

# De la pharmacologie spéciale à la pharmacothérapie et la pharmacie clinique

## 4<sup>ème</sup> Leçon:

### Les recommandations thérapeutiques



<http://www.facm.ucl.ac.be>

<http://www.farm.ucl.ac.be/cfcl>

<http://www.uclouvain.be/en-ldri.html>

Paul M. Tulkens, Dr Méd.

Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire  
& Centre de Pharmacie clinique

*Louvain Drug Research Institute*

Secteur des Sciences de la Santé

Université catholique de Louvain



Service de Biochimie humaine

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Université de Mons

Chaire Francqui au titre belge

Université libre de Bruxelles



Fondation Francqui-Stichting

*Fondation d'Utilité Publique - Stichting van Openbaar Nut*

# La pharmacie clinique peut vraiment être vue de différentes façons ...

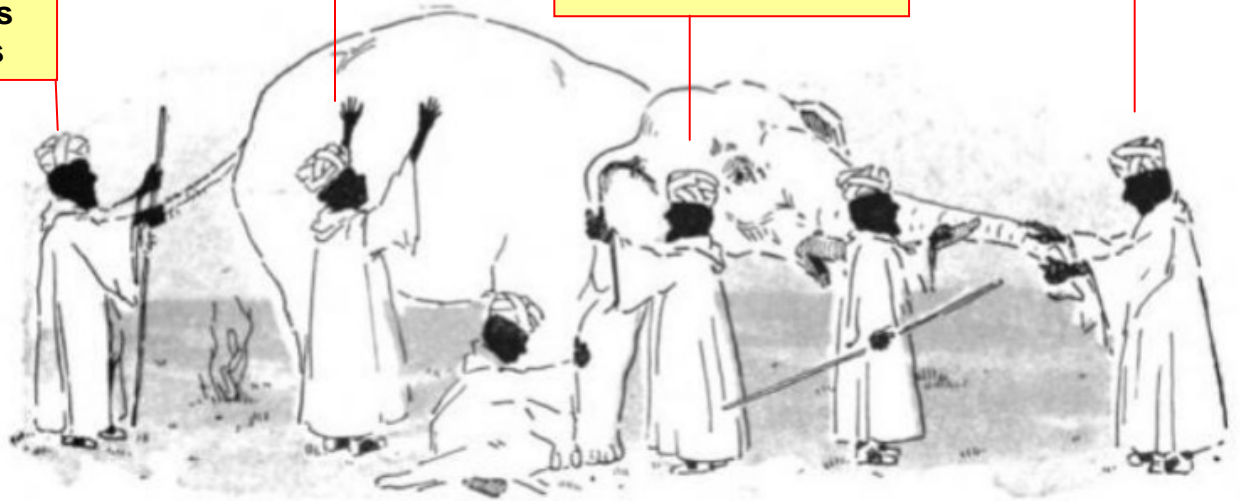
Des sciences de base vers des applications améliorant les soins

Du besoin thérapeutique vers la mise en place d'un traitement adapté

De la pharmacocinétique vers un développement rationnel

Des médicaments vers les choix thérapeutiques

It was six men of Hindustan  
To learning much inclined,  
Who went to see the Elephant  
(Though all of them were blind),  
That each by observation  
Might satisfy his mind



They conclude that the elephant is like **a wall**, **snake**, **spear**, **tree**, **fan** or **rope**, depending upon where they touch.

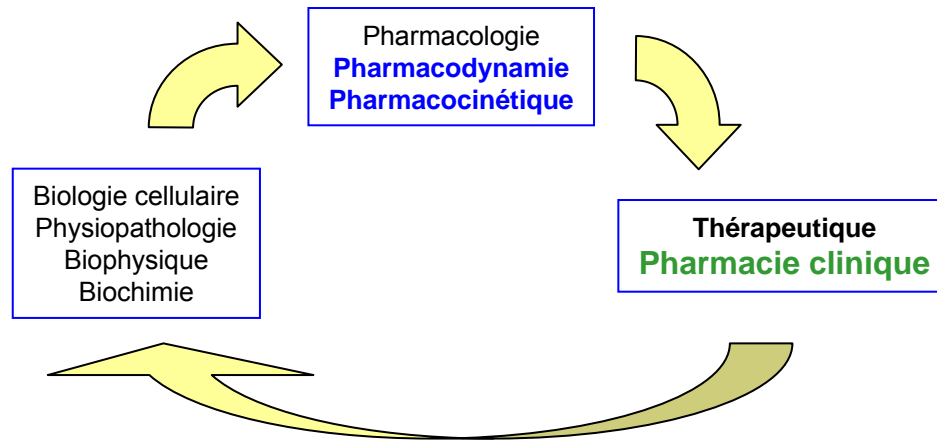
Sri Ramakrishna Paramahansa (February 18, 1836 - August 16, 1886), a famous mystic, used this parable to discourage dogmatism

In Saxe's version, the conflict is never resolved.

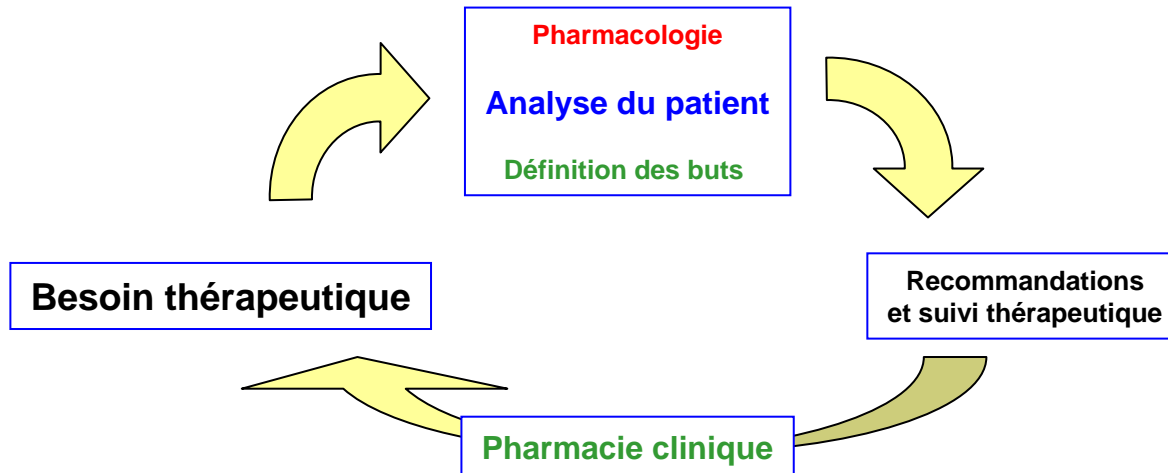
John Godfrey Saxe (June 2, 1816 – March 31, 1887), American poet, best known for his re-telling of the Indian parable "The blind men and the Elephant".

