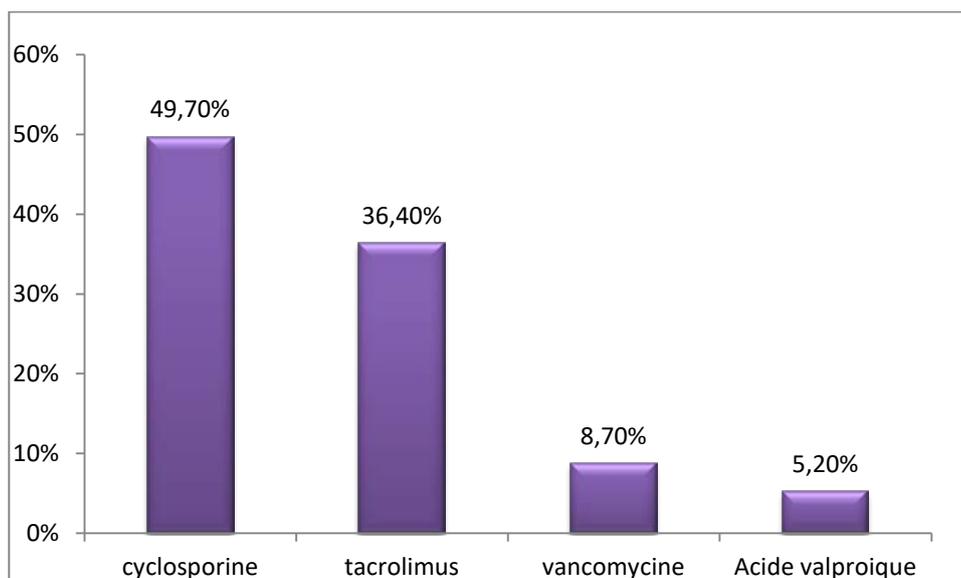


Figure 6 : Répartition des molécules dosées chez les enfants.

Chez l'adulte 7 molécules sont dosées: la cyclosporine, le tacrolimus, la vancomycine, l'acide valproïque, le méthotrexate, la gentamycine et l'amikacine.

Le tacrolimus représentait 42,7 % soit 158 demandes de dosage chez les adultes suivi par la cyclosporine qui représentait 27,80% soit 103 demandes, suivis par la vancomycine et le méthotrexate qui représentaient respectivement 11,9% et 10 % des demandes.

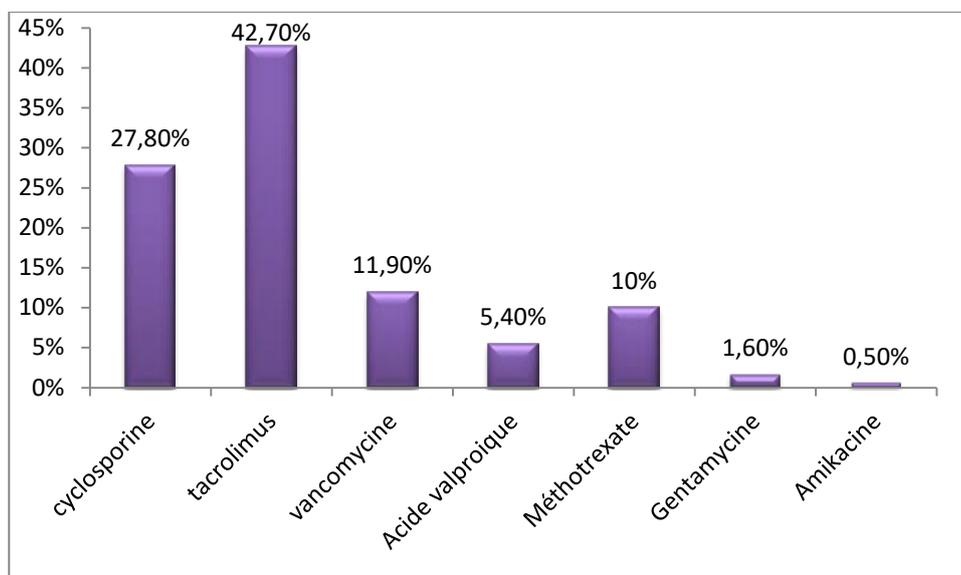


Figure 7 : Répartition des molécules dosées chez les adultes.

III. Les services demandeurs:

1. Répartition des demandes selon les services :

La majorité des demandes provenaient du service de néphrologie soit 233 demandes, suivi par le service d'hémo-oncologie soit 163 demandes et la réanimation pédiatrique soit 81 demandes.

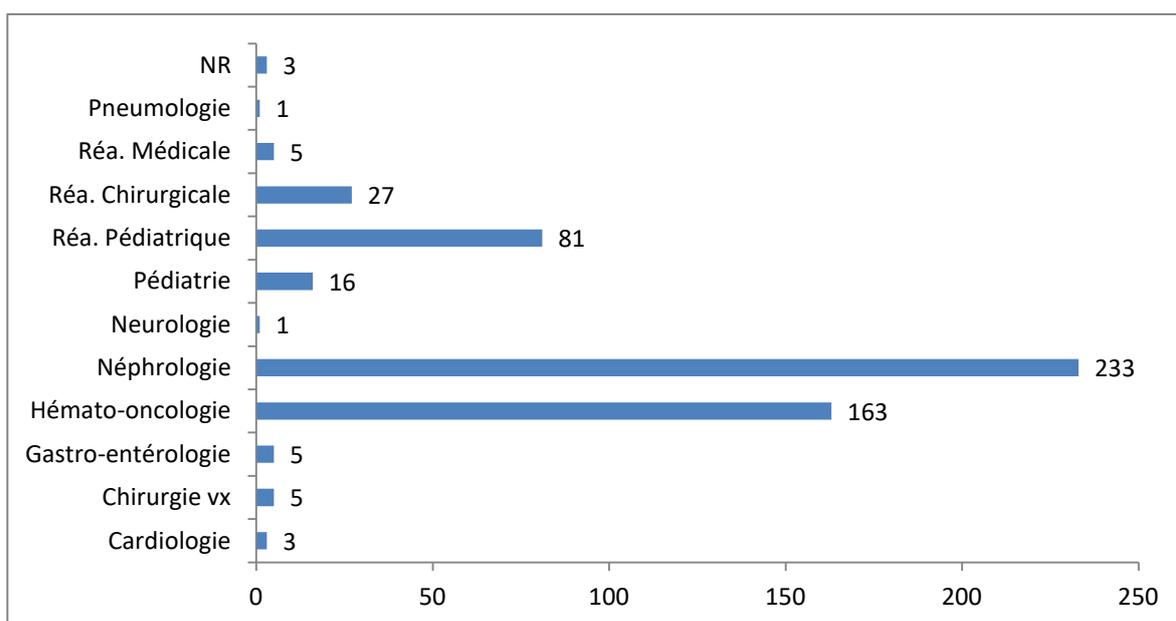


Figure 8 : Répartition des demandes de dosage selon les services.

NR: Non Renseigné

2. Répartition des molécules en fonction des services.

Le service de néphrologie constituait le principal service demandeur du dosage du tacrolimus soit 166 demandes, suivi par le service d'hémo-oncologie par 19 demandes.

Les dosages de la cyclosporine et du méthotrexate étaient les plus demandés par le service d'hémo-oncologie respectivement 97 et 34 demandes.

En réanimation pédiatrique la vancomycine constituait la molécule la plus demandée (32 demandes) suivie par l'acide valproïque (19 demandes).

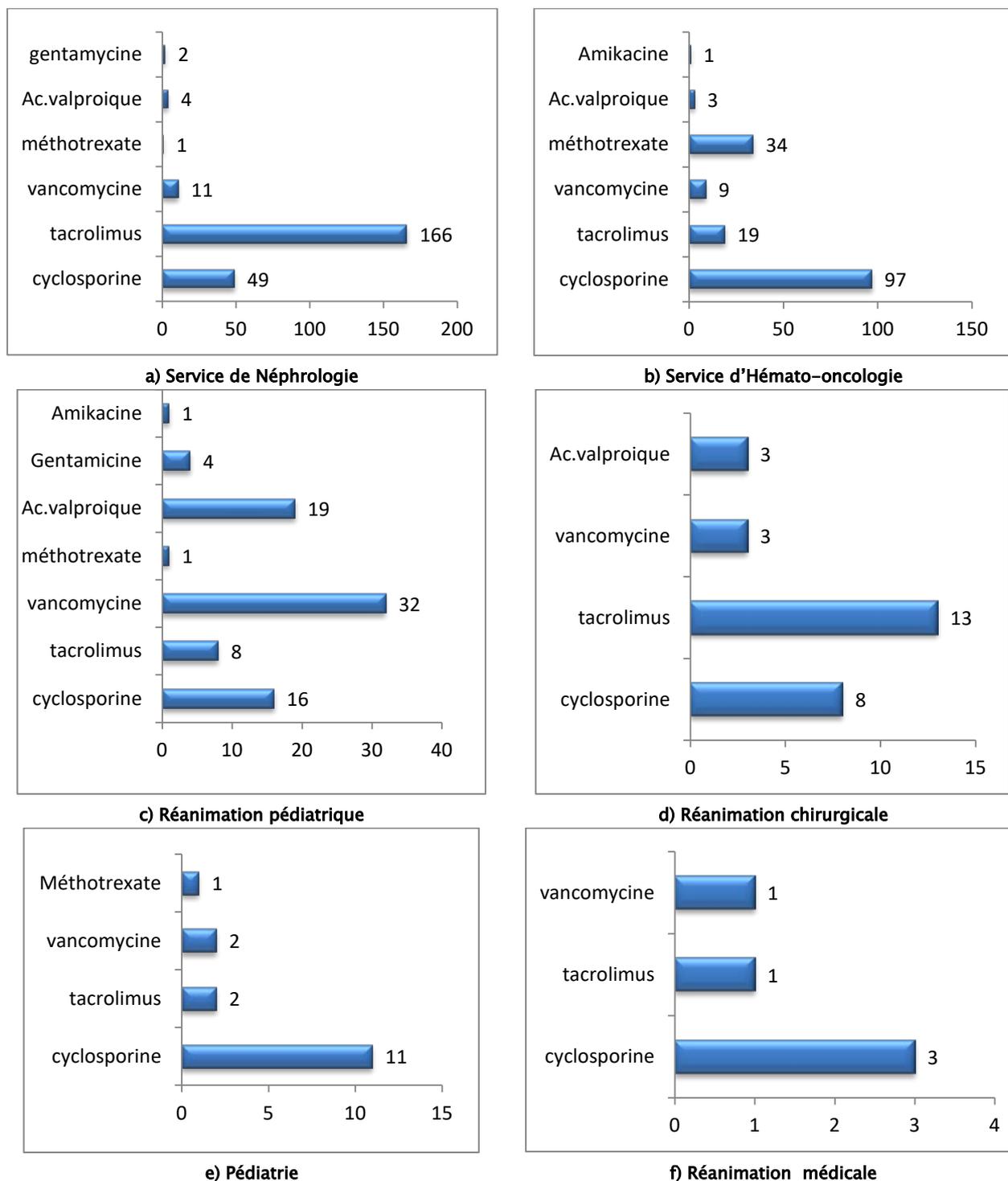


Figure 9: Répartition des molécules selon les services.

IV. Les données renseignées sur la fiche de demande des dosages:

1. Renseignements sur les médicaments associés:

Les médicaments associés aux molécules pour lequel le dosage est demandé n'ont pas été renseignés dans 54,5% des demandes soit pour 296 demandes.

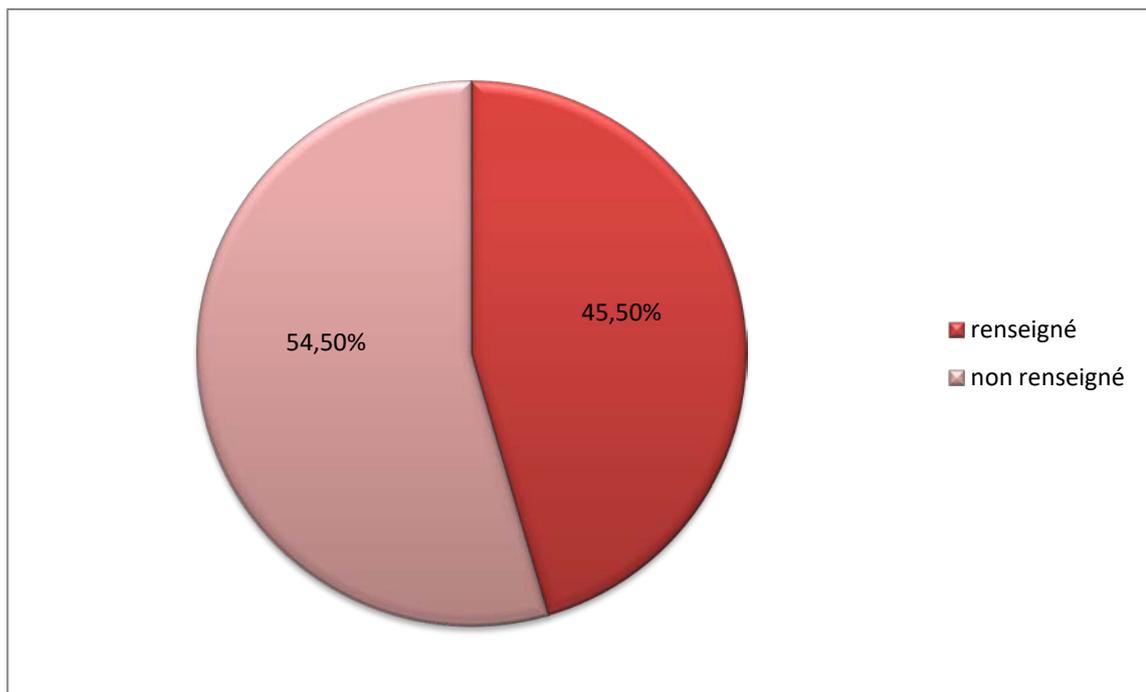


Figure 10 : Informations sur les médicaments associés.

2. Motifs de demande:

Le motif majeur de demande de dosage était la surveillance systématique soit dans 68,5% des cas.

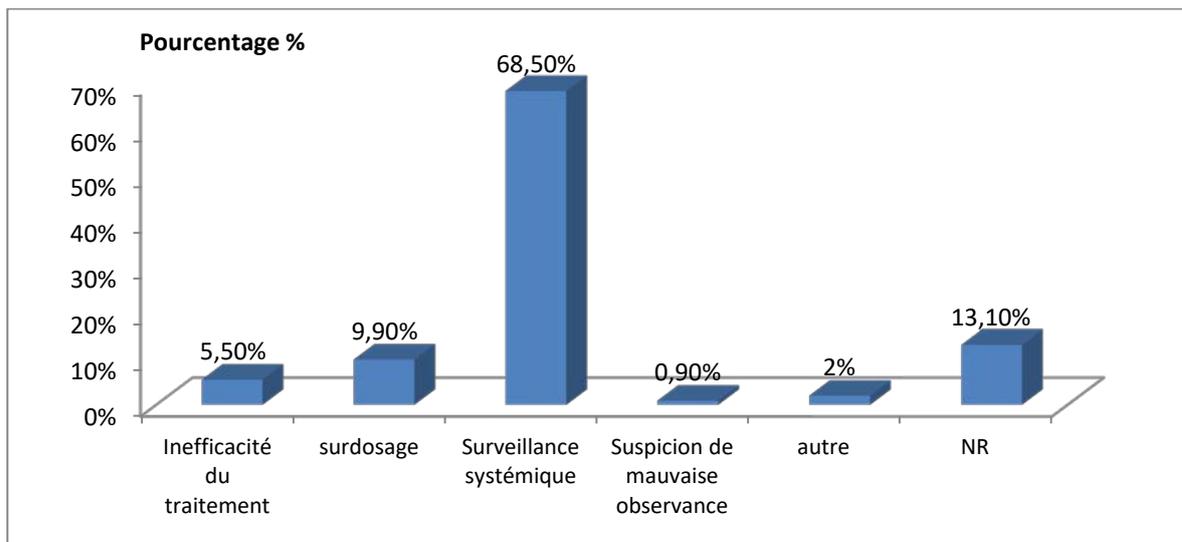


Figure 11 : Répartition en pourcentage des motifs de demande des dosages.

3. Renseignements concernant le médicament :

3.1. La dose administrée

Les renseignements concernant la dose du médicament administrée au patient étaient présents dans 70,3% des cas.

