

## Résumé

Le “Therapeutic Drug Monitoring” (TDM) est une méthode d’individualisation du traitement médicamenteux, basée à la fois sur les concentrations sanguines du médicament et la situation clinique du patient. Aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), il n’est pas formalisé par une unité dédiée au TDM, mais est placé sous la responsabilité du médecin en charge du patient. Dans le service de néonatalogie (NEONAT) et des soins intensifs de pédiatrie (USI), l’absence d’une approche standardisée par rapport au TDM a été présumée, par rapport à l’indication, au nombre d’analyses demandés et au moment du prélèvement. Des prélèvements au mauvais moment et/ou des résultats mal interprétés peuvent être inutiles, voire néfastes ; chez les nouveau-nés, ils favorisent la survenue d’une anémie, problème associé à des examens sanguins fréquents chez ce groupe de patient.

L’objectif de ce travail a été de faire un état de lieu sur le TDM chez les nouveau-nés hospitalisés dans le service NEONAT et USI, puis de développer et d’implémenter des mesures d’optimisation. Ce travail est composé de cinq parties.

La première partie a été consacrée à une enquête auprès des hôpitaux suisses, afin de connaître les informations et le soutien institutionnel mis à disposition en matière de TDM. Dix-neuf hôpitaux ont participé. Une grande variabilité a été constatée concernant l’étendue des informations à disposition des médecins (p.ex. instructions sur le moment de prélèvement) et le soutien dans la phase post-analytique. Celui-ci allait d’un simple rendu du résultat avec les valeurs de références à une unité spécialisée dans le TDM. Cependant, un seul hôpital a développé un soutien spécifique et systématique pour le TDM chez les nouveau-nés.

Les trois parties suivantes ont été consacrées à un état des lieux du TDM chez les nouveau-nés dans le service NEONAT et USI des HUG. Tout d’abord, une description du processus, de la phase pré-analytique à la phase post-analytique, a été élaborée, en incluant une identification des substances pour lesquelles un TDM est effectué chez les nouveau-nés. L’évaluation de dosages effectués lors des derniers douze mois a confirmé que la gentamicine, la vancomycine et le phénobarbital sont les substances les plus importantes, comptant pour 216 (60%), 104 (29%) et 20 (6%) sur le total de 359 analyses demandées, respectivement. L’information interne sur le TDM de ces substances était peu exhaustive, avec en plus des informations incohérentes, en particulier au niveau du moment de dosage et des valeurs de références.

La troisième partie a porté sur l’évaluation du raisonnement des médecins par rapport au TDM. Un questionnaire contenant un cas clinique pour la gentamicine et la vancomycine a été élaboré et il a été rempli par 11 (58%) des médecins du service. Les réponses ont montré une hétérogénéité des pratiques. L’attitude concernant la mesure du taux pic de la gentamicine était incohérente avec la connaissance sur sa corrélation avec l’effet antibactérien. L’incertitude sur la fonction rénale des nouveau-nés était la motivation principale pour faire un dosage avant l’état d’équilibre. Enfin, la plupart des méde-

cins ont supposé la même corrélation entre les taux et les effets chez les deux antibiotiques, ce qui n'est pas le cas dans la réalité.

La quatrième partie comprenait une étude rétrospective sur douze mois (01.04.08 – 31.03.09) incluant les nouveau-nés hospitalisés dans le service NEONAT et USI ayant reçu de la gentamicine (n=102), de la vancomycine (n=37) ou du phénobarbital (n=9). L'étude a confirmé la grande hétérogénéité des pratiques du TDM, mais aussi de la prescription dans le cas de la gentamicine, puisque deux schémas principaux distincts ont été observés. La prescription en doses journalières multiple (MDD), proposée par les HUG, comptait pour 40% des traitements, et l'administration à intervalle prolongé (EID) pour 56%. La meilleure performance du schéma EID pour éviter des taux résiduels > 2 mg/L, décrite dans la littérature, a également été observée dans cette étude. Le nombre de prélèvement a été significativement plus bas avec ce type de posologie. Le TDM de la gentamicine et de la vancomycine était très hétérogène par rapport au taux pic. Dans le cas de la gentamicine, il n'a été mesuré que dans 50% des traitements MDD et 12% des EID. Le taux pic de la vancomycine a été mesuré dans 51% des traitements. Le nombre de prélèvements faits avant l'état d'équilibre était important : 35% (gentamicine) et 26% (vancomycine). Le TDM était aussi caractérisé par des taux résiduels réitérés (sans administration de dose entre deux taux), en raison d'une valeur supérieure à la marge de référence. Ces prélèvements comptaient pour 21% et 14% de tous les prélèvements pour la gentamicine et la vancomycine, respectivement. Le TDM a été souvent utilisé en premier ligne pour éviter des taux résiduels trop élevés, qui incitaient presque toujours à une adaptation de la posologie. Par contre, dans le cas de la vancomycine, seuls 14% des taux résiduels infrathérapeutiques ont été suivi d'une adaptation. Dans le cas de la gentamicine, la dose n'était augmentée que dans 33% des taux pic infrathérapeutique. Dans le cas du phénobarbital, le moment du dosage était très variable par rapport au début du traitement. A l'exception d'un enfant, aucun n'avait plus de deux prélèvements.

Dans la dernière partie du travail, des recommandations internes sur l'administration et le TDM de la gentamicine et de la vancomycine ont été élaborée par un groupe de travail composé des deux infectiologues, un chef de clinique de l'USI et un pharmacien. Elles ont été implémentées dans toutes les sources d'information et les logiciels de prescription, afin de disposer d'une information exhaustive et harmonisée. Elles ont été présentées lors des trois colloques de formation continue et distribués sous forme de carte de poche auprès les médecins. Une enquête auprès des destinataires a montré qu'elles répondaient à un besoin réel et qu'elles étaient adaptées.

En conclusion, ce travail a montré que le TDM de la gentamicine et de la vancomycine chez les nouveau-nés hospitalisé dans le service de NEONAT et USI était très hétérogène. Il était en plus partiellement incohérent par rapport aux connaissances des médecins sur les molécules et caractérisé par un grand nombre de prélèvements d'une plus-value discutable. L'hétérogénéité était probablement favorisée par l'absence ou l'incohérence des informations interne en matière de TDM. La mise en place des recommandations précises sur le TDM et des colloques de formation ont été choisi comme mesure d'optimisation. Une évaluation ultérieure montrera si ces mesures simples changeront les pratiques du TDM chez les nouveau-nés aux HUG.