# Modèles de pharmacie clinique

## Leçon inaugurale:

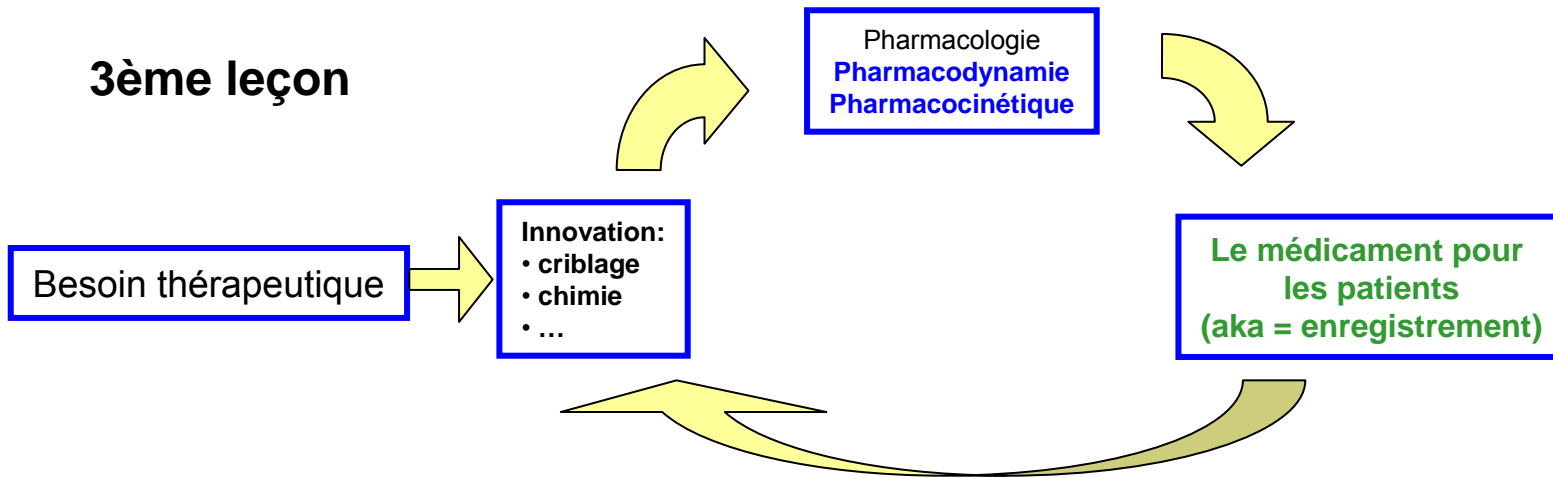


## 2ème leçon



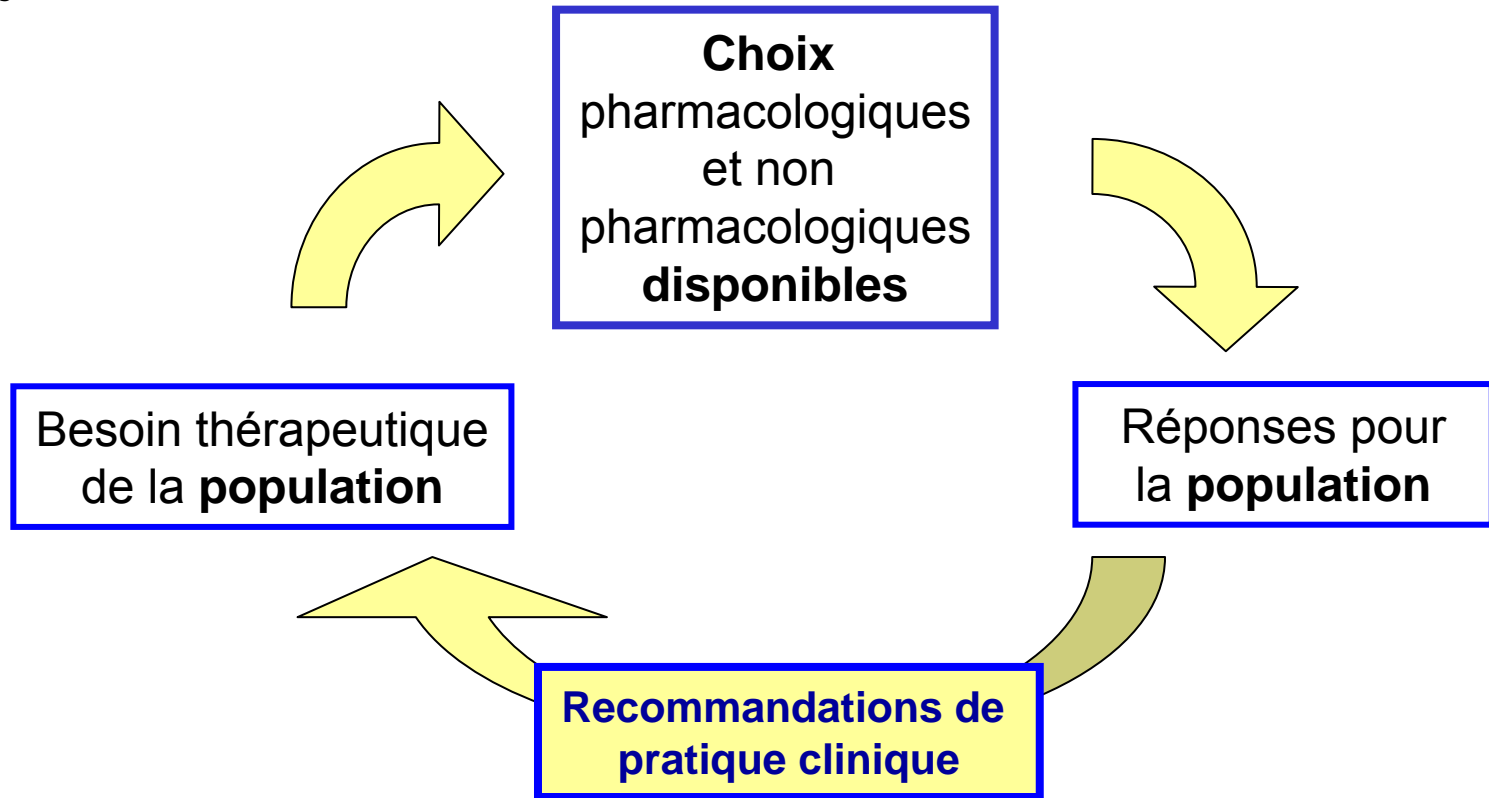
# Modèles de pharmacie clinique

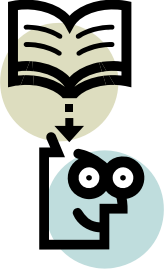
## 3ème leçon



# Modèle de pharmacie clinique

Aujourd'hui





# Résumé de la présentation

- Pourquoi une réponse globale ?  
La nécessité des recommandations thérapeutiques
- Comment construire la réponse ?  
Critères de qualité d'une recommandation thérapeutique
- Analyse de deux exemples  
L'asthme  
La pneumonie communautaire
- Le bon et le moins bon...

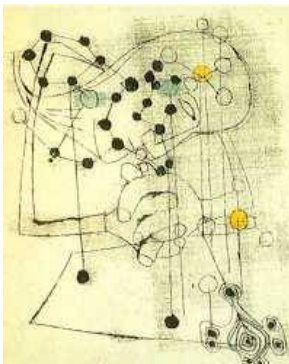
# Pourquoi des recommandations thérapeutiques ?

- Progrès dans l'analyse et la caractérisation des pathologies et des buts thérapeutiques
  - critères diagnostiques
  - données de pronostic
  - définition des buts réels
- Progrès dans la connaissance de l'action des médicaments
  - essais cliniques comparatifs d'efficacité
  - bases de données d'effets indésirables
- Possibilités de choix entre médicaments
  - balance efficacité/risque
  - effets à court terme et à long terme
  - considérations économiques

# La connaissance est autre chose que la recommandation

## Connaissance du médicament

- Propriétés chimiques et pharmacologiques
- Indications
- Contre-indications
- Prix
- Bon usage



## Recommandation du médicament

- Situation du patient et analyse de son besoin de traitement
- choix parmi les différentes options
- Prise en charge globale du patient dans un cadre économique acceptable





# La connaissance est autre chose que la recommandation

## Connaissance du médicament

- Propriétés chimiques et pharmacologiques
- Indications
- Contre-indications
- Prix
- Bon usage

## Recommandation du médicament

- Situation du patient et analyse de son besoin de traitement
- Différentes options
- Situation globale du patient
- Aspect économique



C'est le but de la pharmacie pédagogique

# De la recommandation **individuelle** à la recommandation **thérapeutique globale** \*

## Recommandation individuelle

- Un cas particulier ...
- Choix prospectif ...
- Evaluation particulière et souvent incomplète
- Comparaisons essentiellement rétrospectives
- Lien étroit entre patient et thérapeute

## Recommandation globale

- Population (représentative)
- Choix fondé sur des analyses passées (études)
- Evaluations générales et souvent très complètes
- Comparaisons "head to head"
- Indépendance entre les personnes établissant la recommandation et le patient individuel

---

\* **Recommandation de pratique clinique (RPC)**

# Critères de qualité de recommandations thérapeutiques cliniques (RPC) (suivant les propositions d'AGREE \*)



The image shows a screenshot of a web browser displaying the homepage of the AGREE Collaboration website. The browser's address bar shows the URL <http://www.agreecollaboration.org/>. The page features a blue header and a white main content area. On the left side, there is a list of navigation links. On the right side, there is the AGREE logo, which consists of a circular emblem with a white checkmark and the text "APPRAISAL OF GUIDELINES RESEARCH & EVALUATION" around it, and the word "AGREE" in large blue letters below it. At the bottom of the page, there is a footer with contact information and a copyright notice.

[Introduction to the AGREE Collaboration](#)  
[AGREE AM Project Partners](#)  
[AGREE Instrument](#)  
[AGREE Instrument Translations](#)  
[Comparison of guideline development programmes](#)  
[Appraisal of individual recommendations](#)  
[Content analysis of guidelines](#)  
[Publications and conferences](#)  
[AGREE Electronic Library for Guideline Developers](#)  
[AGREE Instrument Training Manual](#)

[Web map](#)  
[Contact](#)

appraisal of guidelines research and evaluation | [www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org)

© The Agree Collaboration, 2001  
Site created in March 2004

# Critères de qualité de recommandations thérapeutiques (suivant les propositions d'AGREE \*)

- **Champ et objectifs**

1. objectif global de la RPC

- répercussions potentielles sur la santé d'une population ou de groupes de patients
- bénéfiques en fonction de la situation clinique spécifique

2. les questions cliniques abordées

- description détaillée des questions cliniques traitées

3. les groupes de patients cibles

- âge
- sexe
- situation clinique
- comorbidités
- ...

- **Participation des groupes concernés**

- **Rigueur d'élaboration**

- **Clarté et présentation**

- **Applicabilité**

- **Indépendance éditoriale**

# Critères de qualité de recommandations thérapeutiques (suivant les propositions d'AGREE \*)

- Champ et objectifs

- **Participation des groupes concernés**

4. groupe ayant élaboré la RPC

- professionnels impliqués dans l'élaboration
- disciplines représentées
- expertise des membres

5. opinion et préférence des patients

- participation de représentants des patients
- entretiens avec les patients
- revues de la littérature *ad-hoc*

6. utilisateurs cibles clairement définis

- Médecins spécialistes
- pharmaciens,
- autre ...