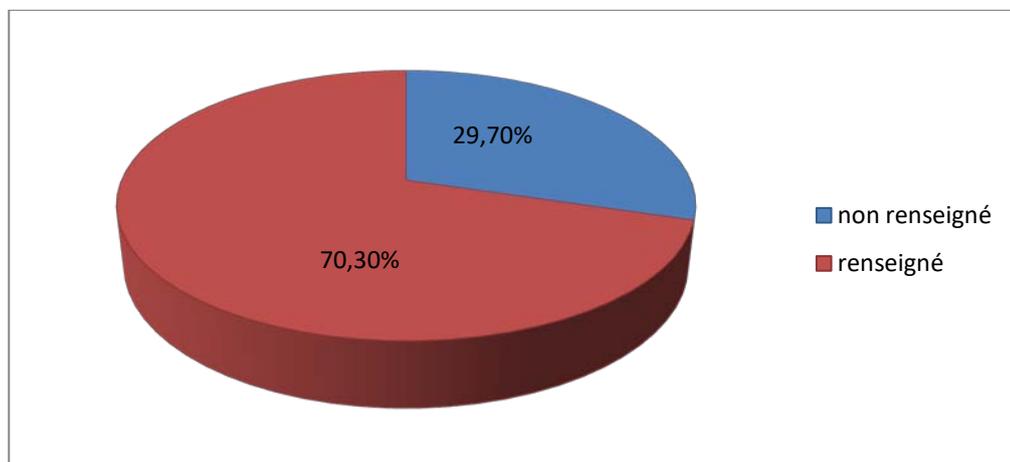


Figure 12 : Renseignements concernant la dose administrée

3.2. La voie d'administration :

Les renseignements concernant la voie d'administration étaient présents dans 88,2% des cas.

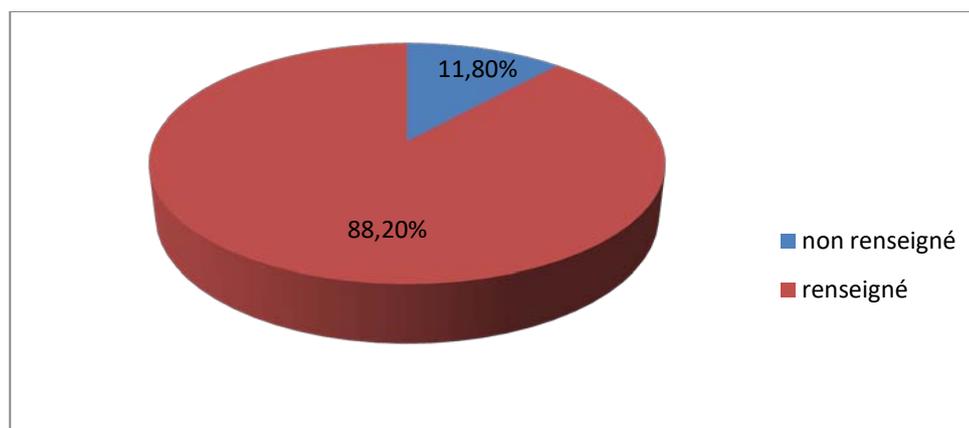


Figure 13: Renseignements concernant la voie d'administration

3.3. Le type d'analyse demandé :

Toutes les demandes de dosage de la cyclosporine, tacrolimus, vancomycine, acide valproïque, gentamicine et amikacine ont concernées la concentration minimale "résiduelle".

Pour le méthotrexate 23 demandes de dosage parmi les 37 ont concerné la concentration mesurée 72h après le début de la perfusion soit dans 62,2% des cas.

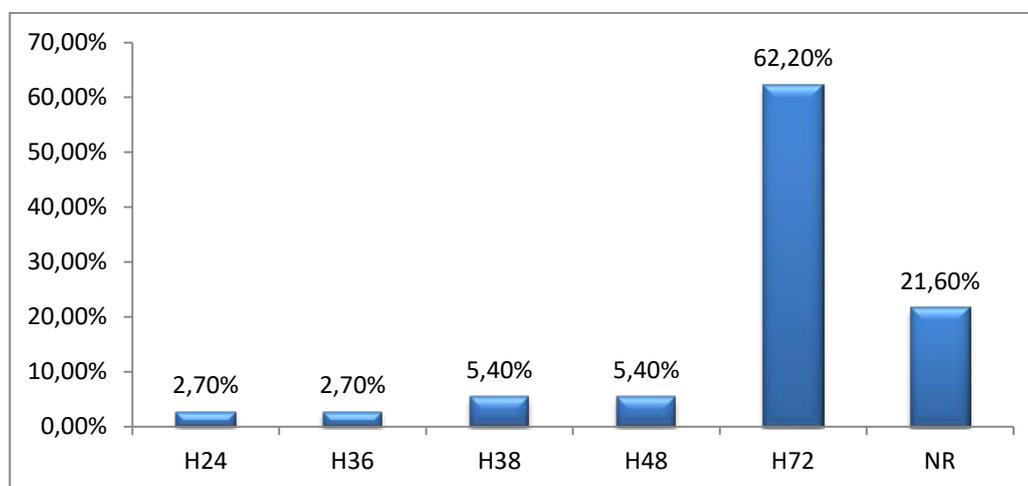


Figure 14 : Répartition des demandes de dosage du méthotrexate selon le moment du prélèvement.

3.4. Le délai d'équilibre:

Le délai d'équilibre a été respecté pour tous les médicaments analysés.



DISCUSSION

I. Définition et historique du STP :

Appelé aussi TDM (Therapeutic Drug Monitoring), c'est une spécialité clinique pluridisciplinaire visant à améliorer la prise en charge du patient. Elle consiste, à partir de mesures de concentrations sanguines en médicament, à déterminer une dose thérapeutique optimale [4].

En ajustant individuellement la dose des médicaments pour lesquels le bénéfice clinique du suivi thérapeutique a été démontré dans la population générale ou dans la population particulière, il intervient dans le traitement des sujets à risque et pour les médicaments à intervalle thérapeutique étroit [5].

C'est une aide précieuse pour ajustement posologique dans les situations délicates. Il se base sur l'hypothèse qu'il existe une relation entre la concentration sanguine et la réponse d'un médicament qu'il s'agisse d'un effet thérapeutique ou des manifestations toxiques [6]

En effet, Une posologie normale peut s'avérer inefficace pour plusieurs raisons: mauvaise absorption digestive, accélération du métabolisme, augmentation de l'élimination ou la non compliance du malade. De même, cette posologie peut s'avérer trop élevée en cas de diminution du métabolisme par insuffisance hépatique ou interaction médicamenteuse, diminution de l'élimination rénale, etc. [7]

Le concept de TDM est apparu vers le milieu des années 1970 dans certains laboratoires cliniques après que certaines études ont montré ses avantages potentiels. En 1960, Buchthal a montré une corrélation directe entre les concentrations plasmatiques de phénytoïne et le degré de contrôle des crises chez les patients épileptiques [8].

En 1967, Baastrup et Schou ont démontré la relation entre les effets pharmacologiques du lithium et sa concentration plasmatique [9]. Ces études, ainsi que l'émergence de la pharmacologie clinique en tant que branche indépendante et le développement de méthodes analytiques appropriées, ont conduit à une meilleure compréhension de STP et de ses avantages potentiels [10].

Au Maroc, le STP a commencé au milieu des années 1995 et les trois dernières décennies ont vu une croissance dans son échelle de popularité.

Actuellement, le STP existe principalement, d'abord sous l'égide des départements de pharmacologie clinique dans les grands hôpitaux universitaires, puis dans le secteur privé, soit dans des laboratoires de biochimie clinique, soit dans les unités pharmacologique clinique.

II. Indications du suivi thérapeutique pharmacologique:

Il y a des situations cliniques dans lesquelles il peut être souhaitable d'effectuer le dosage sanguin d'un médicament (tableau I). Ce dosage s'inscrit généralement dans le cadre d'une adaptation posologique et d'une individualisation de traitement. Cette activité est appelé "Therapeutic Drug Monitoring"(TDM).

Tableau 1 : Situations cliniques motivant un dosage sanguin d'un médicament [8]:

Situation	Objectif	Exemple
Réponse insuffisante au traitement	Distinction entre : a) Résistance thérapeutique b) Exposition insuffisante c) Mauvaise adhésion thérapeutique	a) Crise d'épilepsie malgré un traitement donnant des taux plasmatiques généralement suffisants b) Crise d'épilepsie en présence d'un taux trop bas lié à une mauvaise absorption ou à une interaction pharmacocinétique c) Crise d'épilepsie suite à une prise inadéquate (oublis volontaires ou non)
Suspicion de toxicité	a) Confirmer le diagnostic d'intoxication et adapter la posologie (au besoin) b) Envisager les mesures adéquates pour traiter une intoxication	a) Survenue de tremblements chez un patient sous lithium b) Ingestion de grande quantité de paracétamol : évaluation du besoin de continuer l'administration de N-acétylcystéine
Manifestations cliniques ambiguës	Distinguer entre une réponse insuffisante et un effet de toxicité	Augmentation de créatinine chez un greffé rénal sous ciclosporine
Dysfonction d'organe	Prévenir les effets indésirables / toxiques sur accumulation 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
Individualisation du traitement	Adaptation de la posologie en fonction des concentrations en cas de grande variabilité interindividuelle, d'une marge thérapeutique étroite et en l'absence de moyen de contrôler l'effet du médicament	-Adaptation des doses et de l'intervalle d'administration des aminoglycosides chez des patients en soins intensifs -Suivi des concentrations de tacrolimus chez les patients greffés
Recherche clinique	détermination des profils pharmacocinétiques et la relations dose-concentration réponse	Etude d'un nouvel anti cancéreux du groupe des inhibiteurs des tyrosine-kinases

Pour que le TDM ait un sens, le médicament doit remplir un certain nombre de critères [11]:

- ✓ La relation concentration – effet pharmacologique (thérapeutique ou toxique) est meilleure que la relation dose – effet.
- ✓ La variabilité de la relation dose – concentration plasmatique est grande d'un patient à l'autre mais faible chez un même patient.
- ✓ Le médicament a une marge thérapeutique étroite.
- ✓ L'effet est difficilement mesurable autrement.
- ✓ Il existe une méthode rapide et fiable d'analyse.

Le premier et le deuxième point de la liste sous-entendent que les connaissances pharmacocinétique et pharmacodynamique du médicament sont suffisantes, y compris dans la sous-population concernée.

Dans les pays anglo-saxons mais aussi dans d'autres pays, p.ex. Aux Pays-Bas, des unités multidisciplinaires et spécialisées dans le TDM sont très répandues. Une telle unité, aussi appelées unité de pharmacocinétique clinique, se charge d'interpréter le résultat.

Parfois elle guide tout le traitement par le médicament en question dès son début, et donne des conseils au prescripteur concernant le suivi et l'ajustement du traitement.

Généralement, les collaborateurs se servent de modèles pharmacocinétiques, éventuellement en combinaison avec des données de pharmacocinétique de population, pour prédire les concentrations sanguines du patient et adapter sa posologie.

Beaucoup d'études ont comparé différentes mesures avec et sans une unité TDM, une grande partie est résumée dans les revues de Barr [12] et Ensom [13].

Les motifs des demandes au sein de notre service étaient: l'apparition d'effets indésirables suspectant un surdosage, l'échec thérapeutique, dans le cadre d'une surveillance systématique ou de vérification de la compliance des patients. La surveillance systématique était le motif le plus fréquent avec 65,5%.

Les motifs des demandes du dosage reçu par le Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM), correspondaient aux différents niveaux de recommandations du STP.

La survenue des effets indésirables était le motif le plus fréquent.

Dans l'étude de Gregory A et al [14] faite en Australie, la surveillance systématique était la raison de demande de dosage de la concentration des médicaments dans 153 parmi un total de 221 demandes de dosage.

III. Méthode de dosage des médicaments pour STP :

1. Méthode immunologiques: [15, 16, 17].

Le suivi des patients a été assuré depuis 2017 en collaboration avec le service de Pharmacologie-Toxicologie du CHU Mohammed VI où les dosages ont été réalisés par la méthode **EMIT** (Enzyme Multiplied Immunoassay Technic) sur automate **V-Twin** pour l'ensemble des paramètres, à l'exception de l'amikacine. Pour cette dernière, les kits réactifs ont été adaptés sur canaux ouverts pour dosage sur l'automate **dimension Xpand plus** (figure 15).



Figure 15 : Automate dimension Xpand plus (à gauche) & Automate V-Twin (à droite)

1.1 Méthodes par compétition en phase homogène :

a. Marqueurs enzymatiques:

a.1. EMIT : (Enzyme Multiplied Immunoassay Technic):

Le test Emit®2000 est une technique de dosage immuno-enzymatique en phase homogène utilisée pour l'analyse de composés spécifiques dans les liquides biologiques. Le test est basé sur la compétition entre le médicament dans l'échantillon et le médicament marqué par l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6P-DH) pour occuper le site de liaison des anticorps. L'activité enzymatique diminue lors de la liaison avec l'anticorps; par conséquent, la concentration de médicament dans l'échantillon peut être mesurée en termes d'activité enzymatique. L'enzyme activée convertit le nicotinamide adénine dinucléotide oxydé (NAD) en NADH, ce qui entraîne une modification de l'absorbance qui peut être mesurée par spectrophotométrie. La G6P-DH sérique endogène ne perturbe pas le dosage puisque la coenzyme n'est réduite que par l'enzyme d'origine bactérienne utilisée dans le test.

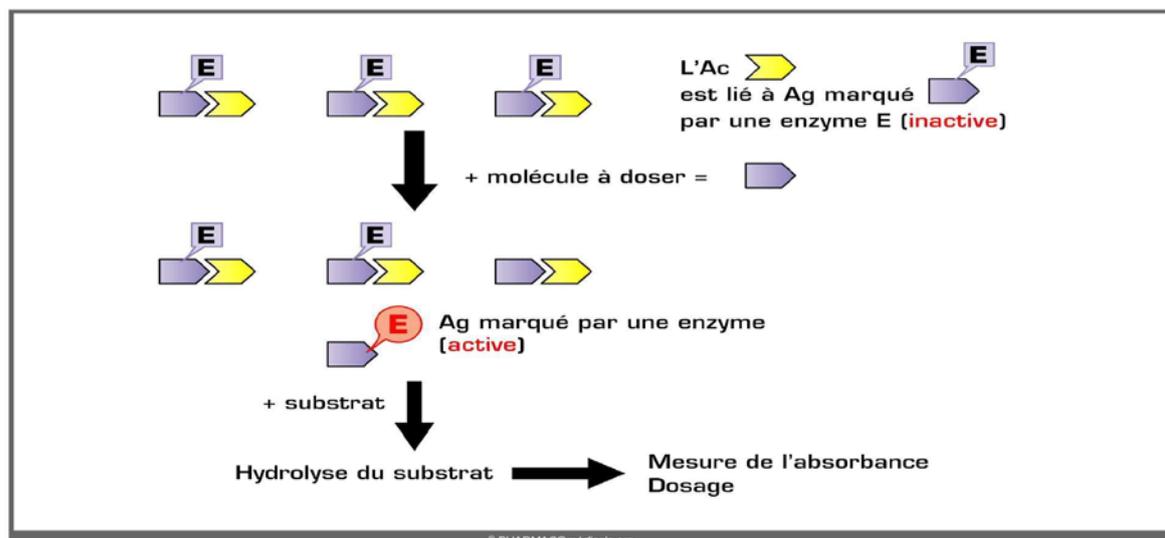


Figure 16: Principe de la méthode EMIT

a.2. CEDIA (Cloned Enzyme Immuno Donor Assay):

Cette méthode est basée sur l'utilisation d'une enzyme bêta-galactosidase bactérienne scindée en 2 fragments inactifs par génie génétique : un fragment enzyme accepteur (EA) qui

correspond à environ 90% de la séquence de la bêta-galactosidase et un fragment enzyme donneur (ED) qui correspond à la séquence manquante. L'association spontanée des 2 fragments donne une bêta-galactosidase active. Le médicament du spécimen entre en compétition pour l'anticorps avec le médicament marqué avec le fragment enzyme donneur.

Lorsque l'anticorps bloque le site antigénique du conjugué, il bloque également le fragment enzyme donneur qui ne peut plus se réassocier aux fragments enzyme accepteur. L'activité enzymatique résultante, liée à la réassociation des fragments inactifs EA et ED est donc directement proportionnelle à la quantité du médicament présente dans le spécimen.

L'activité de la bêta-galactosidase est mesurée par action sur son substrat, le rouge de chlorophénol-bêta-galactopyranosidase: le produit de réaction, bêta-galactoside du rouge de chlorophénol est mesurée à 750 nm. Cette méthode développée par Microgenics

Corporation est commercialisée par Roche Boehring (Hitachi). Les réactifs peuvent être adaptés sur d'autres automates.

b. Marqueurs fluorescents :

b.1. FPIA (Fluorescence Polarization Immuno Assay) :

Le marquage de la molécule est réalisé par un colorant fluorescent. La révélation du complexe antigène-anticorps est basée sur la différence de rotation de la lumière induite par la forme libre ou liée de la molécule marquée.

À l'état libre, la molécule marquée tourne librement et rapidement induisant une polarisation faible. Lorsqu'il n'y a pas de molécule à doser, la molécule marquée se fixe sur l'anticorps, formant une grosse molécule à rotation faible, induisant une polarisation élevée de la lumière incidente.

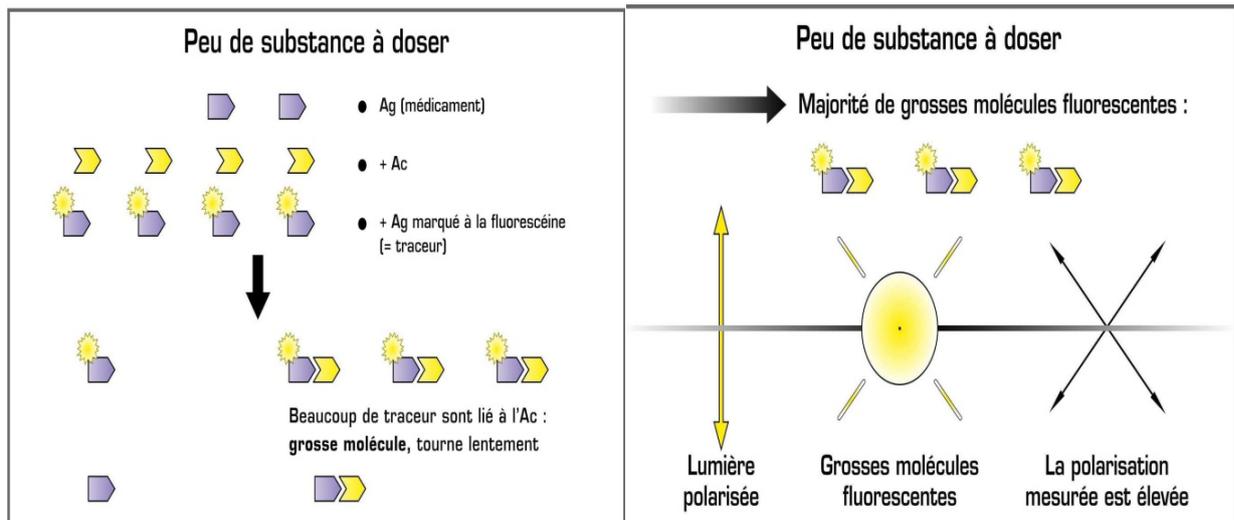


Figure 17 a : la méthode FPIA mécanisme et mesure (peu de substance à doser)

Mécanisme de la méthode FPIA (peu de substance à doser) mesure la polarisation de fluorescence (peu de substance à doser)

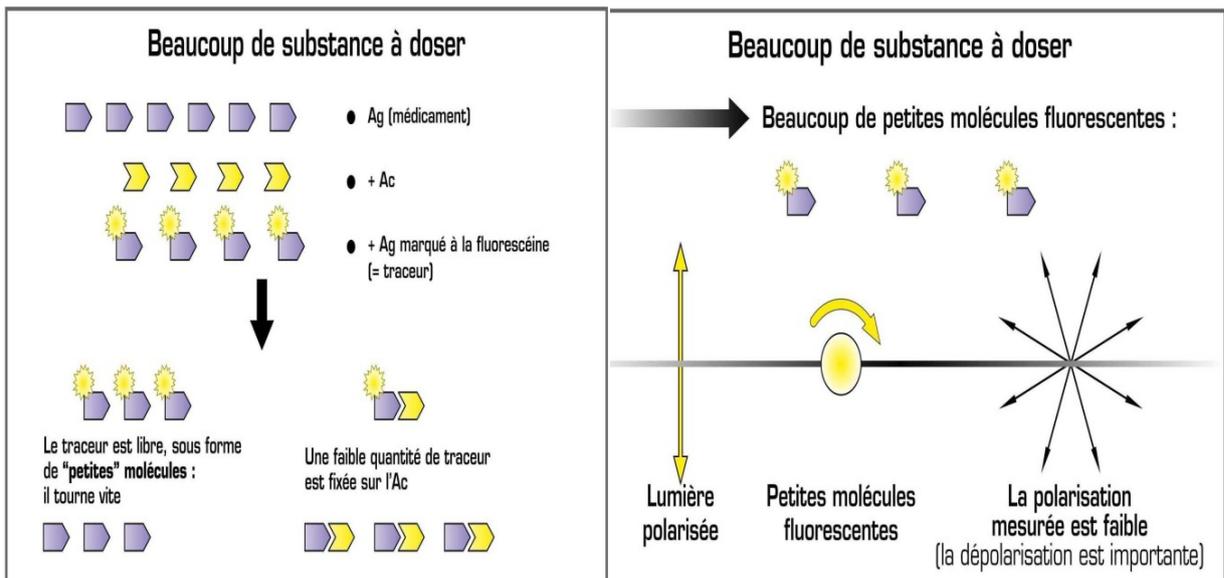


Figure 17 b : la méthode FPIA mécanisme et mesure (beaucoup de substances à doser)

Mécanisme de la méthode FPIA (beaucoup de substance à doser) mesure la polarisation de fluorescence (beaucoup de substance à doser)

1.2 Méthodes par compétition en phase hétérogène :

Il y a séparation des formes libres et des formes liées aux anticorps.

a. ELISA :

L'ELISA est un dosage immuno-enzymatique compétitif. Le médicament à doser est lié à l'anticorps monoclonal spécifique qui est capturé sur la plaque par un anticorps. Après la réaction d'incubation en deux étapes, le chromogène réagit pour produire un produit bleu. Cette réaction est arrêtée par addition d'acide, qui change la couleur du produit vers le jaune et l'absorbance dans chaque puits est lue à une longueur d'onde double (450/630 nm). Le développement de la couleur est inversement proportionnel à la quantité du médicament présente dans l'échantillon. Les concentrations sont interpolées à partir d'une courbe d'étalonnage.

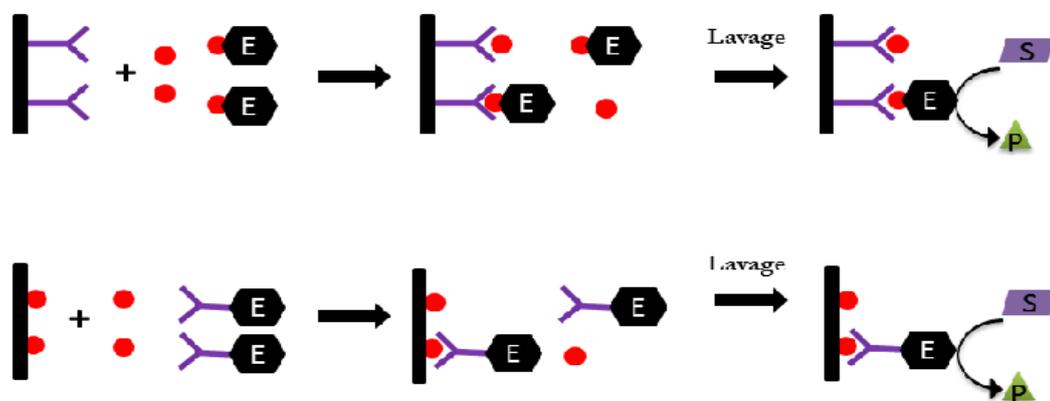


Figure 18 : Principe de la technique ELISA compétitive, (a) Ag marqué (b) Ac marqué

b. FIA (Fluorescence Immuno Assay) :

Il s'agit d'une méthode immunologique utilisant un support réactionnel constitué d'un film multicouches : trois couches sont fixées sur un film polyester : une couche filtrante contenant des tampons et surfactants, une couche écran contenant de l'oxyde de fer empêchant les haptènes fluorescents libérés d'être excités par le rayon lumineux, une couche réactive contenant les haptènes marqués aux anticorps et un film polyester servant de support de base de 3 autres couches. Il y a compétition au niveau de la couche réactive entre le médicament marqué par fluorochrome et le médicament du spécimen pour l'anticorps fixé sur le film. Seul le conjugué fixé de l'anticorps reste au niveau de la couche réactionnelle : il est séparé des molécules conjuguées libres par une couche écran. L'intensité de fluorescence émise est inversement proportionnelle à la quantité du médicament de l'échantillon.

2. Méthodes chromatographiques: [18]

2.1. Chromatographie en phase gazeuse :

La chromatographie en phase gazeuse est une technique de séparation d'un mélange de molécules volatiles, l'étape séparative est réalisée sur une colonne contenant une phase stationnaire liquide ou solide tandis qu'un flux de gaz vecteur réalise l'élution des composés et les entraîne vers un détecteur. Après introduction des molécules à séparer dans la colonne, les molécules vont se répartir entre la phase stationnaire et la phase gazeuse.

La séparation des molécules va reposer sur un gradient de température appliquée à la colonne. Les molécules ayant le plus d'affinité pour la phase stationnaire y séjournent plus longtemps, atteignant le détecteur plus tardivement. Celui-ci produira alors un signal proportionnel à la quantité de molécule à doser. Dans des conditions prédéfinies de chromatographie, chaque produit sera caractérisé par un temps de rétention caractéristique de ce composé.

La chromatographie en phase gazeuse est utilisée pour les molécules volatiles et thermostables compte tenu des températures élevées utilisées dans cette méthode.

2.2. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC):

La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) a été introduite au début des années 70. Il s'agit d'une technique physico-chimique qui nécessite une déprotéinisation préalable de l'échantillon, ce qui permet de doser l'intégrité du médicament, forme libre et liée.

Dans la chromatographie liquide, une phase mobile constituée par un mélange de solvants traverse une colonne contenant la phase stationnaire constituée de billes de faible diamètre (le plus souvent inférieur à 5 μM). La séparation des composés de l'échantillon peut être améliorée en appliquant un gradient de solvants au sein de la phase mobile au cours de la chromatographie. La chromatographie liquide permet l'accès au dosage de molécules instables thermiquement ou non volatiles.

Ces techniques permettent la mise en évidence de la molécule-mère et de nombreux métabolites.

3. Le dosage des immunosuppresseurs:

3.1. La ciclosporine :

De nombreuses techniques ont été développées pour le dosage sanguin ou plasmatique des immunosuppresseurs dans le cadre du suivi thérapeutique.

Plusieurs études ont mis en évidence, chez différents types de transplantés, des différences importantes entre les valeurs obtenues avec les techniques immunologiques et une méthode chromatographique de référence (tableau II).

Des surestimations moyennes allant de 6% à 66% ont été observées selon les études, avec une grande variabilité interindividuelle pouvant aller jusqu'à plus de 300% de surestimation.

Des différences plus élevées ont généralement été observées chez des patients transplantés hépatiques, ce qui a pu être expliqué par une altération de l'élimination des métabolites [19,20].

Tableau II : Surestimations des taux de ciclosporine à C0 avec différents immunoessais par rapport à une méthode chromatographique de référence.

Technique	Type de transplantation	n	Surestimation moyenne (intervalle)	Référence
EMIT	Rénale, hépatique	145	11% (-7% à 53%)	[21]
	Rénale, cardiaque, moelle osseuse	139	15%	[19]
	Rénale	73	57% (-1% à 353%)	[22]
CEDIA	Rénale, cardiaque	196	22%	[20]
	Hépatique	95	43%	[20]
FPIA	Rénale, cardiaque	196	32%	[20]
	Hépatique	95	47%	[20]

Les résultats obtenus à l'aide des immunoessais doivent être interprétés avec précaution et la fraction de métabolites ne doit pas être considérée comme constante entre différents individus.

Les marges thérapeutiques doivent être adaptées en fonction de la méthode analytique utilisée. Dans certaines situations cliniques pour lesquelles une concentration sanguine élevée en métabolites est observée, seules les méthodes chromatographiques permettent de mesurer avec exactitude les taux sanguins réels en ciclosporine.

De telles méthodes sont actuellement recommandées par les consensus internationaux [23,24].

3.2. Tacrolimus :

La mesure des taux résiduels de tacrolimus présents dans le sang est rendue plus difficile que pour la ciclosporine en raison des faibles concentrations rencontrées (< 20 ng/ml).

Différentes techniques immunologiques sont également disponibles pour le dosage de cette molécule, la problématique de surestimation des taux réels en molécule mère exposée pour la ciclosporine est également valable pour le tacrolimus.

Différents auteurs ont comparé les résultats obtenus à l'aide de méthodes immunologiques par rapport à ceux obtenus par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en mode simple (LC-MS) ou tandem (LC-MS/MS) [25,26]. Les biais moyens observés allaient de 2% à 25%, avec des surestimations pouvant aller jusqu'à plus de 500% chez certains patients (Tableau III).

Tableau III : Surestimations des taux de tacrolimus à C0 avec différents immunoessais par rapport à une méthode chromatographique de référence.

Technique	Type de transplantation	n	Surestimation moyenne (intervalle)	Référence
EMIT	Divers	232	17%	[27]
	Divers	195	18%	[26]
ELISA	Rénale	98	2%	[29]
	Hépatique	175	17%	[30]
MEIA	Rénale, hépatique	156	9%	[28]
	Rénale, hépatique	229	16%	[31]

4. Le dosage du Méthotrexate:

Les kits réactifs peuvent être adaptés sur canaux ouverts pour dosage sur **Dimension Xpand plus**. Ce qui nous permet une mesure rapide et rentable.

Cohen et al. [32] montre dans une étude sur l'adaptation du dosage plasmatique du méthotrexate sur Dimension®Xpand une répétabilité et une reproductibilité acceptables de la méthode. Alors que la gamme de linéarité est peu étendue. Il est nécessaire de réaliser une dilution des échantillons pour des concentrations supérieures à 1,4 $\mu\text{mol/L}$, valeur souvent observée lors d'un prélèvement réalisé 24 heures après l'administration de méthotrexate.

5. Le dosage de la vancomycine et la gentamicine :

Le dosage de la vancomycine et la gentamicine plasmatique à des concentrations de l'ordre de dizaine de mg/L est largement accessible par toutes les techniques immunologiques : Plus rarement, le dosage peut être réalisé par des techniques chromatographiques [33].

Le risque de surestimation évoqué avec EMIT (enzyme multiplied immunoassay technique) n'a pas été confirmé.

6. Le dosage de l'acide valproïque :

Les méthodes d'immunoanalyses, compte tenu de leurs performances sont les plus employées par les laboratoires.

Parmi ces méthodes, le choix est lié à l'équipement, au volume d'analyses et au mode de fonctionnement (travail en série, au coup par coup).

Abdulmajid et al. [34] ont réalisé une évaluation du test Syva EMIT pour le dosage de l'acide valproïque, ils ont comparé les résultats obtenus avec ceux de la méthode de chromatographie gaz-liquide (GLC) les résultats ont montré que la corrélation entre les deux méthodes examinées est satisfaisante pour la mesure de routine de l'acide valproïque.

Le dosage EMIT représente un avantage sur GLC, en particulier en pratique pédiatrique où de petits spécimens de sang sont souvent rencontrés, bien que la vigilance au cours de la collecte d'échantillons est nécessaire pour le dosage d'acide valproïque par la technique EMIT.

IV. Conditions analytiques:

1. Recueil des informations :

L'analyse nécessite souvent des informations sur le patient, le prélèvement et le traitement. Ces informations sont très utiles, voire même indispensables, pour interpréter correctement le résultat et répondre au questionnement clinique (tableau IV)

Tableau IV: Informations obligatoires et supplémentaires lors d'une demande de STP [35].

Type	Information	Remarque
Données du Patient	-Nom, Numéro d'identification, Date de naissance -Poids Taille Fonction organique perturbée Diagnostic -Bilan : hépatique, rénal et hématologique.	Identification obligatoire -Peuvent expliquer des concentrations plasmatiques inattendues et/ou des paramètres pharmacocinétiques altérés -Nécessaires pour l'adaptation posologique
Données sur l'échantillon	-Nature de l'échantillon	-traitement et analyse correcte de l'échantillon
Données sur le traitement	-Date du début du traitement Dernier changement de la posologie Moment de la dernière administration Posologie et intervalle Voie d'administration Durée de perfusion si IV Date et heure du prélèvement Indication du traitement Indication du dosage	- Obligatoire pour une interprétation correcte du résultat. -Obligatoire pour l'estimation des paramètres pharmacocinétiques.

2. Prélèvement :

Dans la majorité des cas, le dosage sanguin se fait à l'état d'équilibre (c'est-à-dire quatre à cinq demi-vie après le début du traitement et après le dernier changement de la posologie). Le prélèvement est généralement fait durant la phase tardive de l'élimination pour obtenir le taux résiduel : typiquement avant l'administration de la prochaine dose [35].

L'analyse se fait généralement dans le sérum, parfois dans le plasma ou le sang total.

Un STP des concentrations salivaires a l'avantage d'être non invasif et économique,

Le choix est guidé par la technique analytique et les caractéristiques de la substance.

Certains immunosuppresseurs tels que la Ciclosporine et le Tacrolimus doivent toujours être dosés dans le sang total du fait de la variation de leur répartition sang-plasma en fonction de la concentration, le temps et la température.

Ainsi, quand la température diminue de 37 à 21 °C. Environ 50 % de la Ciclosporine pénètre dans les hématies, modifiant le rapport sang/plasma [36].

Dans ce cas, l'EDTA est préférable à l'héparine comme anticoagulant, car il évite la formation de micro caillots. Pour obtenir du plasma, l'anticoagulant est souvent l'héparinate de lithium, sauf pour la détermination du Lithium.

Il peut exister des recommandations particulières : par exemple l'héparine est déconseillée pour le dosage des aminosides par immuno-enzymologie, il doit lui être préféré soit l'EDTA, soit du citrate. Pour le dosage du valproate, le plasma recueilli sur le citrate est déconseillé : les concentrations d'acide valproïque total ou libre dans ce cas sont inférieures à celles mesurées dans le sérum ou le plasma recueillis sur héparine ou EDTA. Entre le plasma et le sérum, le choix est généralement indifférent.