7. test auprès des utilisateurs cibles.

- tester dans une population de patients réels

- Rigueur d'élaboration

- Clarté et présentation

- Applicabilité

- Indépendance éditoriale

# Critères de qualité de recommandations thérapeutiques (suivant les propositions d'AGREE \*)

- Champ et objectifs
- Participation des groupes concernés

- **Rigueur d'élaboration**

8. recherche systématique des preuves scientifiques

9. critères de sélection décrits

10. méthodes de formulation décrites

11. bénéfices et risques pris en compte

12. ...

13. ...

14. ...

- MEDLINE, EMBASE, CINAHL ...
- Cochrane Library ...
- autres ...

- raisons pour inclure ou exclure
  - type d'études
  - langue, ...

- méthodes Delphi\*, Glaser\*, autre ...
- points de désaccord et méthodes utilisées pour les résoudre

- peut inclure la survie, la qualité de vie, les effets secondaires ...

- Clarté et présentation
- Applicabilité
- Indépendance éditoriale

\* systematic, interactive forecasting method relying on a panel of experts

\*\* grounded theory (from facts to concepts)

# Critères de qualité de recommandations thérapeutiques (suivant les propositions d'AGREE \*)

- **Champ et objectifs**
- **Participation des groupes concernés**

- **Rigueur d'élaboration**

8. recherche systématique des preuves scientifiques
9. critères de sélection décrits
10. méthodes de formulation décrites
11. bénéfices et risques pris en compte

- références précisées pour chaque recommandation

12. lien explicite entre recommandations et preuves scientifiques

13. revue par des experts externes

- comité de lecture externe indépendant

14. procédure d'actualisation

- calendrier de révision précisé

- **Clarté et présentation**
- **Applicabilité**
- **Indépendance éditoriale**

# Critères de qualité de recommandations thérapeutiques (suivant les propositions d'AGREE \*)

- Champ et objectifs
- Participation des groupes concernés
- Rigueur d'élaboration
- Clarté et présentation
- **Applicabilité**

19. quelles sont les barrières ?

- discuter les changements organisationnels nécessaires

20. impact économique

- quelles sont les ressources nécessaires pour l'implémentation des recommandations ?
- inversement, ne sont-elles guidées uniquement par des considérations financières ?

- **Indépendance éditoriale**



# Critères de qualité de recommandations thérapeutiques (suivant les propositions d'AGREE \*)

- Champ et objectifs
- Participation des groupes concernés
- Rigueur d'élaboration
- Clarté et présentation
- **Applicabilité**
- **Indépendance éditoriale**

22. indépendance des organismes  
de financement.

- indication claire que les opinions ou les intérêts des organismes financeurs n'ont pas influencé les recommandations finales...

23. conflits d'intérêt

- quelles sont les ressources nécessaires pour l'implémentation des recommandations ?
- inversement, ne sont-elles guidées uniquement par des considérations financières ?

# Recommandations et bonne pratique ...

## Questions ...

- Est-ce possible ?
- Est-ce utile ?
- Que peuvent faire les pharmaciens ?

# Recommandations: est-ce possible ?

NGC - National Guideline Clearinghouse - Mozilla Firefox

File Edit View History Bookmarks Tools Help

http://www.ngc.gov/

National Guideline Clearinghouse  
www.guideline.gov

AHRQ

Expert Resources | Guideline Syntheses | Submit Guidelines | What's New | Contact Us | About | Site Map | Help

Search

Results per page 20

Search

Search Help  
Detailed Search  
Frequent Searches

Browse

- » Disease / Condition
- » Treatment / Intervention
- » Measures
- » Organization
- » Guideline Index

Welcome!

You are connected to the National Guideline Clearinghouse™ (NGC), a public resource for evidence-based clinical practice guidelines. NGC is an initiative of the [Agency for Healthcare Research and Quality \(AHRQ\)](#), U.S. Department of Health and Human Services. NGC was originally created by AHRQ in partnership with the [American Medical Association](#) and the [American Association of Health Plans](#) (now America's Health Insurance Plans [AHIP]). Click on [About NGC](#) to learn more about us.

NGC offers [Syntheses](#) of selected guidelines that cover similar topic areas, and [Expert Commentary](#) on issues of interest and importance to the clinical guideline community.

Start your search by typing keywords into the search box on this page, or use the [NGC Browse](#) or [Detailed Search](#) features.

in the U.S.

Welcome to the National Institute for Health and Clinical Excellence - Mozilla Firefox

File Edit View History Bookmarks Tools Help

http://www.nice.org.uk/

NHS  
National Institute for Health and Clinical Excellence

Skip to content | Vision impaired | Login | Links | Glossary | Contact | Sitemap | Site help

Search: NICE NHS Evidence

Home | Find guidance | Putting guidance into practice | Get involved | News and press | About NICE | What is NHS evidence?

Consultations

- ▶ Autistic spectrum disorders in adults: scope consultation
- ▶ Nocturnal enuresis in children - draft guideline consultation
- ▶ See all consultations
- ▶ Read how NICE involves patients and the public

Welcome to the National Institute for Health and Clinical Excellence

NICE is an independent organisation responsible for providing national guidance on promoting good health and preventing and treating ill health.

Guidance latest | Guidance implementation | Quality initiatives

in the U.K.

# Recommandations: est-ce possible ?

The screenshot shows the homepage of the Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). The header includes the AFSSAPS logo and navigation links for 'Glossaire', 'Abonnement', and a search bar. Below the header, there are tabs for 'Infos de sécurité', 'Activités', 'Dossiers thématiques', 'Publications', 'Services', and 'Partenariats'. The main content area displays the title 'Recommandations nationales concernant les indications thérapeutiques de l'albumine' dated 28/03/2003. A sidebar on the left lists 'Infos de sécurité' with sub-links like 'Messages d'alertes' and 'Recommandations de bonne pratique'. A 'Produits de santé' section on the right features a grid of colored circles representing various product categories: PIC, MTG, PSL, PIA, THA, Med, MDS, SP, Vac, DM, DIV, Cos, PT, and Aut.

en France

The screenshot shows the website of the Institut National d'Assurance Médicale (INAMI) in Belgium. The header features the INAMI logo and navigation buttons for 'Accueil', 'Contacts', 'Plan du site', 'Glossaire', and 'Recherche'. The breadcrumb trail reads: 'Vous êtes ici : Accueil > Médicaments et autres > Statistiques et informations scientifiques > Réunions de consensus'. The main heading is 'Réunions de consensus - Rapports du jury'. The text explains that the 'Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments' organizes consensus meetings to evaluate medical practices and formulate recommendations. It mentions a 'méthode (PDF - 39 KB)' based on the system used in France. A 'Sujets' section lists a report from 14/05/2009 titled 'L'usage efficient des médicaments dans la prévention des affections cardiovasculaires', with links for 'Rapport du jury', 'Texte court', and 'Texte long'.

en Belgique

# Et le rôle du pharmacien ?

## Réunion de consensus

14 mai 2009

### Rapport du jury

Texte complet (version longue)

**L'usage efficient des médicaments dans la prévention des affections cardiovasculaires**

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité

Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

### Composition du jury

#### *Représentants des médecins*

Paul De Cort (médecin généraliste) Président

Doris Demoor (spécialiste)

Geert Goderis (médecin généraliste)

Jean Laperche (médecin généraliste)

Thierry Muller (spécialiste)

Michel Vanhalewyn (médecin généraliste) Vice-Président

#### *Représentants des organismes assureurs*

Heidi Goethals

Gustaaf Nelis

#### *Représentants des pharmaciens*

Marleen Haems

Olivier Jullion

#### *Représentant des paramédicaux*

Theo Claes

Fabienne Nivaille

#### *Représentant du public*

Diana Danneels

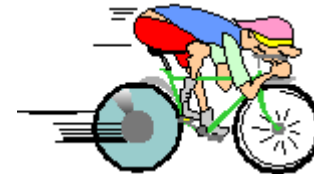
# Est-ce parfait ?

- Non, car
  - les critères idéaux sont "rarement" remplis...
  - la question de la source des connaissances (Université vs. pratique médico-pharmaceutique) est mal gérée
  - les éléments économiques sont souvent prédominants
  - les recommandations sont souvent mal suivies et l'objet de méfiance
- Mais ...
  - les recommandations permettent souvent une mise à niveau vers le haut
  - elles forcent à voir le but réel de la thérapeutique (même s'il n'est pas facilement atteignable).