On peut, a priori, préférer d'utiliser du plasma plutôt que du sérum car à partir du même volume sanguin, on obtient plus de plasma que de sérum. Pour la mesure de la fraction libre des médicaments, il semble préférable d'utiliser le sérum. Qu'il s'agisse de sang total, de sérum ou de plasma, la matière du tube et surtout du bouchon peut avoir une influence sur le résultat du

dosage; on a pu montrer que les bouchons rouges, Venoject, relarguent une substance interférant avec le dosage chromatographique de la Phénytoïne ou de la Carbamazépine [37].

3. Conservation :

Le délai et la température de conservation entre le prélèvement et la centrifugation sont à prendre en compte.

La température de conservation du plasma, du sérum ou du sang total est à +4°C, -20°C ou -80°C très souvent, la stabilité de l'échantillon est démontrée en 24 h à 2-8°C et entre 1 à 2 semaines à -20 °C.

V. Les molécules dosées pour STP au sein du service de Pharmacologie- Toxicologie :

En une année et 9 mois , l'unité de STP du laboratoire de Pharmacologie toxicologie du centre de recherche clinique du CHU Mohammed VI de Marrakech a assuré 543 dosages dont 40,7% correspondaient au tacrolimus, 34,8% à la cyclosporine, suivis par la vancomycine (10,9%) et le méthotrexate (6,8%), l'acide valproïque a représenté 5,3% des demandes.

Les demandes concernaient des patients de tous les âges avec prédominance de la population adulte qui représentait 41,25%.

L'analyse des données concernant les demandes de suivi thérapeutique parvenues au laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie du CHU de Fès entre 2010 et 2015 [38], montre que

1178 dosages ont été effectués. Les antiépileptiques (phénobarbital, carbamazépine et acide valproïque) ont représenté 35,6% et 28 % des dosages ont concerné la métformine (antidiabétique oral).

Les autres dosages ont concerné les immunosuppresseurs : 20% (cyclosporine et tacrolimus), les antibiotiques: 17% (gentamycine, vancomycine et l'amikacine).

En Jordanie [39], les demandes de dosage d'anticancéreux pour STP les plus fréquentes concernaient le méthotrexate (n = 5) et le 5-fluorouracile (n = 3), alors que la plupart des dosages de médicaments concernaient le tacrolimus (n = 22) et la cyclosporine (n = 22).

En Malaisie, le service de TDM a été lancé au début des années 1980 [40,41], la gentamicine était le premier médicament à être surveillé. Depuis lors, le service a été élargi pour inclure les médicaments antiépileptiques, digoxine et la théophylline.

1. Inhibiteurs de la calcineurine :

1.1. La cyclosporine :

a. Molécule

La cyclosporine (Neoral®, Sandimmun®) est un métabolite du champignon, *Tolypocadium inflatum* [42].

La Cyclosporine est un peptide cyclique de onze acides aminés. Sa formule chimique est $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ et sa masse molaire moléculaire est de 1 201 daltons. Elle comporte des acides aminés dextrogyres, rarement rencontrés dans la nature (Figure 19) [43].

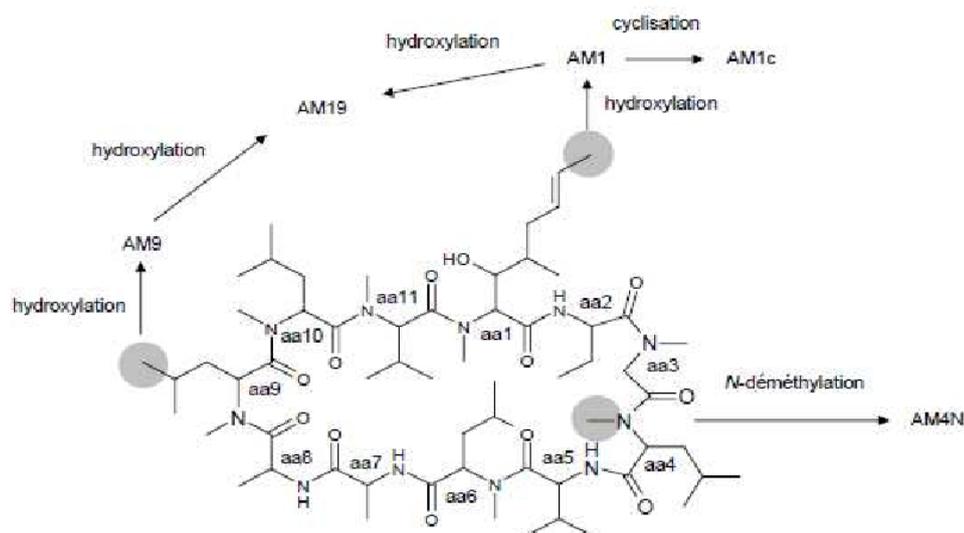


Figure 19: Formule développée de la cyclosporine.

b. Mode d'action

Elle agit à un stade précoce de l'activation du lymphocyte CD4. La cyclosporine inhibe la transcription du gène de l'interleukine 2 et des gènes d'autres cytokines (IL-1, IL-3, interféron gamma, IL-4), de proto-oncogènes et de récepteurs des cytokines. La cyclosporine se fixe dans le cytoplasme sur une isomérase, la cyclophiline. Le complexe cyclophiline-cyclosporine se lie à une phosphatase dépendante du calcium, la calcineurine. Ainsi, la cyclosporine inhibe l'action de la calcineurine qui est de déphosphoryler le facteur d'activation des lymphocytes T activés et permettre ainsi la translocation de ce facteur dans le noyau. L'inhibition des gènes de l'interleukine-2 et d'autres cytokines empêche la prolifération des lymphocytes T et la génération des lymphocytes cytotoxiques [44].

c. Pharmacocinétique :

La cyclosporine est métabolisée à plus de 99% par les cytochromes P450 3A4 et 3A5 (CYP3A4/5) dans la paroi intestinale et au niveau hépatique.

Plus de 30 métabolites différents sont formés par hydroxylation, déméthylation et cyclisation (Figure 19). Ces derniers sont désignés par A pour « cyclosporine A », puis M pour « métabolite » et finalement par un numéro indiquant l'acide aminé sur lequel se produit la modification.

L'utilisation de deux numéros indique une transformation similaire à deux emplacements.

Lorsque ni un N (qui désigne une N-déméthylation) ou un c (qui désigne une cyclisation) n'est indiqué, il s'agit d'une hydroxylation [45].

Les métabolites principaux rencontrés dans le sang sont l'AM1, AM4N et AM9 qui comptent respectivement pour 70%, 21% et 7.5% de l'aire sous la courbe des concentrations sanguines (AUC) en cyclosporine [46]. Aux taux résiduels, des concentrations en hydroxy-cyclosporine supérieures à celles en molécule mère ont été observées [47].

Certains métabolites sont actifs, le principal est l'AM1 avec une activité immunosuppressive correspondant à 10-20% de celle de la cyclosporine, suivi de l'AM9 et de l'AM4N [45,48].

Il a été rapporté que des concentrations d'AM1 et d'AM19 augmentées pouvaient être liées à l'apparition de néphrotoxicité [49].

D'après les données disponibles, il n'est pas possible de conclure si la mesure spécifique individuelle des métabolites est cliniquement significative.

Les métabolites sont excrétés à plus de 90% dans la bile et seulement 6% sont retrouvés dans l'urine [50]. Les concentrations de ciclosporine déclinent généralement de manière biphasique avec une demi-vie d'élimination terminale se situant entre 5-18 h [49].

1.2. Tacrolimus :

a. Molécule

Le tacrolimus (prograf®), également appelé FK 506 ou Fujimycine, appartient à la famille des macrolides. Il a été isolé à partir de cultures de *Streptomyces tsukubaensis* en 1984. Il possède une structure cyclique. Sa formule chimique est $C_{44}H_{69}NO_{12}$, H_2O et sa masse molaire moléculaire est de 804 daltons. C'est une molécule qui absorbe peu dans l'ultraviolet et qui n'est pas fluorescente. C'est une molécule lipophile, très soluble dans le méthanol, le chloroforme, et l'acétone et pratiquement insoluble dans l'eau et l'hexane (Figure 20) [51, 52].

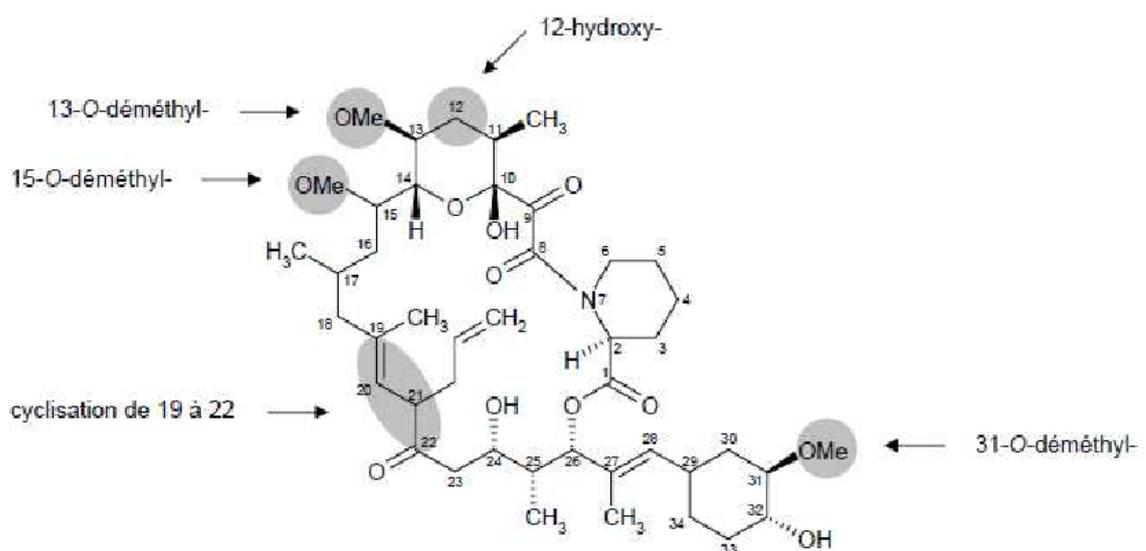


Figure 20: Formule développée du tacrolimus.

b. Mode d'action

Tout comme pour la ciclosporine, l'activité immunosuppressive du tacrolimus est due à l'inhibition de la calcineurine, protéine du cytosol des lymphocytes T, la calcineurine ne peut pas déphosphoryler le facteur nucléaire des lymphocytes T activés, la conséquence est l'inhibition de la synthèse de l'Interleukine 2 (IL-2) et par la même occasion de la prolifération des lymphocytes T [53].

Mais le tacrolimus est 100 fois plus puissant que la Ciclosporine. Son utilisation a considérablement amélioré le succès des transplantations. Toutefois, la zone thérapeutique est voisine de la zone toxique, cette molécule ralentit la filtration glomérulaire et induit une hypertension, elle est à l'origine de diabètes et de neuropathies, on a une marge de manœuvre limitée pour avoir une action efficace sans induire d'effets toxiques.

c. Pharmacocinétique :

Le tacrolimus systémique est métabolisé à plus de 99% au niveau hépatique par les CYP3A4/5. Ces isoenzymes sont également présentes au niveau de la paroi intestinale et il a été estimé qu'elles étaient responsables d'une biotransformation présystémique d'environ 50% de la dose [54].

Plus de 15 métabolites différents ont été identifiés *in vitro*, avec une activité immunosuppressive équivalente à celle de la molécule mère pour le 31-O-déméthyl-tacrolimus.

L'activité des autres métabolites était très faible ou négligeable. Dans le sang de patients transplantés rénaux ou hépatiques, les principaux métabolites retrouvés étaient le déméthyl-, hydroxy-, déméthylhydroxy-, didéméthyl- et didéméthylhydroxy-tacrolimus qui ont compté en moyenne pour 43% de la concentration résiduelle en tacrolimus [55,56].

L'élimination des métabolites se fait majoritairement par voie biliaire (> 95%), moins de 2% sont retrouvés dans l'urine.

La demi-vie d'élimination est de 12-15 h en moyenne, avec des valeurs plus élevées rencontrées dans certains cas [57].

1.3. Effets indésirables : Ciclosporine/Tacrolimus

En ce qui concerne les effets indésirables, la néphrotoxicité et l'HTA sont des complications communes aux deux inhibiteurs de la calcineurine. En revanche, si le profil lipidique est meilleur en cas d'utilisation du tacrolimus, ce dernier est associé à une augmentation du risque de troubles de la glycorégulation. Une étude randomisée a rapporté l'incidence de ces troubles [58]. Cette étude a comparé de façon prospective l'incidence de troubles de la glycorégulation observés chez des patients transplantés recevant, soit un traitement par ciclosporine, soit un traitement par tacrolimus. Après six mois, l'incidence de diabète survenant après transplantation ou d'anomalie de la glycémie à jeun a été de 26 % dans le groupe traité par ciclosporine, contre 33,6 % dans le groupe traité par tacrolimus

($p = 0,046$). De plus, l'utilisation du tacrolimus est associée à la survenue d'une alopecie réversible, en particulier chez les patients diabétiques et les femmes [59].

Le tacrolimus pourrait aussi être associé à une augmentation du risque de survenue d'une néphropathie à virus BK pouvant conduire à la perte du greffon [60].

1.4. Indication clinique des immunosuppresseurs: [61]

Le champ d'action des immunosuppresseurs concerne la transplantation d'organes solides (rein, foie, coeur, poumon, intestin, pancréas), la transplantation de moelle osseuse et certaines maladies auto-immunes incluant psoriasis, syndrome néphrotique et polyarthrite rhumatoïde. Dans la transplantation d'organes solides, la stratégie thérapeutique a pour objectif d'une part de prévenir le phénomène de rejet et d'autre part de le traiter.

Autres indication à noter :

- Affections Dermatologiques : psoriasis, dermatites atopiques.
- Rhumatologie : polyarthrite rhumatoïde.
- Néphrologie : Syndromes néphrotiques corticoresistants.
- En cas de maladie de Crohn et les maladies Inflammatoires chroniques.
- Les cancers.

1.5. Suivi thérapeutique des immunosuppresseurs :

La maîtrise du traitement immunosuppresseurs optimale est un élément essentiel dans la prévention d'un rejet après une transplantation d'organe.

Le monitoring thérapeutique de ces médicaments, qui consiste à individualiser la posologie sur la base de la concentration sanguine individuelle, a été accepté comme étant un outil indispensable à la prise en charge des patients transplantés et a contribué à l'augmentation de la durée de vie observée ces dernières années chez ces patients.

La corrélation entre les concentrations sanguines et l'effet thérapeutique et toxique, ainsi que l'absence de mesure clinique simple des effets recherchés, sont des critères importants pour avoir un monitoring thérapeutique.

La ciclosporine et le tacrolimus font l'objet d'une recommandation de suivi thérapeutique régulier, pour les raisons suivantes :

- Leur marge thérapeutique est étroite, c'est-à-dire qu'ils ne déploient leur effet pharmacologique désiré avec une tolérance acceptable qu'à l'intérieur d'un faible domaine de concentrations sanguines. Les conséquences d'un sous-dosage peuvent être désastreuses (rejet de greffe, décès), il en est de même en cas de surdosage avec l'apparition d'une toxicité médicamenteuse importante.
- Leur pharmacocinétique présente une grande variabilité intra- et inter-individuelle, en raison notamment d'une biodisponibilité sujette à une large fluctuation (il n'existe pas de corrélation entre la dose et les concentrations sanguines) et de la métabolisation par le CYP3A4, cible de nombreuses interactions médicamenteuses.

Le dosage des immunosuppresseurs est réalisé dans le sang complet (mise à part pour le mycophénolate mofétil).

Les raisons de dosage de la ciclosporine et le tacrolimus dans le sang total que le plasma sont les suivantes [62, 63, 64] :

- ✚ La distribution est importante dans les érythrocytes, leurs concentrations peuvent donc être mesurées plus aisément dans le sang complet que dans le plasma.
- ✚ La distribution érythrocytaire dépend de la température et de la concentration en immunosuppresseurs. Des erreurs de reproductibilité ont en effet été observées lorsque le dosage était effectué à partir du plasma. Ces erreurs ont pu être limitées par une standardisation du processus de séparation des deux matrices (centrifugation) à l'aide d'un équilibrage de l'échantillon à une température déterminée pendant au moins 1 heure. Cette pratique n'est cependant plus utilisée en routine.
- ✚ Les concentrations plasmatiques peuvent être influencées par la concentration en lipoprotéines ainsi que par l'hématocrite.

a. La ciclosporine :

Le suivi thérapeutique de la ciclosporine a été introduit dans la pratique clinique depuis plus de 20 ans. La valeur la plus couramment utilisée est la concentration sanguine résiduelle (C0), mesurée juste avant l'administration de la dose suivante (Tableau V).

Cependant, il est actuellement établi que la corrélation entre C0 et l'exposition totale au médicament n'est pas optimale et que la valeur prédictive de ce paramètre dans la survenue d'un rejet aigu et de néphrotoxicité est limitée [65].