# Un exemple: l'utilisation de l'érythropoïétine pour le traitement de l'anémie du patient cancéreux

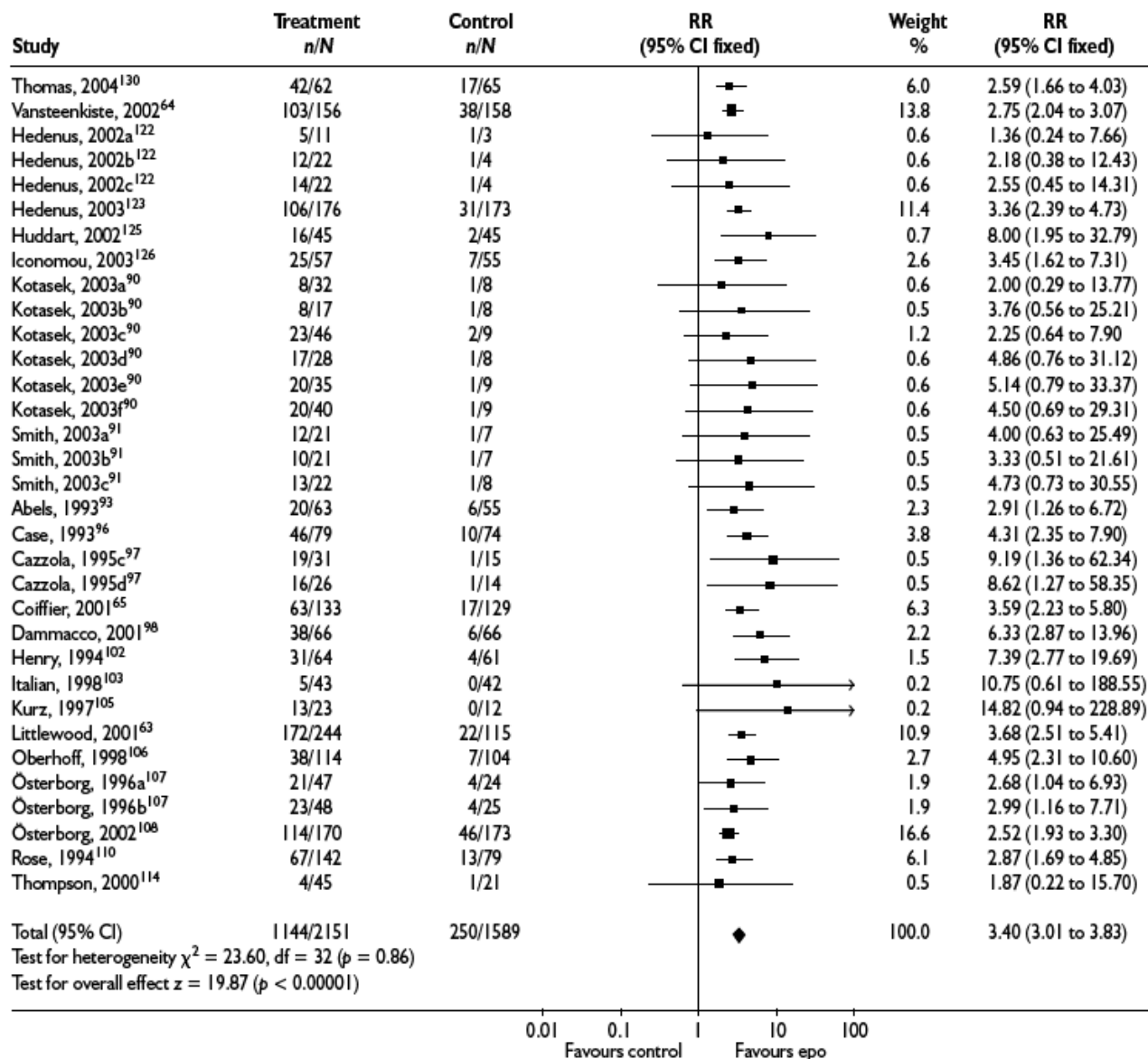
- médicament "biologique" à haute valeur ajoutée... mais prix élevé
- traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal chronique et du patient cancéreux
- mais augmente le risque de toxicité cardiovasculaire (arrêt cardiaque, arythmies, infarctus, attaques cérébrales, œdèmes, hypertension, insuffisance cardiaque congestive, thrombose)
  - ne pas administrer en cas d'hypertension ou de trouble hématologique
- potentiel d'abus par les athlètes (a conduit à la disqualification de skieurs de fond (Larisa Lazutina, Olga Danilova, Johann Mühlegg) et de nombreux cyclistes)

Neulasta (Amgen) ▲			
[pegfilgrastim]			
amp. ser. s.c.			
€	1 x 6mg / 0,6ml	Rx a!	€ 1297,85
Neupogen (Amgen) ▲			
[filgrastim]			
flacon perf. - s.c.			
€	5 x 0,3mg / 1ml	Rx a!	€ 428,98
amp. ser. perf. - s.c.			
€	5 x 0,3mg / 0,5ml	Rx a!	€ 428,98
€	5 x 0,48mg / 0,5ml	Rx a!	€ 600,42



# Erythropoïétines chez les patients cancéreux: évidences pour la réponse hématologique

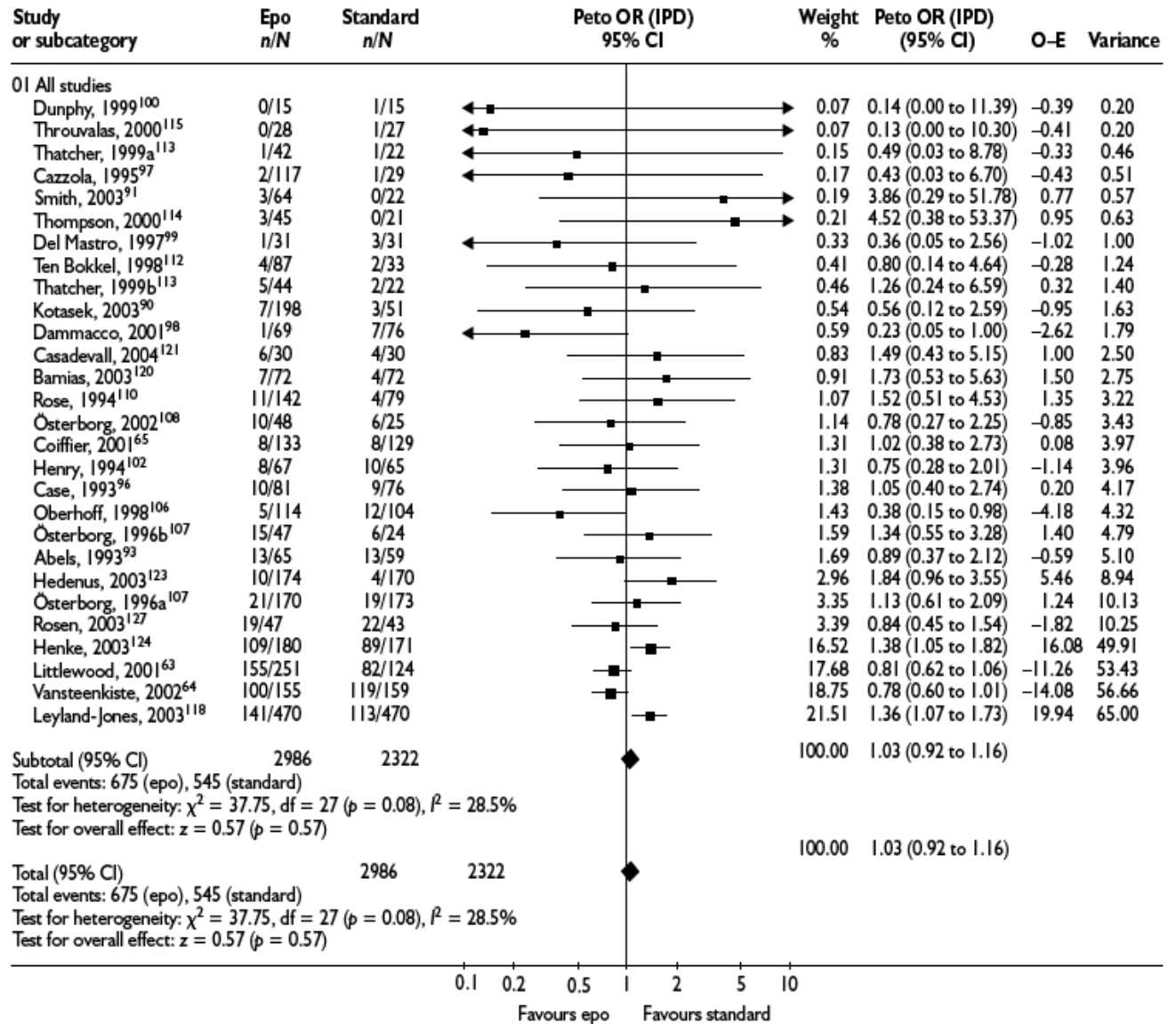
Comparison: Haematological response  
Outcome: Haematological response: all studies



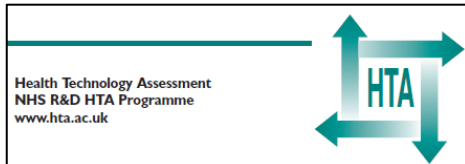


# Erythropoïétines chez les patients cancéreux: évidences pour la survie

Comparison: Survival  
Outcome: Overall survival



**FIGURE 13** Survival results. Note that the boxes on the plots do not appear at the correct size. Approximately 75% of the information is contributed by just the four largest trials. OR, odds ratio