Tableau V: Marges thérapeutiques de la ciclosporine basées sur C0 [66].

Type de Transplantation	Fonction rénale	Période post transplantation	Valeurs cibles de C0 [ng/ml]
Rénale	Normale	Initiale	100-250
		Dès 3 mois	100-150
	Diminuée		100-125
Hépatique, cardiaque, pulmonaire, moelle osseuse		Initiale	150-250
		Dès 3 mois ou 1 an	100-150

La mesure de l'exposition totale nécessite cependant de nombreux prélèvements, ce qui est coûteux et difficilement réalisable en pratique. Cependant il a été montré que l'AUC₀₋₁₂ présentait une meilleure corrélation que C₀ avec la survie du greffon [67].

Le suivi thérapeutique basé sur l'AUC₀₋₁₂ peut être simplifié en utilisant des stratégies d'échantillonnages limités et en procédant à une estimation de ce paramètre selon l'un des nombreux algorithmes développés, comme par exemple une mesure à 2 h (C₂) et à 6 h (C₆) après l'administration pour estimer l'absorption et l'élimination [68].

Par ailleurs, il a été mis en évidence que la plus grande variabilité pharmacocinétique se produisait dans les 4h après la prise de la ciclosporine microémulsion et que l'utilisation de l'AUC de la phase d'absorption (AUC₀₋₄) permettait d'obtenir une bonne prédiction du devenir clinique précoce.

Des valeurs d'AUC₀₋₄ plus faibles ont été observées chez des patients ayant présenté un épisode de rejet aigu par rapport à ceux n'ayant pas rencontré cette complication, alors que les concentrations résiduelles étaient identiques dans les deux groupes. Il a également été observé que le plus grand effet pharmacodynamique se produisait dans les 2 h après l'administration du médicament, d'où l'importance de la vérification des taux à ce moment là [69, 65].

D'autre part, il a été montré que la détermination de C₂ uniquement donnait une bonne estimation de l'AUC₀₋₄ [70]. Une incidence de rejets aigus plus faible a été observée chez des patients dont les doses étaient adaptées en fonction de C₂, par rapport au groupe contrôle recevant des doses permettant d'atteindre des valeurs cibles basées sur C₀, avec une tolérance identique dans les 2 groupes. Il est actuellement admis que le suivi thérapeutique de la ciclosporine basé sur la mesure de C₂ représenterait un indice plus sensible que C₀ dans la prédiction de la survenue d'un épisode de rejet aigu [71].

Le tableau VI représente les marges thérapeutiques de la ciclosporine basées sur C₂.

Tableau VI: Marges thérapeutiques de la ciclosporine basées sur C2 [70].

Type de Transplantation	Période post transplantation [mois]	Valeurs cibles de C2 [ng/ml]
Hépatique	0-3	1000
	3-6	800
	>6	600
Rénale	1	1700
	2	1500
	3	1300
	4-6	1100
	7-12	900
	>12	800

Il est recommandé de procéder à un dosage sanguin 1-2 jours après la transplantation, puis 2-3 fois par semaine pendant les 3-6 premiers mois jusqu'à stabilisation du patient. La mesure des concentrations sanguines peut ensuite être espacée de plusieurs mois, en l'absence de modification de la posologie, des traitements concomitants ou de l'état clinique du patient [72].

Dans notre étude la valeur mesurée chez tout nos patients est la concentration sanguine résiduelle (C0). Cette mesure rejoint les recommandations initiales qui préconisaient de suivre la concentration résiduelle (C0) de ciclosporine. Au début des années 80, plusieurs études ont montré l'intérêt de C0 [73, 74, 75,76]. Au cours de ces travaux, il apparaissait que les patients pour qui les valeurs de C0 étaient faibles (< 200 ng/ml), étaient les plus sujets à un rejet aigu de greffe. A contrario, les patients chez qui les valeurs de C0 étaient élevées (> 300-400 ng/ml), présentaient des risques accrus de néphrotoxicité liée à la ciclosporine.

Ainsi, la communauté des transplantateurs adopta rapidement le concept de suivi thérapeutique sur la base du C0 et des « fourchettes thérapeutiques » furent définies.

Elle est facilement utilisable en routine et fortement ancrée dans les habitudes des cliniciens, la mesure de C0 reste un index largement utilisé pour l'adaptation de posologie des immunosuppresseurs chez les transplantés au Maroc [80].

b. Tacrolimus :

Une bonne corrélation a été mise en évidence entre l'exposition totale en tacrolimus et la concentration résiduelle. Cette valeur est devenue le standard dans l'optimisation des thérapies (Tableau VII). Cependant, d'autres études ont observé des corrélations très variables entre C0 et l'AUC et il semblerait qu'une mesure des concentrations à C2 ou C4 soit utile [77]. Des investigations complémentaires sont souhaitées dans ce domaine afin d'améliorer la qualité des adaptations posologiques [70].

Tableau VII : Marges thérapeutiques du tacrolimus [70].

Type de C0 Transplantation	Période post transplantation [mois]	Valeurs cibles de [ng/ml]
Hépatique	1-12	5-20
Rénale	1-3	7-20
	4-12	5-15

L'étude réalisée par Alakhali et al. [78], en Saudi Arabia, sur une période de 6 mois, a trouvé que le dosage pour suivi thérapeutique pharmacologique a été fait chez 69 (46%) patients qui avaient reçu de la cyclosporine contre 81 (54%) qui avaient reçu du tacrolimus.

L'étude multicentrique faite par Krämer et al. [79] qui a concerné 50 centres de transplantation rénale dans 7 pays européens, est qui a durée 2 ans, a montré que le dosage de la cyclosporine et du tacrolimus pour suivi thérapeutique pharmacologique a été fait chez 271 cas pour la cyclosporine et 286 cas pour le tacrolimus.

Dans notre série, Le tacrolimus et la cyclosporine ont représenté la majorité des demandes de dosage pour STP. Le tacrolimus a été demandé chez 221 patients soit 40,7% des cas et la cyclosporine chez 189 soit 34,8%.

2. Méthotrexate :

2.1. Mode d'action:

Le MTX est un analogue de l'acide folique qui inhibe de façon non spécifique la dihydrofolate réductase (DHFR) et la thymidylate synthétase (TS) (figure 21 et 22).

Cette inhibition empêche la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique et perturbe la synthèse des bases puriques (adénine et guanine) et d'une base pyrimidique, la thymidine, qui sont des constituants de l'ADN et de l'ARN cellulaire.

Le MTX inhibe aussi directement certaines enzymes qui interviennent dans la synthèse de novo des purines [80].

À faible concentration, le MTX agit principalement sur les cellules en phase S (réplication de l'ADN). Quand la dose administrée est plus importante (à partir de 30 mg/m²), il touche aussi les cellules en phase G. Le MTX possède également une activité anti-inflammatoire et immunosuppressive.

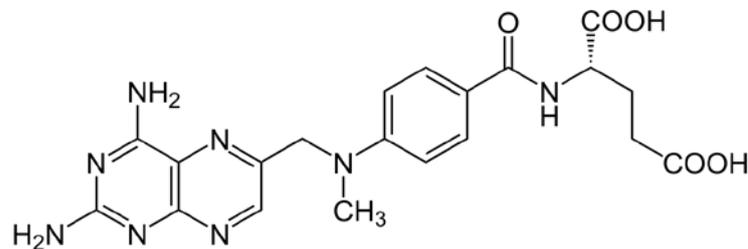


Figure 21 :Formule chimique du Méthotrexate.

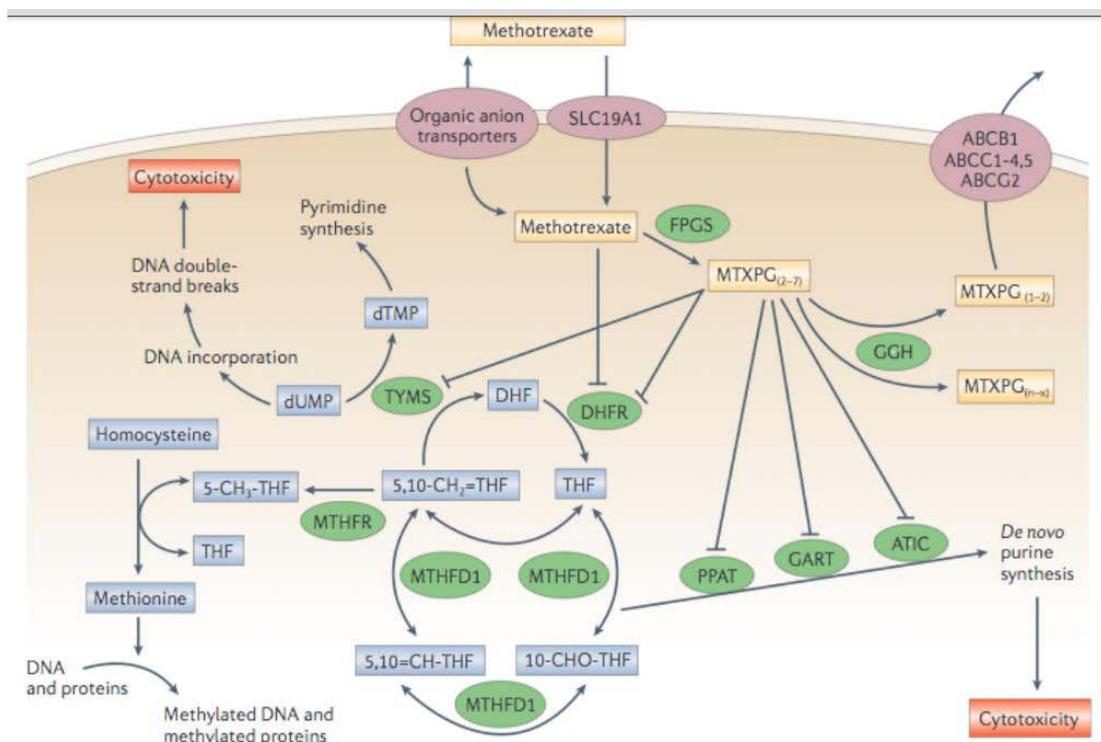


Figure 22 : mode d'action du Méthotrexate.

2.2. Propriétés pharmacocinétiques:

Quand il est administré en IV, IM, SC, le pic sérique est atteint en trente minutes.

Quelle que soit la voie d'administration, le passage de méthotrexate dans le sang et les tissus est très rapide. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de deux heures, avec une fixation protéique de l'ordre de 50 %.

Une certaine quantité pénètre dans les cellules: cette pénétration s'effectuerait selon un processus actif. Intracellulaire, le métabolisme a lieu principalement dans les cellules néoplasiques et dans les hépatocytes. Le Méthotrexate est transformé en dérivés polyglutaminés.

Le Méthotrexate, administré à hautes et moyennes doses, traverse la barrière hémato-méningée. L'élimination est principalement rénale.

Quand il est donné en une prise par jour, entre 55 et 88 % sont éliminés dans les urines en 24 heures, 60 à 80 % sous forme inchangée et 1 à 10 % sous forme métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate. Le reste est éliminé par la bile et les fèces.

Quand il est administré plusieurs fois par jour, les concentrations sériques sont plus longtemps conservées et ainsi l'élimination rénale est moins importante sur 24 heures.

Les hépatocytes semblent retenir une certaine quantité de méthotrexate, même après une seule administration [81].

2.3. Indications : [82]

a. Maladies néoplasiques

- Choriocarcinome: méthotrexate en chimiothérapie unique ou en association avec d'autres médicaments.
- Lymphome non hodgkinien au stade intermédiaire ou avancé,
- Cancer du sein, comme partie intégrante du protocole thérapeutique CMF (cyclophosphamide, méthotrexate et fluoro-uracile).
- Leucémie lymphoblastique aiguë, comme traitement d'entretien.
- Cancer de la tête et du cou, en association avec d'autres chimiothérapies.

- Cancer de l'estomac, comme chimiothérapie palliative d'association.
- Métastases d'origine inconnue, comme chimiothérapie palliative d'association.
- Cancer de la vessie (avancé).
- Lymphome de Burkitt.
- Lymphome parvenu à un stade avancé chez l'enfant.
- Mycosis fongicoïde avancé.

b. Autres indications :

- psoriasis ou rhumatisme psoriasique invalidants graves,
- polyarthrite rhumatoïde invalidante grave,
- arthrite séronégative invalidante grave.

2.4. Complications: [83]

a. Insuffisance rénale aiguë

Même si toutes les précautions d'usage sont respectées, l'insuffisance rénale aiguë (IRA) par nécrose tubulaire aiguë reste une complication rare (2 à 4 % des cas) mais redoutable du MTX à forte dose.

Le dépistage précoce de l'IRA est essentiel et nécessite une stricte surveillance de la fonction rénale les jours suivant la perfusion du MTX.

Le MTX étant essentiellement éliminé par voie rénale, l'IRA retarde son excrétion, accroît la méthotrexatémie, peut rendre inefficace le sauvetage et induire une toxicité générale du MTX.

b. Toxicité neurologique

Le MTX interfère avec des réactions de transméthylation qui sont cruciales pour la formation de myéline notamment. Des complications neurologiques en découlent, soit aiguës, immédiatement après le traitement, soit différées, à l'origine d'une détérioration neurologique et cognitive progressive.

c. Toxicité hématologique

Il s'agit d'une thrombopénie puis d'une leuconéutropénie à progression rapide.

Des hémogrammes réguliers permettent de poser l'indication d'éventuelles transfusions.

d. Toxicité muqueuse

Des ulcérations superficielles souvent très douloureuses peuvent toucher tout le tractus digestif. Le traitement symptomatique des mucites comporte des antalgiques (morphiniques), des bains de bouche.

e. Toxicité pulmonaire

Des pneumopathies immunoallergiques pouvant évoluer vers la fibrose pulmonaire peuvent être observées et nécessiter une corticothérapie.

f. Toxicité hépatique

L'apparition d'une cytolyse hépatique est fréquemment observée. Elle est transitoire et réversible en une à deux semaines ; elle n'empêche pas la poursuite ultérieure du MTX.

g. Effets digestifs:

Des nausées ; des vomissements ; des diarrhées ; des douleurs au ventre ; une perte de l'appétit ; des plaies dans la bouche.

h. Effets sur la peau :

Des éruptions sur la peau ; une rougeur des extrémités (bras ; jambes) des ulcérations de la peau et des muqueuses ; une chute des cheveux ; réaction de la peau avec apparition des bulles.

i. Autres effets gênants :

Une fatigue ; une sensation de malaise ; une toux ; des troubles de la respiration ; des troubles de la vue ; une tension artérielle basse ; une fièvre ; une impuissance ; des troubles des règles ; une disparition des spermatozoïdes dans le sperme.

2.5. Intérêt du suivi thérapeutique du Méthotrexate:

Le dosage plasmatique du MTX fait partie intégrante du suivi des patients traités par MTX-HD. L'objectif est de déceler précocement les patients chez qui l'élimination du médicament est retardée et qui présentent de ce fait un risque accru de toxicité.

Chez l'adulte, il débute, selon les protocoles utilisés, 24 à 36 heures après le début de la perfusion IV. Des dosages sont réalisés à 24 heures d'intervalle jusqu'à atteindre une concentration plasmatique inférieure 0,05 $\mu\text{mol/L}$ [84].

Le dosage de MTX plasmatique a une double fonction. Il permet, d'une part, de connaître les concentrations présentes dans le compartiment sanguin et d'apprécier la cinétique d'élimination du MTX et, d'autre part, d'ajuster la posologie d'acide folinique à administrer [85].

Un suivi thérapeutique pharmacologique est recommandé à h24, h48 et h72 après le début de la perfusion, compte tenu de l'augmentation importante de la toxicité pour des concentrations résiduelles > 5 à $10 \mu\text{mol/L}$ à h24, $> 1 \mu\text{mol/L}$ à h48 et $> 0,1 \mu\text{mol/L}$ à h72. Ce suivi possède donc un impact important sur les décisions thérapeutiques et permet également d'ajuster la posologie d'acide folinique à administrer au patient [86].

Dans la revue de la littérature [87], la majorité des études ont assuré le STP du méthotrexate à des moments spécifiques H24, H48, H72 et toutes les 24 heures si nécessaire, c'est-à-dire jusqu'à ce que la concentration sérique soit inférieure à $0,2 \mu\text{M}$, dont le but de déceler un retard d'élimination et démarrer le sauvetage à l'acide folique.

En Tunisie, une étude réalisée par Jebabli et al. [88] sur une période de 7 ans, allant de janvier 2005 à janvier 2012, a montré que la plupart des dosages (soit 882) étaient à l'heure H48.

Dans notre étude 37 demandes de dosage de méthotrexate dont 62,2% ont été faites à H72.

3. Vancomycine :

3.1. Propriétés physicochimiques:

La vancomycine est un antibiotique produit par une bactérie du genre Streptomyces, qui appartient à la famille des glycopeptides. Sa structure chimique se compose d'un heptapeptide linéaire contenant 5 cycles aromatiques, un disaccharide (glucose et vancosamine) et des acides aminés résiduels (figure 23) [89].