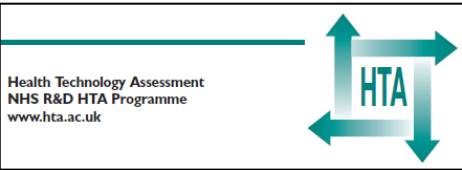
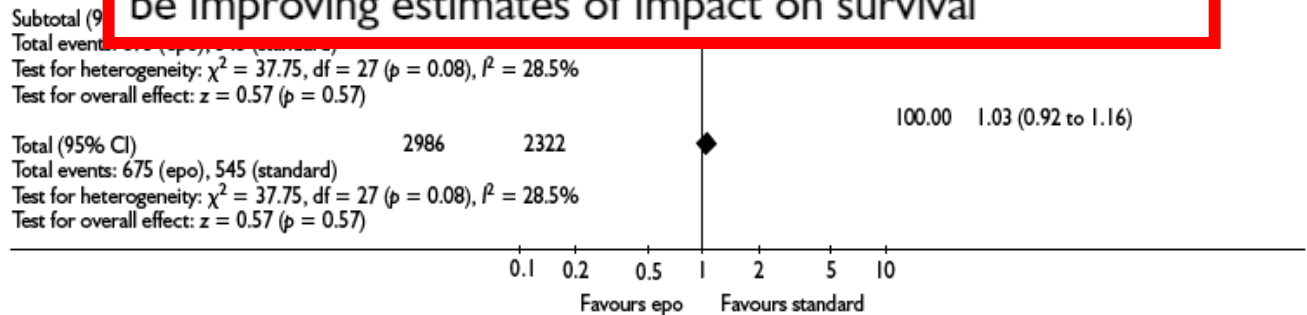
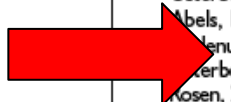


# Erythropoïétines chez les patients cancéreux: évidences pour la survie

Comparison: Survival  
Outcome: Overall survival

Study or subcategory	Epo n/N	Standard n/N	Peto OR (IPD) 95% CI	Weight %	Peto OR (IPD) (95% CI)	O-E	Variance
01 All studies							
Dunphy, 1999 <sup>100</sup>	0/15	1/15	← [ ] →	0.07	0.14 (0.00 to 11.39)	-0.39	0.20
Throuvalas, 2000 <sup>115</sup>	0/28	1/27	← [ ] →	0.07	0.13 (0.00 to 10.30)	-0.41	0.20
Thatcher, 1999a <sup>113</sup>	1/42	1/22	← [ ] →	0.15	0.49 (0.03 to 8.78)	-0.33	0.46
Cazzola, 1995 <sup>97</sup>	2/117	1/29	← [ ] →	0.17	0.43 (0.03 to 6.70)	-0.43	0.51
Smith, 2003 <sup>91</sup>	3/64	0/22	← [ ] →	0.19	3.86 (0.29 to 51.78)	0.77	0.57
Thompson, 2000 <sup>114</sup>	3/45	0/21	← [ ] →	0.21	4.52 (0.38 to 53.37)	0.95	0.63
Del Mastro, 1997 <sup>99</sup>	1/31	3/31	← [ ] →	0.33	0.36 (0.05 to 2.56)	-1.02	1.00
Ten Bokkel, 1998 <sup>112</sup>	4/87	2/33	← [ ] →	0.41	0.80 (0.14 to 4.64)	-0.28	1.24
Thatcher, 1999b <sup>113</sup>	5/44	2/22	← [ ] →	0.46	1.26 (0.24 to 6.59)	0.32	1.40

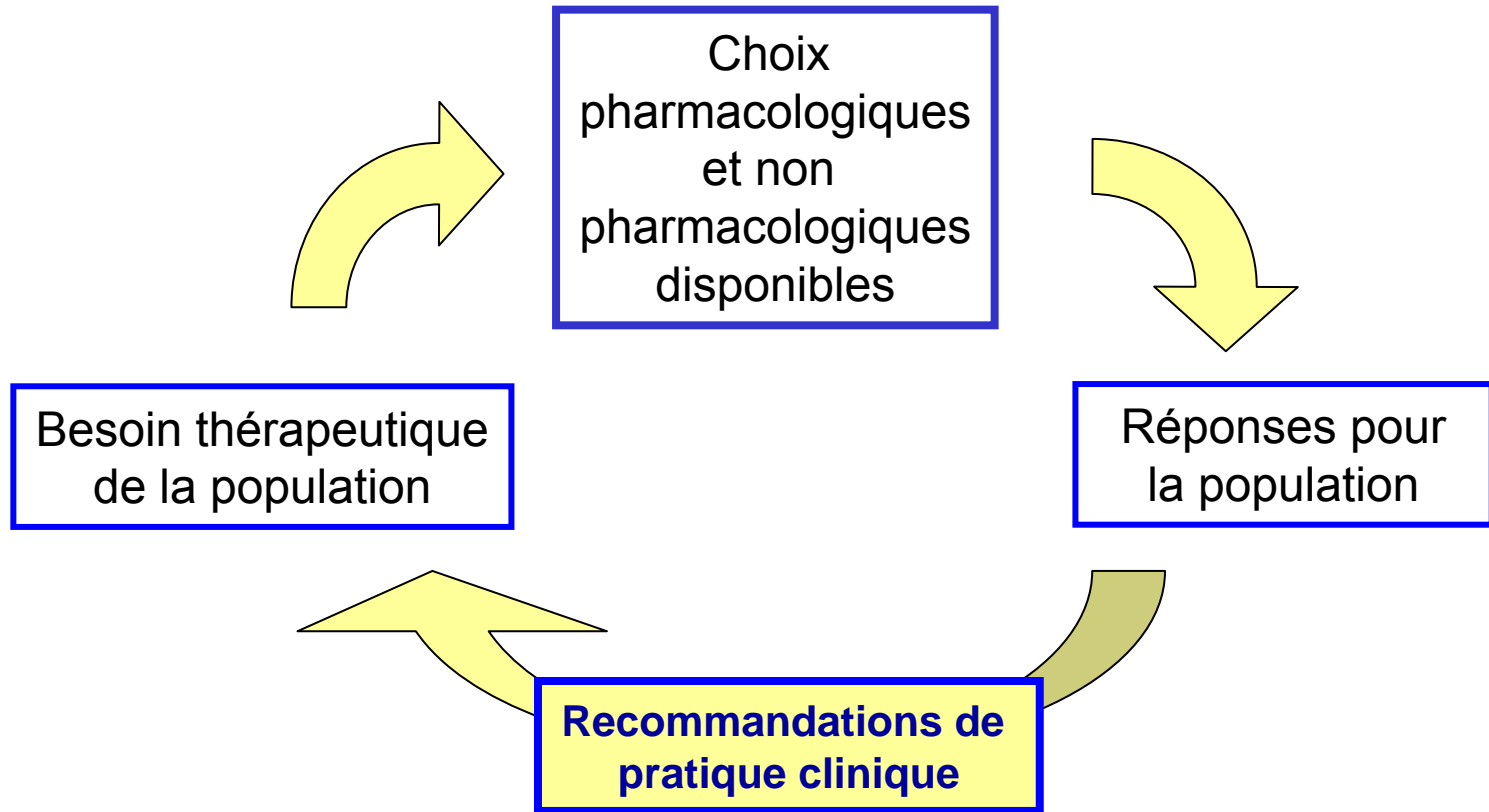
**Conclusions:** Epo is effective in improving haematological response and reducing RBCT requirements, and appears to have a positive effect on HRQoL. The incidence of side-effects and effects on survival remains highly uncertain. However, if there is no impact on survival, it seems highly unlikely that epo would be considered a cost-effective use of healthcare resources. The main target for further research should be improving estimates of impact on survival



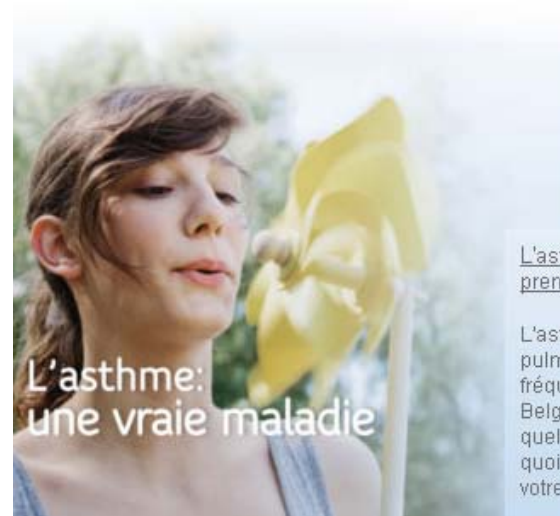
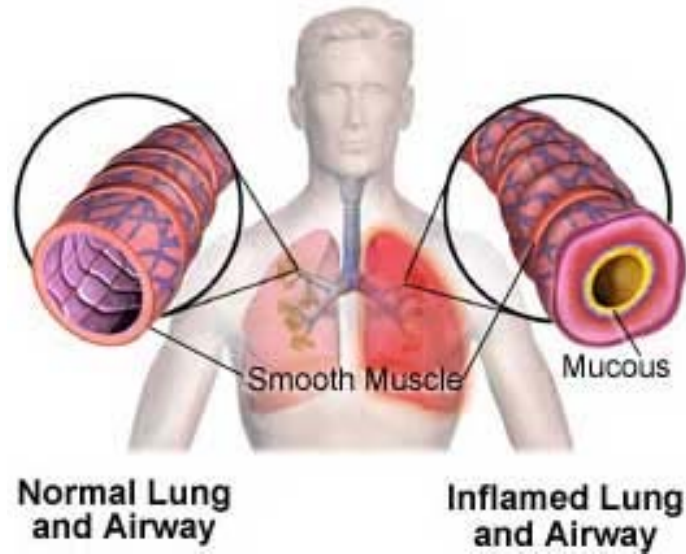
Health Technology Assessment  
2007; Vol. 11: No. 13