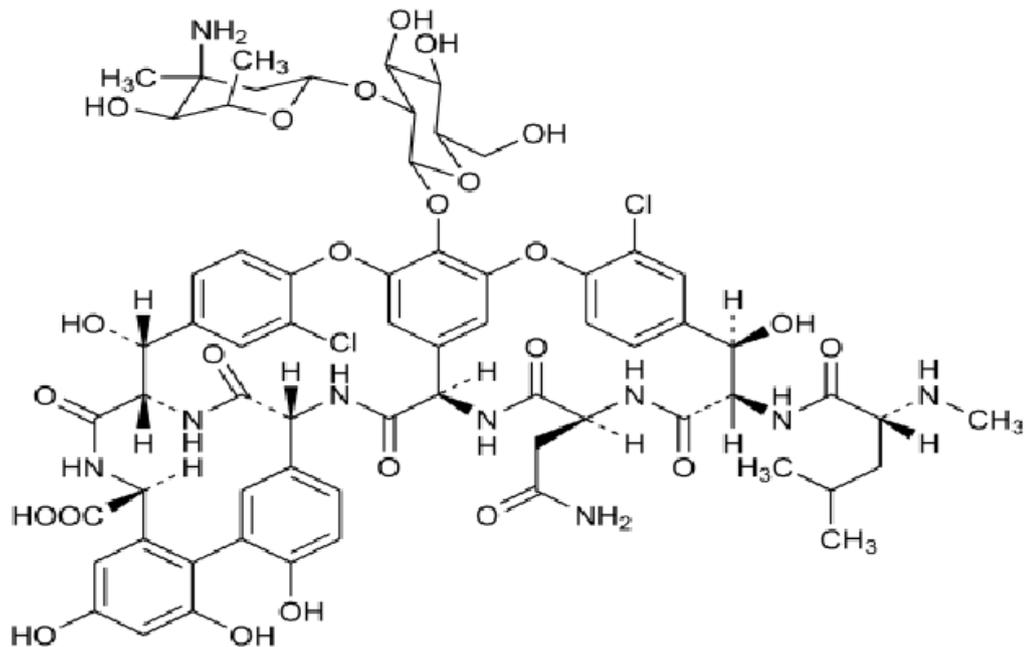


Figure 23: Structure chimique de la vancomycine

La cible de la vancomycine est la même que celle des bêta-lactamines, c'est-à-dire la synthèse de la paroi bactérienne, toutefois le mécanisme d'action est différent: la vancomycine se fixe par des liaisons hydrogène au D-alanyl-D-alanine terminal du peptide précurseur du peptidoglycan, ce qui empêche la synthèse de ce dernier [90].

De par son mode d'action, la vancomycine n'a donc un effet bactéricide que sur les bactéries en phase de multiplication. Elle augmente également la perméabilité de la membrane cellulaire et inhibe la synthèse de l'acide ribonucléique [90, 91].

3.2. Propriétés pharmacocinétiques:

La vancomycine n'est pas absorbée par voie orale. La distribution de la vancomycine s'effectue principalement dans le liquide extracellulaire et dans les tissus. La pénétration dans le liquide céphalo-rachidien est faible; elle augmente en cas d'inflammation méningée. La demi-vie de la vancomycine est de 6 à 10 heures pour les nouveau-nés (la demi-vie chez l'adulte est de 5 à 11 heures). La vancomycine n'est pas métabolisée, celle-ci est principalement éliminée par voie rénale sous forme inchangée [92].

L'effet antibactérien de la vancomycine est corrélé au rapport AUC_{24h}/CMI.

Comme la détermination de l'AUC est fastidieuse par le nombre de prélèvements nécessaires, c'est la C_{min} qui est utilisée en pratique comme indicateur d'efficacité, puisqu'elle reflète le temps d'exposition suffisante au médicament (efficacité temps-dépendante).

Ainsi, une fois la concentration minimale inhibitrice atteinte, une augmentation de la concentration est inutile car elle n'augmente pas l'efficacité.

3.3. Indications:

L'activité antimicrobienne de la vancomycine se manifeste sur les bactéries à Gram positif principalement, aérobies et anaérobies. La plupart des souches bactériennes suivantes sont sensibles à la vancomycine: les staphylocoques à coagulase négative et les staphylocoques dorés, y compris les souches résistantes à la méthicilline, les streptocoques du groupe A et B (ainsi que les souches multirésistantes de pneumocoques), les entérocoques, Clostridium difficile, les diphtéroïdes, Listeria monocytogenes et Bacillus cereus. La vancomycine s'utilise dans les traitements d'infections dues à des souches multirésistantes ou éventuellement d'infections sévères chez des sujets allergiques aux bêtalactamines [91]. Elle est efficace pour le traitement des endocardites à staphylocoques ainsi que d'autres infections provoquées par des staphylocoques, en cas de septicémie, d'infections des os et des voies respiratoires inférieures entre autres.

La vancomycine est également active en monothérapie ou associée à un aminoglycoside dans les endocardites provoquées par S. viridans ou S. bovis. Dans les endocardites entérococciques (E. faecalis) la vancomycine n'est active qu'en association avec un aminoglycoside [89].

3.4. Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents sont une phlébite au site d'injection, une hypotension, des réactions anaphylactoïdes et des érythèmes dans le cas d'une administration trop rapide de la vancomycine. L'ototoxicité et la néphrotoxicité sont très rarement observées avec la vancomycine, également chez les nouveau-nés, mais le risque augmente en cas d'insuffisance rénale, d'administration de doses élevées ou de combinaison avec un aminoglycoside [91].

3.5. STP de la vancomycine :

Le STP de la vancomycine est recommandé pour éviter une toxicité ou un sous-dosage : une concentration faible de vancomycine peut entraîner un traitement moins efficace et une augmentation de la résistance bactérienne, alors qu'une concentration élevée peut être associée à une néphrotoxicité et une ototoxicité. Afin d'optimiser le traitement par la vancomycine, un contrôle de la concentration sérique est très souvent envisagé en néonatalogie : le dosage du taux résiduel est important pour s'assurer que la concentration thérapeutique a été atteinte. Le dosage du taux au pic n'est plus recommandé en routine [93].

Concernant la vancomycine, il a également été démontré que le monitoring des concentrations apportait des bénéfices par rapport aux coûts engendrés. Le STP diminue la toxicité rénale et le rapport coût-efficacité est favorable chez les patients dans les unités d'oncologie, de soins intensifs et ceux qui ont un co-traitement avec d'autres molécules néphrotoxiques. Pour ces patients à risques, le STP est alors recommandé [94].

Dans notre série, on a réalisé 59 dosages de la vancomycine, soit 10,9% de l'ensemble des demandes de dosage, dont 32 demandes provenaient du service de réanimation pédiatrique. En comparant nos résultats avec l'étude de Ghedira et al. [95] qui a reçu un total de 130 prescriptions pendant les quatre mois de l'étude, Les prescriptions provenaient de presque tous les services cliniques du CHU Sahloul.

Les demandes de dosage observées dans notre étude sont reliées en grande partie à la population pédiatrique qui figure parmi les indications du suivi thérapeutique éditées en 2009 par L'Infectious Diseases Society of America, l'American Society of Health-System Pharmacists et la Society of Infectious Diseases Pharmacists [96] qui recommandent le monitoring de la vancomycine chez la population pédiatrique dont la pharmacocinétique est différente de celle de l'adulte.

4. Gentamicine :

4.1. Propriétés physicochimiques : [97]

La gentamicine est un antibiotique faisant partie de la famille des aminoglycosides (ou aminosides) qui comprend entre autres la streptomycine, l'amikacine, la nétilmicine et la

tobramycine. Elle est cependant l'aminoglycoside le plus utilisé. La gentamicine est produite par une espèce de bactérie du genre *Micromonospora*. La structure chimique de la gentamicine est composée d'un cycle à 6 chaînons, le 2-désoxystreptamine (un aminocyclitol) en position centrale, relié par des ponts glycosidiques à deux hexoses (figure 24). C'est une molécule plutôt hydrophile.

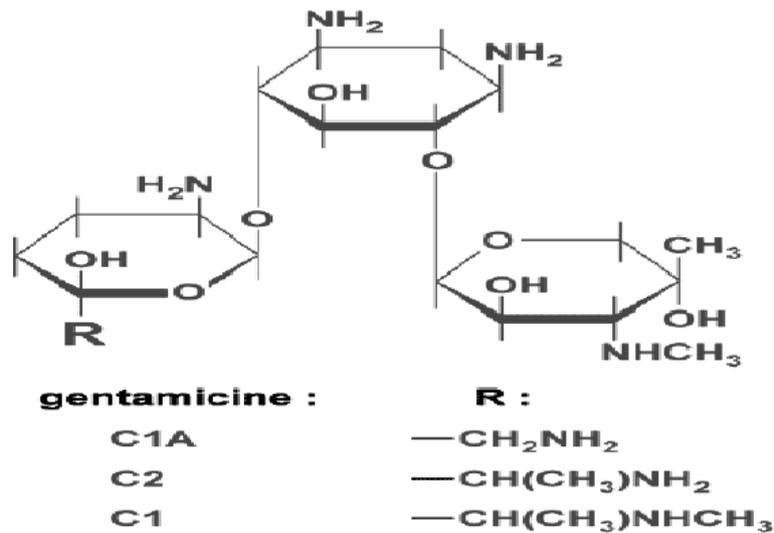


Figure 24 : Structure chimique de la gentamicine

L'activité antibactérienne de la gentamicine se traduit par une inhibition de la synthèse des protéines. Afin d'atteindre sa cible principale qui est la sous-unité 30S du ribosome,

la gentamicine doit traverser la membrane externe puis la membrane cytoplasmique des bactéries. Dans le cas d'une bactérie à Gram positif, la pénétration s'effectue à travers les interstices du peptidoglycane. Dans une bactérie à Gram négatif, la gentamicine utilise les purines de la membrane externe pour pénétrer dans la cellule. Une fois que la gentamicine a atteint la membrane cytoplasmique, elle s'y fixe, puis est transportée activement jusqu'au ribosome, qui est alors déformé de manière irréversible et incapable d'initialiser la synthèse protéique. Cette dernière étape de transport demande un apport d'énergie et d'oxygène ; par conséquent la gentamicine est inefficace contre les bactéries anaérobies ou dans des conditions anaérobiques. La gentamicine est efficace principalement dans les traitements contre les bactéries aérobies à Gram négatif.

Elle possède un large spectre d'activité antibactérienne, les germes suivants sont usuellement sensibles: Escherichia coli, les bactéries du genre Proteus et Providencia, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Enterobacter et Serratia, Citrobacter, Staphylococcus (coagulase négative et positive), Neisseria gonorrhoeae, les salmonelles et les shigelles.

La gentamicine est utilisée dans le traitement d'infections très diverses (reins, organes génitaux, voies respiratoires, tractus gastro-intestinal...) causées par les germes sensibles à l'antibiotique.

4.2. Propriétés Pharmacocinétique:

La structure polychargée de la gentamicine limite sa distribution dans le liquide extracellulaire dans un premier temps, puis la distribution se fait dans la plupart des tissus. La gentamicine ne traverse pas les membranes cellulaires, à l'exception des cellules du rein, où elle s'accumule dans le cortex, et de l'oreille interne. La demi-vie de la gentamicine est de 1.5 à 3 heures chez l'adulte ayant une fonction rénale normale.

La gentamicine n'est pratiquement pas métabolisée par l'organisme humain et est éliminée sous forme inchangée par filtration glomérulaire [98].

Les aminoglycosides sont plus efficaces si la dose journalière est donnée en une seule administration, l'efficacité étant corrélée avec la concentration au pic, la toxicité est de cette façon également réduite car la capture des aminoglycosides par le tissu rénal et cochléaire est saturable et dépend de la concentration minimale.

A cause de sa faible lipophilie, l'absorption intestinale de la gentamicine est limitée ainsi que la pénétration dans le liquide céphalorachidien. Pour une utilisation systémique, une administration parentérale (intraveineuse ou intramusculaire) est nécessaire [99].

4.3. Effet microbiologique :

Les aminoglycosides traversent la membrane externe par des canaux aqueux et sont transportés activement à travers la membrane cytoplasmique jusqu'au cytosol.

Comme le transport nécessite de l'oxygène, les aminoglycosides ne sont pas actifs sur les bactéries anaérobies ou dans des conditions anaérobiques.

Ils sont bactéricides par perturbation de la synthèse des protéines et agissent sur les bactéries dans la phase active et dormante.

Les aminoglycosides sont indiqués principalement pour le traitement des infections par des bactéries à gram négatif, comme *E. coli*, *Proteus sp*, *Entérobacter sp*, *Klebsiella sp*, *Acinetobacter sp*, *Pseudomonas sp*, *Serratia sp*, *Providencia sp*. et *Haemophilus influenzae*.

L'utilité contre les grams positifs est très restreinte ; *Streptococcus pneumoniae* et *pyogenes* sont souvent résistants, mais le synergisme entre les aminoglycosides et les bêta-lactames peut être bénéfique en cas de traitement d'infections à entérocoques ou d'infections à un streptocoque sensible.

En traitement synergique, la gentamicine et la tobramycine sont actives contre *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermis*. A l'exception des infections urinaires, les aminoglycosides ne sont pas suffisamment actifs en monothérapie et toujours utilisés en combinaison avec un autre antibiotique.

Il est postulé que l'effet synergique entre les aminoglycosides et les bêta-lactames ou la vancomycine est lié à l'augmentation de la porosité de la paroi bactérienne qui permet le passage des aminoglycosides à l'intérieur de la cellule [98].

4.4. Effets indésirables: [98]

Les effets indésirables les plus fréquents des aminoglycosides sont une toxicité pour l'oreille interne souvent irréversible et une toxicité rénale de degré variable et généralement réversible. Plus rarement, des toxicités neuromusculaires ont également été observées. Certains facteurs individuels peuvent faire varier ces risques de toxicité, comme la préexistence d'une maladie, la sévérité de la maladie, l'administration concomitante d'autres molécules néphrotoxiques et la prédisposition génétique. Une prise prolongée d'aminoglycosides a également été associée à un risque de toxicité indépendant de ces facteurs. Le risque de néphrotoxicité est accru chez les insuffisants rénaux recevant des doses élevées de gentamicine ou suivant un traitement relativement long. Au niveau vestibulaire et auditif, les effets toxiques

s'observent surtout chez les insuffisants rénaux, ou chez les patients qui ont une fonction rénale normale mais qui reçoivent des doses élevées de gentamicine ou dont le traitement dépasse la durée recommandée. L'utilisation de la gentamicine avec d'autres médicaments potentiellement toxiques pour le rein (comme la vancomycine, l'amphotéricine B, les diurétiques) augmente le risque néphrotoxique du traitement.

4.5. Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine : [98]

Le but du STP de la gentamicine est d'éviter une toxicité et d'augmenter la probabilité d'une efficacité thérapeutique en évitant un sous-dosage. Afin d'améliorer l'efficacité de la gentamicine et d'éviter les effets indésirables, un monitoring thérapeutique est recommandé.

Le TDM permet de connaître la concentration sérique de gentamicine et de faire des ajustements de posologie si nécessaire. La gentamicine ayant une efficacité dépendante de la concentration maximale atteinte, il est nécessaire d'obtenir un taux sérique au pic suffisamment élevé.

5. L'acide valproïque (ACV):

5.1 Propriétés physicochimique:

Formule brute : (C₈H₁₆O₂).

Nomenclature : acide 2-propylpentanoïque

C'est la structure d'un acide gras ramifié, l'acide dipropylactique dont les propriétés antiépileptiques ont été découvertes fortuitement, cette molécule étant utilisée sous forme de sel le valproate de sodium (figure 25).

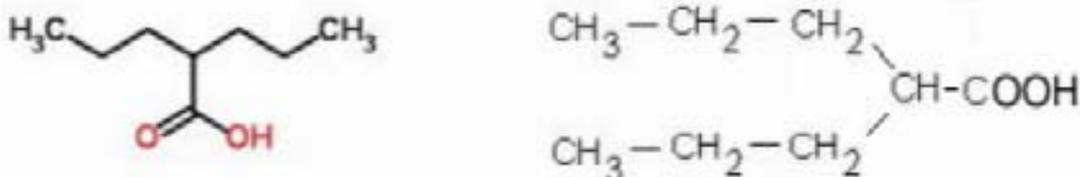


Figure 25 : schéma de la structure chimique de l'acide valproïque.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques: [100]

L'Acide valproïque exerce ses effets pharmacologiques essentiellement au niveau du système nerveux central par 2 mécanismes: Tout d'abord un effet pharmacologique direct, lié aux concentrations en valproate du plasma et du cerveau.

2eme mécanisme fait intervenir l'acide Gamma amino-butérique (GABA): la crise d'épilepsie, au plan neurochimique, se traduit par excès de neurotransmetteurs excitateurs provoquant une dépolarisation prolongée et extensive d'un groupe de neurones, et par une diminution des neurotransmetteurs inhibiteurs (GABA et Glycine).