**FIGURE 13** Survival results. Note that the boxes on the plots do not appear at the correct size. Approximately 75% of the information is contributed by just the four largest trials. OR, odds ratio

# Modèle de pharmacie clinique



# Application 1: l'asthme



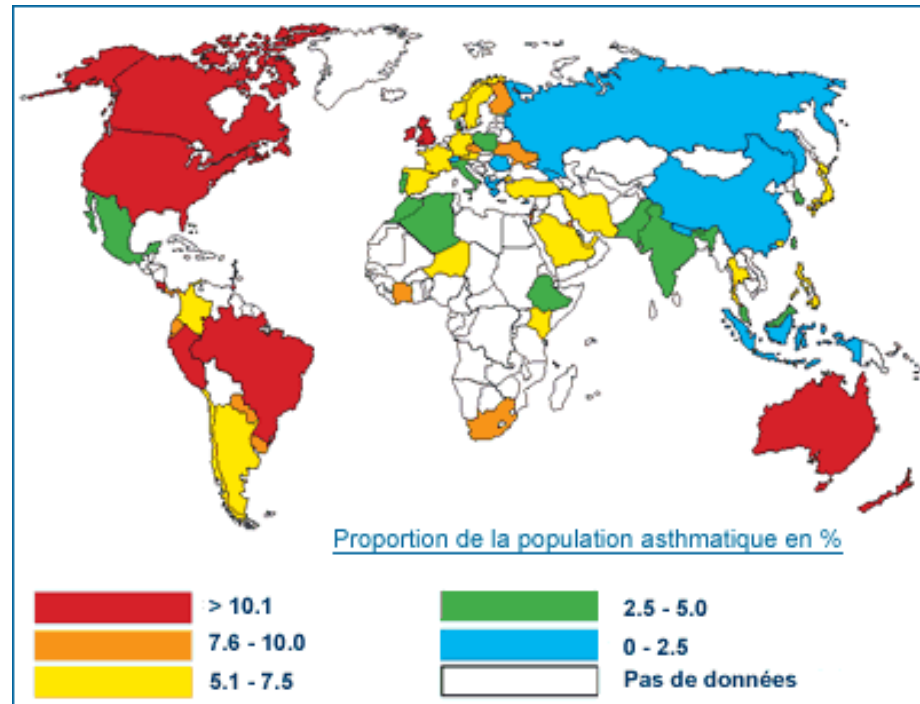
L'asthme:  
une vraie maladie

L'asthme est une maladie à prendre au sérieux.

L'asthme est l'une des maladies pulmonaires chroniques les plus fréquentes : environ 8% des Belges sont concernés. Mais quels en sont les symptômes ? A quoi sont-ils dus ? Parlez-en à votre pharmacien.

# Prévalence de l'asthme ...

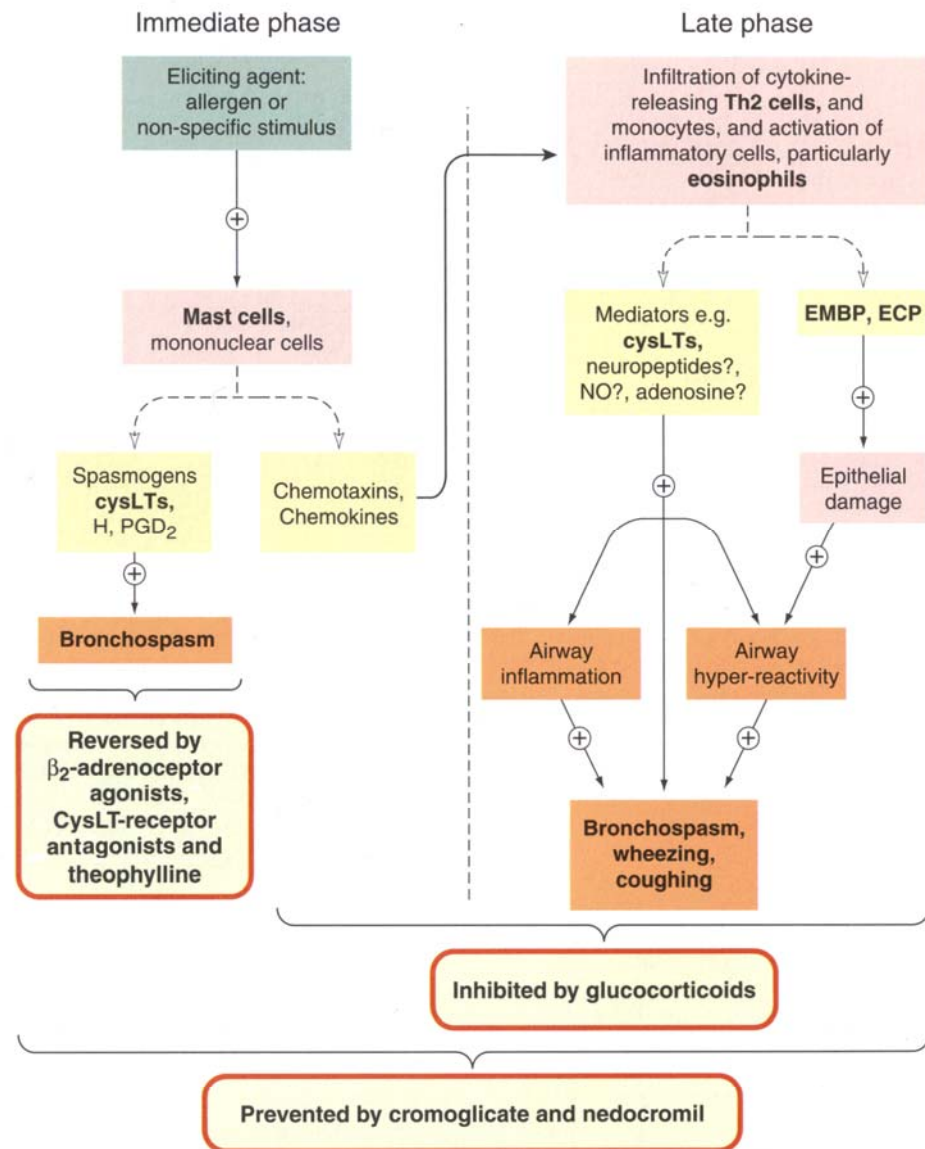
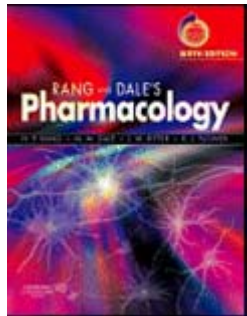
- L'Organisation mondiale de la santé estime que plus de 180 000 décès par an sont dus à cette affection.
- 8 % de la population suisse souffrent d'asthme, contre 2 % seulement il y a 25 ou 30 ans ;
- Dans l'ensemble de l'Europe occidentale, selon un institut belge, l'Institut de l'Allergologie l'UBC, l'incidence de l'asthme a doublé en dix ans ;
- En Australie, un enfant de moins de 16 ans sur six est touché.



Prévalence mondiale de l'asthme clinique © Gina

<http://www.ginasthma.com/>

# Points d'action des médicaments de l'asthme



**Fig. 22.3** Outline of the reactions thought to occur in asthma, with the actions of the main drugs. Important mediators and cells are emphasised. (CysLTs, cysteinyl-leukotrienes (leukotrienes C<sub>4</sub> and D<sub>4</sub>); H, histamine; EMBP, eosinophil major basic protein; ECP, eosinophil cationic protein; iNO, induced nitric oxide.) For more detail of the Th2-derived cytokines and chemokines, see Chapter 15, page 225 and Figure 15.4. Note that not all asthmatic subjects respond to cromoglicic acid or nedocromil, and that theophylline and the cysteinyl-leukotriene receptor antagonists are only second-line drugs.