L'ACV et certains de ses métabolites majorent l'effet inhibiteur du GABA par inhibition des enzymes de dégradation, en particulier la GABA-transaminase.

a. Absorption et Biodisponibilité:

Après administration par voie orale, 100% de la dose ingérée de valproate de sodium est absorbée par le tube digestif et atteint la circulation générale.

b. Distribution:

L'acide valproïque est rapidement distribué dans les tissus bien irrigués: foie, rein, placenta. Il s'agit d'une molécule acide fortement liée aux protéines plasmatiques (80 à 90%). La liaison est diminuée dans l'insuffisance rénale, ce qui augmente les effets de la molécule, puisque la forme active est la forme libre non liée aux protéines. Ce phénomène se retrouve en cas d'ictère ou d'association avec des médicaments fortement liés.

Le volume de distribution: est de 0,1 à 0,4 L/kg dans le sang du malade.

La demi-vie : elle est très variable d'un individu à l'autre (8 à 15 heures), parfois allongée chez le jeune enfant (18 à 20 heures), soit un état stable atteint après 3 à 4 jours de traitement. Elle diminue au cours du temps: plus le traitement est prolongé, plus la demi-vie diminue.

c. Métabolisation:

Le métabolisme est à 90% hépatique, notamment en composés actifs.

d. Elimination:

Elle est essentiellement rénale (80%), mais on ne retrouve que très peu de forme inchangée dans les urines

5.3 Effets indésirables:

Les effets indésirables les plus fréquents sont d'ordre digestif (nausées, dyspepsie, diarrhées, vomissements), ou se traduisent par une somnolence, des tremblements ou un gain de poids et sont concentration-dépendants.

Les plus graves sont représentés par un risque d'hépatotoxicité, de pancréatite ou d'encéphalopathie.

Le valproate est tératogène et son utilisation est déconseillée tout au long de la grossesse, voire chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace.

En cas de grossesse envisagée, il est préférable de changer d'antiépileptique et en l'absence d'alternative d'utiliser le valproate à la plus petite posologie efficace.

5.4 Suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide valproïque : [101]

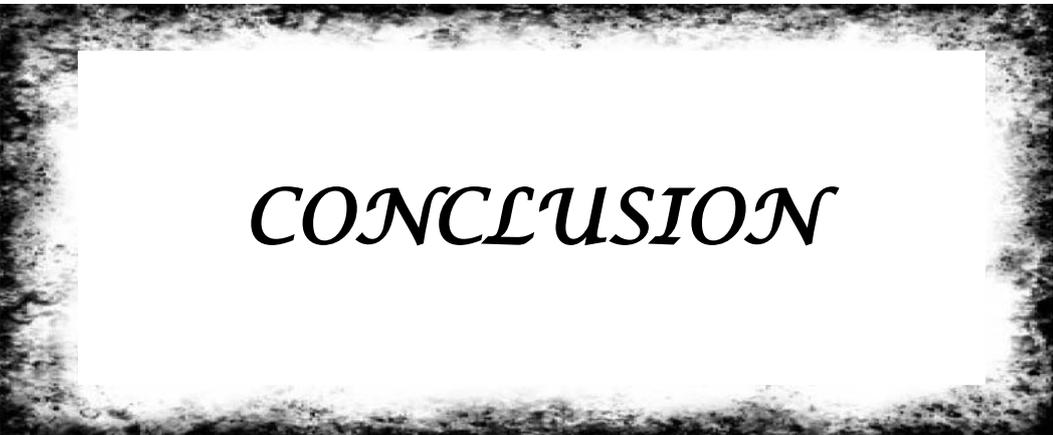
Le dosage de l'acide valproïque peut être nécessaire car le rapport posologie/ concentration plasmatique à l'équilibre varie selon la dose de l'individu. Le dosage est indiqué: en cas de non efficacité du traitement. En cas d'association de plusieurs antiépileptiques : l'effet inducteur de la carbamazépine, du phénobarbital, de la Phénytoïne, de la primidone entraîne une diminution de la concentration plasmatique en valproate de sodium. En cas d'association avec des médicaments non antiépileptiques, pouvant modifier le métabolisme de l'acide valproïque. (Ex: les antidépresseurs diminuent le seuil épiléptogène). En cas d'insuffisance hépatique car l'acide valproïque est fortement métabolisé par le foie. En cas de modification de la liaison de l'acide valproïque aux protéines.

la fraction libre active est alors augmentée par:

- Baisse de l'albumine
- compétition avec la bilirubine en cas d'ictère

- Insuffisance rénale (diminution de la liaison aux protéines).
- Compétition avec d'autres médicaments fortement liés aux protéines (phénytoïne, carbamazépine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, salicylés).
- L'état du sujet: chez le sujet âgé, la fraction libre circulante est augmentée, pendant la grossesse, la fraction augmente aussi.

En cas d'apparition de signes de surdosage (ataxie, nystagmus, somnolence, confusion, vertiges, troubles visuels). Les dosages plasmatiques permettent une meilleure adaptation de la posologie et sont nécessaires compte-tenu de la complexité et de la variabilité inter et intra-individuelle de la pharmacocinétique du valproate de sodium, même s'il est l'antiépileptique le plus facile à utiliser.



CONCLUSION

Au terme de ce travail qui a analysé rétrospectivement l'expérience du service de Pharmaco-Toxicologie du Centre Hospitalier Universitaire de Marrakech en matière de suivi thérapeutique pharmacologique depuis son début d'activité en janvier 2017 à janvier 2018 et à travers l'étude des 543 demandes de dosage, nous pensons avoir contribué au bilan d'activité de l'unité.

Comme nous l'avons précédemment expliqué, nous avons répertoriés à travers cette étude les molécules dosées pour suivi thérapeutique pharmacologique, les indications du suivi, les méthodes de dosage, et nous avons discuté ces données et les ont comparés aux séries de la littérature internationale, tout en complétant notre travail par un rappel théorique sur la pharmacocinétiques, les indications et le suivi thérapeutiques des différentes molécules dosées au sein du service.

Certainement le dosage de ces molécules pour le suivi thérapeutique pharmacologique a de l'importance aussi bien dans la diminution de la toxicité médicamenteuse, que dans l'augmentation de l'efficacité thérapeutique. Et va permettre d'améliorer la prise en charge thérapeutique de nos malades.

Nous espérons dans un avenir très proche rendre plus performant le suivi thérapeutique des médicaments, non seulement au niveau préanalytique ou analytique, mais aussi dans une globalité intégrant d'autres approches comme la pharmacogénétique.



Fiche d'exploitation

Patient

- Nom :
- Prénom :
- Age :
- Sexe :
- Motif d'hospitalisation :
- IP :

Service demandeur :

Médicaments dont la concentration est à mesurer

Sang : tube sec sans gel séparateur, sans activateur de coagulation

Acide valproïque (spécialité pharmaceutique) : □

Amikacine (spécialité pharmaceutique) : résiduelle □ pic □

Méthotrexate (spécialité pharmaceutique) : H24 □ H48 □ H72 □ H > 72 □

Vancomycine (spécialité pharmaceutique) : résiduelle □ pic □ per. Continue □

Gentamicine (spécialité pharmaceutique) : résiduelle □ pic □

Sang total : tube EDTA

Ciclosporine (spécialité pharmaceutique) : T0 □ T2 □

Tacrolimus (spécialité pharmaceutique) : T0 □

Posologie du médicament à doser

- Voie d'administration : orale □ IV direct □ perf. Continue □
 Sous cutanée □ Intramusculaire □ autre :
- Dose en mg (matin/midi/soir) : / /
- Heure de la dernière prise (la veille) : heure de prise du traitement (ce jour) :
- Dose inchangée depuis (en jours) :

Motif de demande

Surveillance systématique Surdosage Inefficacité du traitement
Suspicion de mauvaise observance Interaction médicamenteuse
Effet indésirable: type: Autre:.....

Renseignements cliniques :

Insuffisance rénale
Insuffisance hépatique
Autre :

Médicaments associés

-
-
-



RÉSUMÉ

Résumé

Le suivi thérapeutique des médicaments est un outil essentiel dans la prise en charge des patients. Il consiste à mesurer et interpréter les concentrations des médicaments dans les fluides biologiques de manière à déterminer la dose de médicament correcte pour un patient donné.

L'objectif de notre étude est de décrire l'activité du service de Pharmacologie Toxicologie du CHU Mohammed VI de Marrakech concernant le suivi thérapeutique pharmacologique.

Notre travail est une étude rétrospective descriptive qui a porté sur les données de 544 dosages réalisés entre janvier 2017 et janvier 2018 au sein du service, l'analyse des données a été effectuée sous IBM SPSS statistics version 2016.

L'âge moyen des patients était de 21 ans et 5 mois avec un sexe ratio M/F de 1.44, la population adulte représentait 41,25% des patients.

La répartition des médicaments dosés était comme suit : Le tacrolimus (40,7%), la cyclosporine (34,8%), la vancomycine (10,9%), le méthotrexate (6,8%), l'acide valproïque (5,3%), la gentamycine (1,1%), l'amikacine (0,4%).

Le motif de demande était la surveillance systématique dans 68,5% des cas, La majorité des demandes provenaient du service de néphrologie avec 233 demandes faites essentiellement pour le tacrolimus (166 demandes), suivi par le service d'hémo-oncologie avec 163 demandes, la cyclosporine et le méthotrexate étaient les médicaments les plus demandés avec respectivement 97 et 34 demandes, et finalement la réanimation pédiatrique avec 81 demandes, la vancomycine constituait la molécule la plus demandée (32 demandes).

Ce suivi s'est basé sur le dosage du taux résiduel pour tous les médicaments sauf pour le méthotrexate qui a été mesuré à 72h après le début de la perfusion dans 62,2% des cas.

Abstract

Therapeutic drug monitoring is an essential tool in the taking care of the patients. It consists of measuring and interpreting drug concentrations in biological fluids so as to determine the correct drug dose for each patient.

The objective of our study is to describe the activity of Pharmacology & Toxicology department of the Marrakesh Mohammed VI University Hospital Center (CHU) concerning therapeutic drug monitoring.

Our work is a descriptive retrospective study which concerned the data of assays results for 544 samples, realized between January, 2017 and January, 2018 within department, statistical analysis was performed with SPSS IBM statistics version 2016.

The average age of patient was 21 years and 5 months with a sex ratio M / F of 1.44, the adult population represented 41.25% of the patients.

The distribution of the dosed drugs was as follows: tacrolimus (40.7%), cyclosporin (34.8%), vancomycin (10.9%), methotrexate (6.8%), valproic acid (5.3 %), gentamycin (1.1%), amikacin (0.4%).

The reason for the request was systemic surveillance in 68.5% of cases. The majority of requests came from the nephrology department, which consisted of 233 requests made essentially for the tacrolimus (166 requests), followed by the hematology-oncology department with 163 requests, of which the cyclosporin and methotrexate were the most solicited drugs with respectively 97 and 34 requests. Finally pediatric resuscitation department with 81 requests, of which the vancomycin was the most requested molecule (32 requests).

This monitoring was based on determination the residual concentration of all drugs except for methotrexate which was measured 72 hours after the start of infusion in 62.2% of cases.

ملخص

يهدف الضبط العلاجي للأدوية إلى تحسين العناية بالمريض من خلال التحديد الشخصي لجرعات الأدوية، خاصة منها تلك التي تتوفر على مدى علاجي ضيق. يتم ذلك بواسطة طرق تحليلية تمكن من قياس تراكيز الدواء في السوائل البيولوجية، وكذا تفسير المتغيرات التي تؤثر على تباين هذه التراكيز. تهدف هذه الدراسة إلى التعريف بأنشطة الضبط العلاجي للأدوية التي تنجز بوحدة علم الأدوية والتسممات السريرية بمستشفى محمد السادس بمراكش.

لأجل ذلك تم إجراء دراسة إحصائية وصفية استرجاعية لبيانات تراكيز 544 عينة خلال الفترة الممتدة من يناير 2017 إلى يناير 2018. تحليل البيانات تم بواسطة النظام الإحصائي (IBM SPSS 2016). بينت نتائج الدراسة أن متوسط عمر المرضى هو 21 سنة و5 أشهر، بنسبة جنس تعادل 1.44, معدل المرضى البالغين يقدر ب 41.25 % مريض.

توزعت نسب الأدوية المستخدمة في العلاجات كالتالي: التاكروليموس (40.7%)، السيكلوسبورين (34.8%)، الفانكوميسين (10.9%)، الميثوتريكست (6.8%)، حمض الفالبرويك (5.3%)، الجنتاميسين (1.1%)، والأميكاسين (0.4%).

شكلت طلبات المتابعة المنتظمة لفعالية العلاج الدوائي النسبة الأهم بمعدل 68.5 % من الحالات. وتوزعت طلبات الأقسام الاستشفائية حسب التراتبية العددية على النحو التالي : قسم أمراض الكلى (233 متابعة) شملت على الخصوص معلمة التاكروليموس (166 متابعة) ، ثم قسم أمراض الدم و السرطان (163 متابعة) (خص أغلبها معلمات السيكلوسبورين والميثوتريكست ب 97 و 34 متابعة على التوالي، وأخيرا وحدة إنعاش الأطفال (81 متابعة) حيث يعد عقار الفانكوميسين أكثر المعلمات طلبا (32 متابعة).

اعتمد الضبط العلاجي لجميع العقاقير على قياس أقل تركيز (في المصل أو الدم)، باستثناء عقار الميثوتريكست حيث تم قياس التركيز المصلي 72 ساعة بعد بدأ العلاج بالقسطرة الوريدية بالنسبة ل 62.2 % من الحالات.

الكلمات الدلالية: الأدوية / الضبط العلاجي للأدوية / أقل تركيز مصلي.



BIBLIOGRAPHIES

1. **Beumer JH.**
Without therapeutic drug monitoring, there is no personalized cancer care.
Clinical Pharmacol Ther.2013; 93:228.
2. **Marquet P.**
Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments.
Elsevier, Paris.2004; 20-31.
3. **Fernandez EL, Pare L, Ajuria I et al.**
State of the art in therapeutic drug monitoring.
Clin Chem Lab Med.2010;48(4):437-446.
4. **Neef C, Touw DJ, Harteveld AR, Eerland JJ, Uges DR.**
Pitfalls in TDM of antibiotic drugs : analytical and modelling issues.
Ther Drug Monit.2006; 28: 686-9.
5. **PREMAUD A.**
Pharmacocinétique et suivi thérapeutique pharmacologique du mycophénolate mofétil dans le traitement anti-rejet de greffe. Thèse de doctorat : Biologie Sciences Santé. Limoges : Université de Limoges. 2004. Disponible sur <<http://epublications.unilim.fr/theses/2004/premaud-aurelie/premaud-aurelie.pdf>>
6. **LEGRAIN.**
Néphrologie clinique. Paris: Masson.1988: 79-100.
7. **SADO, P.A.**
Pharmacie clinique générale. Rennes: Mc Graw-hill.1990: 173-209
8. **Buchthal F, Svensmark O, Schiller PJ.**
Clinical and electroencephalographic correlations with serum levels of diphenylhydantoin.
Arch Neurol.1960; 2:624-631.
9. **Baastrup PC, Schou M.**
Lithium as a prophylactic agent.
Arch Gen Psychiatr. 1967;16:162-172.
10. **Basalingappa S, Sharma A, Amarnath S.**
Basic Concepts of Therapeutic Drug Monitoring.
International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research.2014-15,5(4),70-75.

11. **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.
12. **Barr JT, Schumacher GE.**
Outcomes assesment of therapeutic drug monitoring: system and patient considerations. In: Schumacher GE, editor. Therapeutic drug monitoring: Norwalk Appleton & Lang.1995.p. 191-236.
13. **Ensom MH, Davis GA, Cropp CD, Ensom RJ.**
Clinical pharmacokinetics in the 21st century. Does the evidence support definitive outcomes?
Clin Pharmacokinet.1998 ;34(4):265-79.
14. **Gregory A, Oday P and R.**
Compliance with criteria necessary for effective drug concentration monitoring.
Therapeutic Drug Monitoring.1990;12(3):250-257.
15. **Henderson D.R, Fredman S, B Harris D. Manning W, Zoccoli .A.**
CEDIA, a new homogenous immunoassay system.
Clin. Chem 32.1986.1637-1641.
16. **Nikolac N, Simundic AM, Vukelic N, Papic Futac D, Vrkic N.**
Analytical validation of therapeutic drug monitoring (TDM) on AxSYM Abbott analyzer.
Biochemia Medica.2010;20(2):253-60.
17. **O'Connell MT, Ratnaraj N, Elyas AA, Doheny MH, Darsot S, Patsalos PN.**
A comparison of the OPUS and TDX analysers for antiepileptic drug monitoring.
Ther. Drug Monit.1995;17(5):549-555.
18. **Burke T, Thenot P.**
determination of antiepileptic drugs.
Journal ofchromatography.1985;340:199-241.
19. **Hamwi A, Veitl M, Manner G, Ruzicka K, Schweiger C, Szekeres T.**
Evaluation of four automated methods for determination of whole blood cyclosporine concentrations. Amj Clin Pathol.1999;112:358-65.