# Médicaments de l'asthme...

---

- à visée principalement bronchodilatatrice
  - $\beta$ -2 agonistes
    - courte durée d'action
    - longue durée d'action
  - xanthines (théophylline)
  - antagonistes des récepteurs aux leucotriènes
  - antagonistes muscariniques
  - antagonistes  $H_1$  \*
- à visée principalement anti-inflammatoire
  - glucocorticoïdes
  - cromoglycates
- associations  $\beta$ -2 agonistes-corticoïdes
- anti-IgE

---

\* n'ont pas de place dans l'asthme car action uniquement sur la première phase (exception: kétotifène)

# Médicaments de l'asthme...

- à visée principalement bronchodilatatrice
  - $\beta$ -2 agonistes
    - courte durée d'action
    - longue durée d'action
  - xanthines (théophylline)
  - antagonistes des récepteurs aux leucotriènes
  - antagonistes muscariniques
  - antagonistes  $H_1$  \*



• à visée principalement anti-inflammatoire

**Qu'allez-VOUS recommander ?**

- cromoglycates

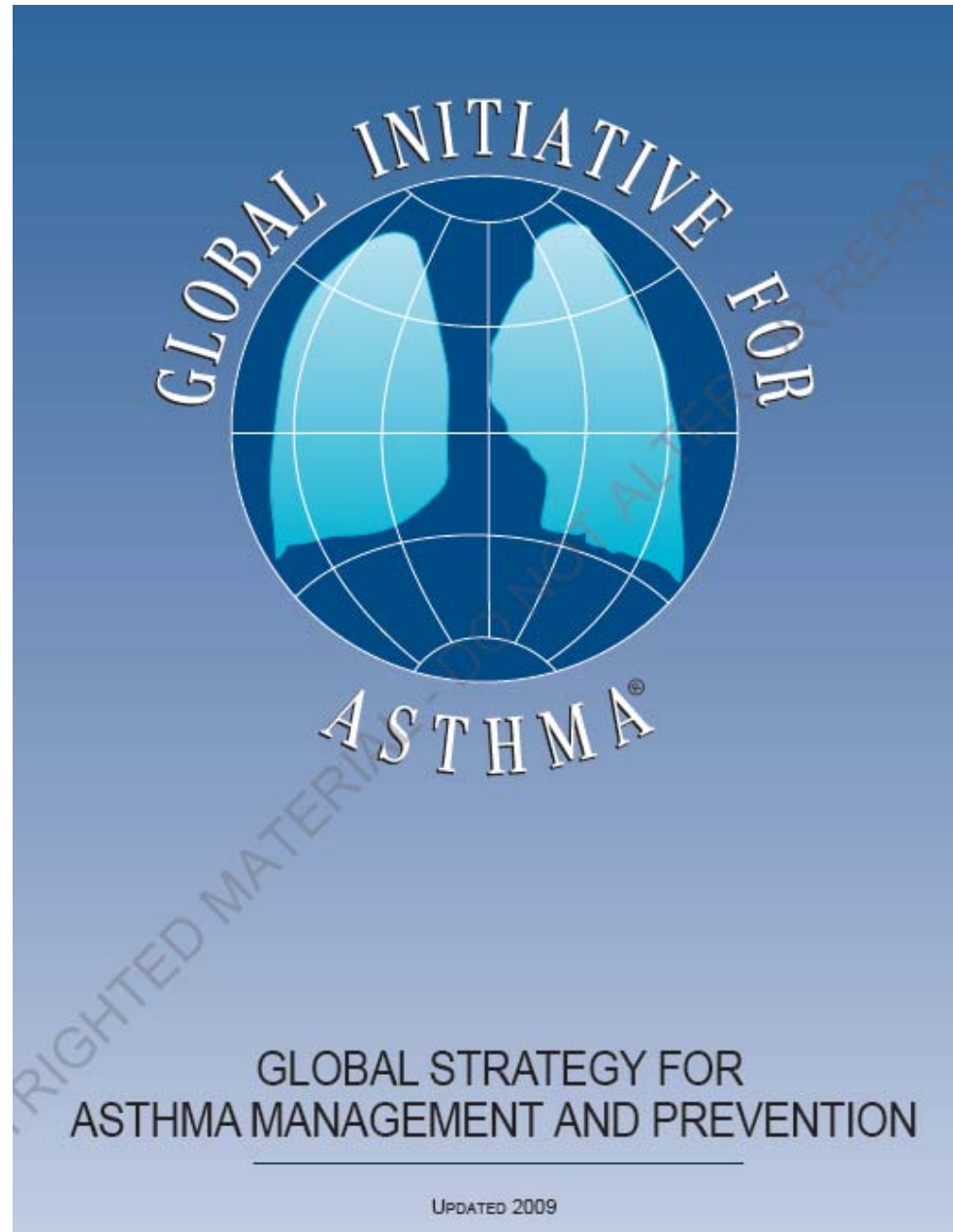
- associations  $\beta$ -2 agonistes-corticoïdes
- anti-IgE

\* n'ont pas de place dans l'asthme car action uniquement sur la première phase (exception: kétotifène)



**Traitement de  
l'asthme  
(patients ambulants):  
recommandations**

<http://www.ginasthma.org>



# GINA: comment construire les recommandations

The GINA Science Committee was established in 2002 to review published research on asthma management and prevention, to evaluate the impact of this research on recommendations in the GINA documents related to management and prevention, and to post yearly updates on the GINA website. The first update of the 2006 report (2007 update) included the impact of publications from July 1, 2006 through June 30, 2007; the 2008 updated included the impact of publications from July 1, 2007 through June 30, 2008. This 2009 update includes the impact of publications from July 1, 2008 through June 30, 2009.

<http://www.ginasthma.org>

**Table A. Description of Levels of Evidence**

Evidence Category	Sources of Evidence	Definition
A	Randomized controlled trials (RCTs). Rich body of data.	Evidence is from endpoints of well designed RCTs that provide a consistent pattern of findings in the population for which the recommendation is made. Category A requires substantial numbers of studies involving substantial numbers of participants.
B	Randomized controlled trials (RCTs). Limited body of data.	Evidence is from endpoints of intervention studies that include only a limited number of patients, posthoc or subgroup analysis of RCTs, or meta-analysis of RCTs. In general, Category B pertains when few randomized trials exist, they are small in size, they were undertaken in a population that differs from the target population of the recommendation, or the results are somewhat inconsistent.
C	Nonrandomized trials. Observational studies.	Evidence is from outcomes of uncontrolled or nonrandomized trials or from observational studies.
	Panel consensus judgment.	This category is used only in cases where the provision of some guidance was deemed valuable but the clinical literature addressing the subject was insufficient to justify placement in one of the other categories. The Panel Consensus is based on clinical experience or knowledge that does not meet the above-listed criteria.

# GINA: comment construire les recommandations

<http://www.ginasthma.org>

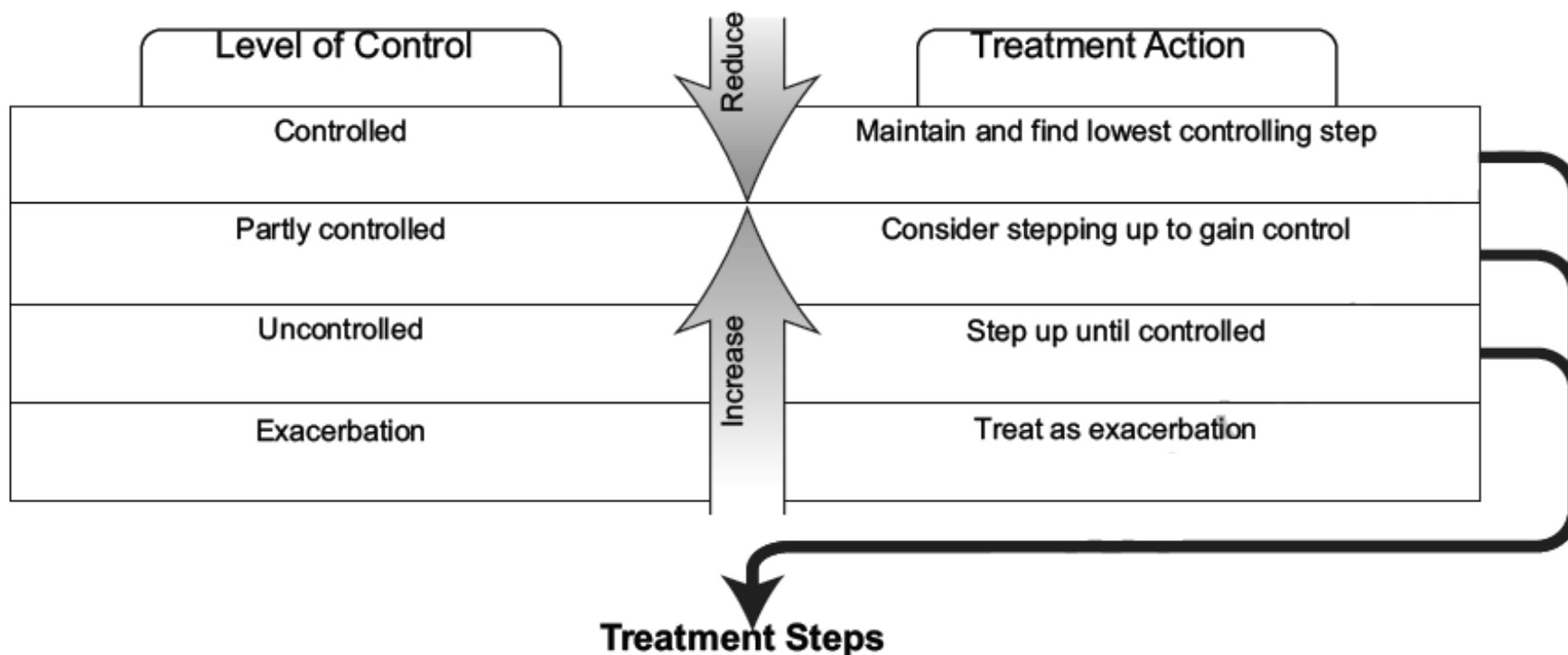
<b>Figure 2-4. Classification of Asthma Severity by Clinical Features Before Treatment*</b>
<b>Intermittent</b>
Symptoms less than once a week Brief exacerbations Nocturnal symptoms not more than twice a month <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> or PEF ≥ 80% predicted</li> <li>• PEF or FEV<sub>1</sub> variability &lt; 20%</li> </ul>
<b>Mild Persistent</b>
Symptoms more than once a week but less than once a day Exacerbations may affect activity and sleep Nocturnal symptoms more than twice a month <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> or PEF ≥ 80% predicted</li> <li>• PEF or FEV<sub>1</sub> variability &lt; 20 – 30%</li> </ul>
<b>Moderate Persistent</b>
Symptoms daily Exacerbations may affect activity and sleep Nocturnal symptoms more than once a week Daily use of inhaled short-acting β <sub>2</sub> -agonist <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> or PEF 60-80% predicted</li> <li>• PEF or FEV<sub>1</sub> variability &gt; 30%</li> </ul>
<b>Severe Persistent</b>
Symptoms daily Frequent exacerbations Frequent nocturnal asthma symptoms Limitation of physical activities <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> or PEF ≤ 60% predicted</li> <li>• PEF or FEV<sub>1</sub> variability &gt; 30%</li> </ul>