20. **Schutz E, Svinarov D, Shipkova M, Niedmann PD, Armstrong VW, Wieland E, Oellerich M.**
Cyclosporin whole blood immunoassays (AxSYM, CEDIA, and Emit): a critical overview of performance characteristics and comparison with HPLC.
Clin Chem.1998;44:2158–64.
21. **Steimer W.**
Performance and specificity of monoclonal immunoassays for cyclosporine monitoring: how specific is specific?
Clin Chem.1999;45:371–81.
22. **Cattaneo D, Zenoni S, Murgia S, Merlini S, Baldelli S, Perico N, et al.**
Comparison of different cyclosporine immunoassays to monitor C0 and C2 blood levels from kidney transplant recipients: not simply overestimation.
Clin Chim Acta.2005;355:153–64.
23. **Oellerich M, Armstrong VW, Kahan B, Shaw L, Holt DW, Yatscoff R, et al.**
Lake Louise Consensus Conference on cyclosporin monitoring in organ transplantation: report of the consensus panel.
Ther Drug Monit.1995;17:642–54.
24. **Holt DW, Armstrong VW, Griesmacher A, Morris RG, Napoli KL, Shaw LM.**
International Federation of Clinical Chemistry/International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology working group on immunosuppressive drug monitoring.
Ther Drug Monit.2002;24:59–67.
25. **Salm P, Taylor PJ, Clark A, Balderson GA, Grygotis A, Norris RL, et al.**
Highperformance liquid chromatography–tandem mass spectrometry as a reference for analysis of tacrolimus to assess two immunoassays in patients with liver and renal transplants.
Ther Drug Monit.1997;19:694–700.
26. **Boer K, Deufel T, Schmidt D, Streck S, Kiehntopf M.**
Application of the EMIT 2000 Tacrolimus assay on the Abbott Architect c8000 high volume clinical chemistry analyzer.
Clin Biochem.2006;39:1041–3.
27. **LeGatt DF, Shalapay CE, Cheng SB.**
The EMIT 2000 tacrolimus assay: an application protocol for the Beckman Synchron LX20 PRO analyzer.
Clin Biochem.2004;37:1022–30.

- 28. Lensmeyer GL, Poquette MA.**
Therapeutic monitoring of tacrolimus concentrations in blood: semi-automated extraction and liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry.
Ther Drug Monit.2001;23:239-49.
- 29. Staatz CE, Taylor PJ, Tett SE.**
Comparison of an ELISA and an LC/MS/MS method for measuring tacrolimus concentrations and making dosage decisions in transplant recipients.
Ther Drug Monit.2002;24:607-15.
- 30. Taylor PJ, Jones A, Balderson GA, Lynch SV, Norris RL, Pond SM.**
Sensitive, specific quantitative analysis of tacrolimus (FK506) in blood by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry.
Clin Chem.1996;42:279-85.
- 31. Cogill JL, Taylor PJ, Westley IS, Morris RG, Lynch SV, Johnson AG.**
Evaluation of the tacrolimus II microparticle enzyme immunoassay (MEIA II) in liver and renal transplant recipients.
Clin Chem.1998;44:1942-6.
- 32. Cohen C, Berny M, Manchon C.**
Adaptation du dosage plasmatique du méthotrexate sur Dimension®Xpand.
Ann Biol Clin.2006; 64(5):471-7.
- 33. López KJ, Bertoluci DF, Vicente KM, et al.**
Simultaneous determination of cefepime, vancomycin and imipenem in human plasma of burn patients by high-performance liquid chromatography.
J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.2007; 860(2):241-5.
- 34. Elyas A, Goldberg V, Ratnaraj N, et al.**
Valproic acid estimation by enzyme immunoassay.
Ann Clin Biochem 1980;17:307-310.
- 35. Shenfield G.**
Therapeutic drug monitoring.
Pharmacol. 2000, pp. 53-63.
- 36. Roux A.**
Dosage des médicament: du prélèvement au résultat.
Immunoanal Biol Spéc .1999; 14: 32-36.

37. **Michel Lavit, Georges Houin.**
Considérations pré-analytiques pour le dosage des médicaments.
Revue Française des laboratoires.1999, pp.83–87.
38. **Belaouni S.**
Suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques " cas d'acide valpoïque"
Mémoire de fin d'études.2011;Université de Fes.
39. **Shilbayeh S .**
The Current Status and Future Prospects of Therapeutic Drug Monitoring of
Chemotherapy in Jordan. Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences.2012,Volume 5, No.
1,51–64.
40. **Hassan Y.**
Clinical pharmacy practice in Malaysia. In Proceedings of the 1st Pan Pacific-Asian
Congress of Clinical Pharmacy, Penang, Malaysia.1990; 23–26, pp. 91.
41. **Ismail R.**
TDM practice in Malaysia. In Proceedings of the 1st Pan Pacific-Asian Congress of Clinical
Pharmacy, Penang, Malaysia.1990;23–26, pp. 129.
42. **Kahan BD.**
Cyclosporine. N Engl J Med.1989;321:1725–38.
43. **Borel JF.**
History of the discovery of cyclosporin and of its early pharmacological development.
Wien. Klin. Wochenschr.2002; vol.114,no 12, p.433–7.
44. **Niaudet P.**
Traitement immunosupresseur.
Néphrologie et Thérapeutique.2011;7:592–598.
45. **Masri MA, Barbari A, Stephan A, Rizk S, Kilany H, Kamel G.**
Measurement of lymphocyte cyclosporine levels in transplant patients.
Transplant Proc.1998;30:3561–2.
46. **Ansermot N, Fathi M, Veuthey JL, Desmeules J, Hochstrasser D, Rudaz S.**
Quantification of cyclosporine A in peripheral blood mononuclear cells by liquid
chromatography–electrospray mass spectrometry using a column–switching approach.
J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.2007; 857:92–9.

47. **Barbari A, Stephan A, Masri M, Mourad N, Kamel G, Kilani H, et al.**
Cyclosporine lymphocyte level and lymphocyte count: new guidelines for tailoring immunosuppressive therapy.
Transplant Proc.2003;35:2742-4.
48. **Barbari AG, Masri MA, Stephan AG, Mourad N, El-Ghoul B, Kamel GS, et al.**
Cyclosporine lymphocyte maximum level: a new alternative for cyclosporine monitoring in kidney transplantation.
Exp Clin Transplant.2005;3:293-300.
49. **Barbari AG, Masri MA, Stephan AG, El Ghoul B, Rizk S, Mourad N, et al.**
Cyclosporine lymphocyte maximum level monitoring in de novo kidney transplant patients: a prospective study.
Exp Clin Transplant.2006;4:400-5.
50. **Kamisako T, Leier I, Cui Y, Konig J, Buchholz U, Hummel-Eisenbeiss J, Keppler D.**
Transport of monoglucuronosyl and bisglucuronosyl bilirubin by recombinant human and rat multidrug resistance protein 2.
Hepatology.1999;30:485-90.
51. **Yahyaoui N.**
Suivi thérapeutique du tacrolimus durant les trois mois post-greffe: Etude rétrospective sur la cohorte des allogreffes rénales 2010 et 2011 au CHU de Grenoble. Jan 2013.
52. **Corteel P.**
Caractéristiques immuno-analytiques du dosage sanguin du tacrolimus.
Immunoanalyse et biologie spécialisée.2013;28,144-147.
53. **Ansermot N.**
Suivi thérapeutique de la cyclosporine. 2007; Thèse 3912- Hôpitaux universitaires Genève.
54. **Undre NA, Stevenson P, Schafer A.**
Pharmacokinetics of tacrolimus: clinically relevant aspects.
Transplant Proc.1999;31:21S-4S.
55. **Gonschior AK, Christians U, Winkler M, Schiebel HM, Linck A, Sewing KF.**
Simplified high-performance liquid chromatography-mass spectrometry assay for measurement of tacrolimus and its metabolites and cross-validation with microparticle enzyme immunoassay.
Ther Drug Monit.1995;17:504-10.

56. **Liu WT, Ren Y, Wang J, Eng RT, Wong PY.**
The detection of tacrolimus and its metabolites in whole blood of transplant patients by an improved HPLC-Abbott tacrolimus II immunoassay.
Journal of Clinical Ligand Assay.1998;21:68-75.
57. **Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, et al.**
Clinical pharmacokinetics of tacrolimus.
Clin Pharmacokinet.1995;29:404-30.
58. **Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jensen T, Campistol JM, et al.**
Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus.
Am J Transplant.2007;7:1506-14.
59. **Tricot L, Lebbe C, Pillebout E, Martinez F, Legendre C, Thervet E.**
Tacrolimus induced alopecia in female kidney-pancreas transplant recipients.
Transplantation.2005;80:1546-9.
60. **Dall A, Hariharan S.**
BK virus nephritis after renal transplantation.
Clin J Am Soc Nephrol.2008;3(Suppl.2):S68-75.
61. **Dictionnaire Vidal.**
Paris: Editions du Vidal; 2004
62. **Morris RG, Tett SE, Ray JE.**
Cyclosporin A monitoring in Australia : consensus recommendations.
Ther Drug Monit.1994;16:507-6.
63. **Jusko WJ et al.**
Consensus Document : Therapeutic Monitoring of tacrolimus (FK-506).
Ther Drugs monit.1995;17:606-14.
64. **Streit F et al.**
Sensitive and specific quantification of sirolimus (rapamycin) and its métabolites in blood of kidney graft recipients by HPLC/electrospray-mass spectrometry.
Clin Chem.1996;42:1417-25.

65. **Sindhi R, LaVia MF, Paulling E, McMichael J, Burckart G, Shaw S, et al.**
Stimulated response of peripheral lymphocytes may distinguish cyclosporine effect in renal transplant recipients receiving a cyclosporine+ rapamycin regimen.
Transplantation.2000;69:432-6.
66. **Shibata N, Minouchi T, Hayashi Y, Shibata H, Ono T, Shimakawa H.**
Effect of temperature and endogenous factors in blood on concentrations of cyclosporine in plasma measured by high performance liquid chromatography.
Chem Pharm Bull (Tokyo).1989;37:77-80.
67. **Grevel J, Kahan BD.**
Area under the curve monitoring of cyclosporine therapy: the early posttransplant period.
Ther Drug Monit.1991;13:89-95.
68. **David OJ, Johnston A.**
Limited sampling strategies for estimating cyclosporin area under the concentration-time curve: review of current algorithms.
Ther Drug Monit.2001;23:100-14.
69. **Halloran PF, Helms LM, Kung L, Noujaim J.**
The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine in vivo.
Transplantation.1999;68:1356-61.
70. **Kahan BD, Keown P, Levy GA, Johnston A.**
Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice.
Clin Ther.2002;24:330-50.
71. **Jorga A, Holt DW, Johnston A.**
Therapeutic drug monitoring of cyclosporine.
Transplant Proc.2004;36:396S-403S.
72. **Wong SH.**
Therapeutic drug monitoring for immunosuppressants.
Clin Chim Acta.2001;313:241-253.
73. **Kahan BD, Wideman CA, Ried M et al.**
The value of serum through cyclosporine levels in human renal transplantation.
Transplant Proc.1984;16(119):5-9.
74. **Kahan BD, Van Buren CT, Flechner SM et al.**
Clinical and experimental studies with cyclosporin in renal transplantation.
Surgery.1985;125:97-104.

75. **Rogerson ME, Marsden JT, Reid KE et al.**
Cyclosporine blood concentrations in the management of renal transplant recipients.
Transplantation.1986;41:276-84.
76. **Oellerich M, Armstrong VW, Kahan B,et al.**
Lake Louise consensus conference on cyclosporin monitoring in organ transplantation:
report of the consensus panel.
Ther Drug Monit.1995;17:642-54.
77. **Wong KM, Shek CC, Chau KF, Li CS.**
Abbreviated tacrolimus area-under-the-curve monitoring for renal transplant recipients.
Am J Kidney Dis.2000;35:660-6.
78. **Alakhali Khaled M, Selim M, Hammad Mohamed A.**
Evaluation of therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus in kidney
transplant patients. JPCS.2014;Vol(8):p18-25.
79. **Krämer BK, Montagnino G, Del Castillo D et al.**
Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal
transplantation: 2 year follow-up results.
Nephrol Dial Transplant.2005;20(5):968-73.
80. **Genestier L, Paillot R, Quemeneur L, Izeradjene K, Revillard JP.**
Mechanisms of action of methotrexate.
Immunopharmacology;2000;47:247-57.
81. **OUZIZ B.**
Suivi thérapeutique de tacrolemie en transplantation rénale: experience de l'hôpital
militaire d'instruction Mohammed V Rabat, 2010.Thèse N°: 44.
82. **Wyeth M.C.**
Monographie pour le méthotrèxate.
Pfizer Canada inc.2011;3-52.
83. **Reutenauer S, Chauveau D, Récher C.**
Surdosage au méthotrèxate: complications, prise en charge et prevention.
Société de réanimation de langue française.
Publié par Elsevier Masson SAS.2009;18,654-658.
84. **Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ.**
Applied pharmacokinetics : principles of therapeutic drug monitoring.
3rd Ed. Spokane, WA: Applied Therapeutics.1992:34-1-26.

85. **Widemann C, Adamson C.**
Understanding and managing méthotrexate nephrotoxicity.
Oncologist.2006;11:694–703.
86. **Le Guellec C, Blasco H, Benz I, Hulin A.**
Therapeutic drug monitoring of methotrexate after its administration in high-dose protocols.Therapie.2010;65:163–169.
87. **Brigitte C, Widemann,a Peter C, Adamsonb.**
Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity a Pediatric Oncology Branch,
National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA;
The Oncologist .2006;11:694–703.
88. **Jebabli N , Gaïes E , EL Jebari H et al.**
modélisation de la pharmacocinétique du méthotrexate chez une population tunisienne
atteinte de leucémie aiguës lymphoblastique.
LA TUNISIE MEDICALE. 2015: Vol 93(12);760–765
89. **Remington J, Gennaro A,**
Remington : the science and practice of pharmacy. 20 ed: Lippincott Williams and Wilkins,
Etats-Unis. 2000;34:p.1532–1542.
90. **de Hoog M, Mouton JW, van den Anker JN,**
Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates.
Clin Pharmacokinet,2004.43(7):p.417–40.
91. **Murphy JE, Gillespie DE, Bateman CV.**
Predictability of vancomycin trough concentrations using seven approaches for estimating
pharmacokinetic parameters.
Am J Heal-Syst Pharm.2006;63(23):2365–2370.
92. **Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM.**
Pediatric and neonatal dosage handbook.
Neonatal formulary. 18th ed. 2011–2012
93. **Zaugg C,**
Evaluation et optimisation du "Therapeutic Drug Monitoring" en néonatalogie, Diplôme
d'Etudes Supérieures Spécialisées en Pharmacie Hospitalière.
Université de Genève.2010;1–175.

94. **Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA,**
Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: an update.
Eur J Hosp Sci.2007.13(4):p. 83-91
95. **Ghedira D, Bahria M. Hssairia A , Ayadia F, Kallela M.**
Evaluation des pratiques professionnelles du suivi thérapeutique pharmacologique de la
vancomycine dans un centre hospitalier tunisien.
Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien.2016:1-12.
96. **Martin JH, Norris R, Barras M, et al.**
Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the
American Society of Health-SystemPharmacists, the Infectious Diseases Society of
America, and the Society of infectious diseases pharmacists.
Clin Biochem Rev.2010;31:21-4.
97. **Mississauga B.**
Monographie de Gentamicine. Ontario 2016.1-42.
98. **Avent M, Rogers B, Cheng A, Paterson D,**
Current use of aminoglycosides; indications, pharmacokinetics and monitoring for
toxicity. Intern Med J. 2011;41(6):441-9
99. **Moulin M, Coquerel A.**
pharmacologie.CHU de Caen: edition Masson 2002.p845.
100. **Vidal 1998 Dépakine®**
Dépakine® chrono édition du Vidal, 74e édition.1998.
101. **Andanson M, Bureau C, Derharoutunian C, Devys C, Santolaria N.**
suivi thérapeutique des dosages sanguins des antiépileptiques, des digitaliques et de la
théophylline : modalités pratiques et interprétation des résultats.
Lyon pharmaceutique.1997:48;29-4.

قسم الطبيب

أقسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَن أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَن أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَأْفَةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ

وَالْأَحْوَالِ بَادِلَةً وَسَعِيًّا فِي إِنْقَادِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَن أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَن أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بَادِلَةً رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،

لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَن أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، وَأَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.

وَأَن أُوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْنَعُنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ

الطَّبِيبَةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَن تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدًا

قياس تراكيز الأدوية بهدف الضبط العلاجي: تجربة وحدة
علم الأدوية والتسممات السريرية بمستشفى
محمد السادس بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/11/15
من طرف

الأنسة **حنان عويدات**

المزداة في 26 نونبر 1991 باليوسفية

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الأدوية - الضبط العلاجي للأدوية - أقل تركيز مصلي.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام {

ل. مهمال

أستاذ في أمراض الدم السريرية.

س. زاوي

أستاذة مبرزة في علم العقاقير.

إ. تازي

أستاذ مبرز في أمراض الدم السريرية.

ز. سملني

أستاذة مبرزة في أمراض الجهاز الهضمي.

السيد

السيدة

السيد

السيدة