\*The worst feature determines the severity classification.

# GINA: vers l'action

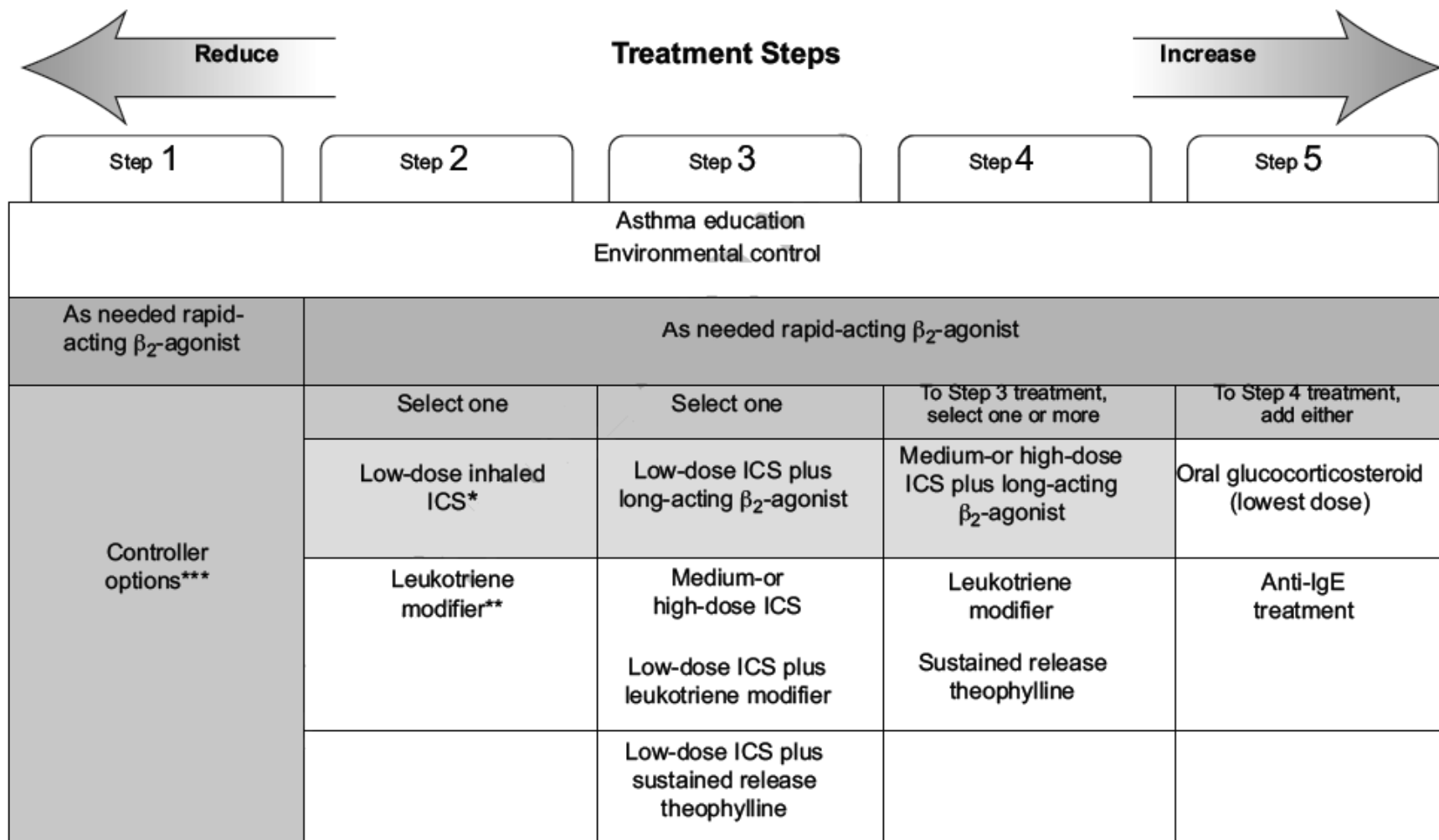
## Management Approach Based On Control

For Children Older Than 5 Years, Adolescents and Adults



<http://www.ginasthma.org>

# GINA: vers l'action



\* ICS = inhaled glucocorticosteroids

\*\*= Receptor antagonist or synthesis inhibitors

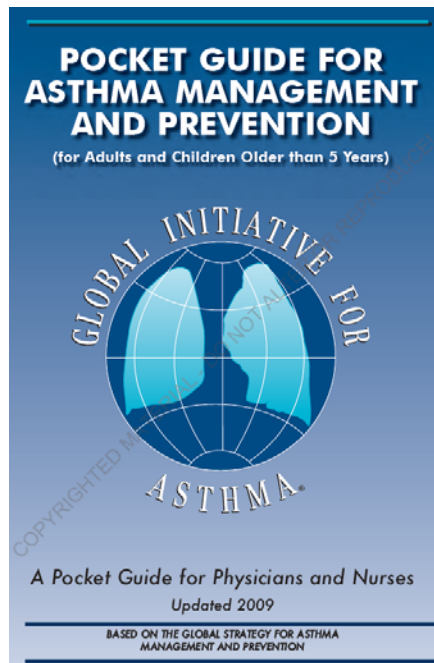
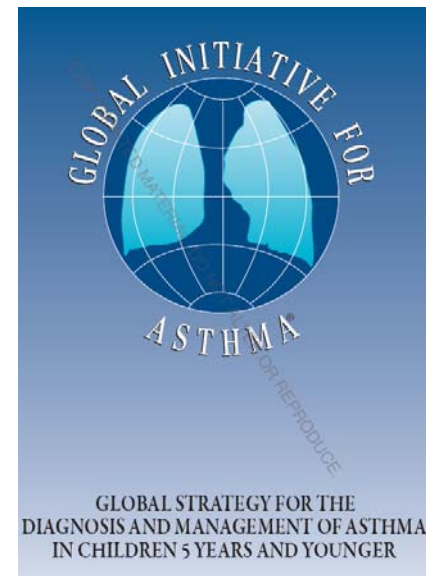
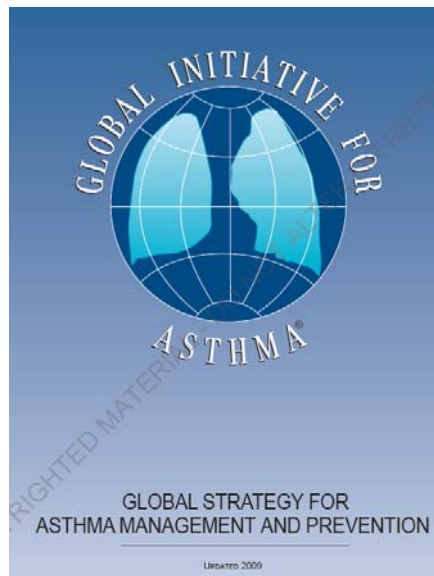
\*\*\* = Preferred controller options are shown in shaded boxes

*Alternative reliever treatments include inhaled anticholinergics, short-acting oral  $\beta_2$ -agonists, some long-acting  $\beta_2$ -agonists, and short-acting theophylline.*

*Regular dosing with short and long-acting  $\beta_2$ -agonist is not advised unless accompanied by regular use of an inhaled glucocorticosteroid.*

# Traitement de l'asthme (patients ambulants):

## généralisation et globalisation



## Application en Belgique...


### Asthme: recommandation

A partir du 1<sup>er</sup> novembre 2008, la prescription des médicaments pour le traitement de l'asthme est basée sur cette recommandation. Le traitement des exacerbations (*poussées aiguës*) ne fait pas partie de cette recommandation.

Cette recommandation est publiée au Moniteur Belge du 15 octobre 2008.

Informations supplémentaires:

CBIP [www.cbip.be](http://www.cbip.be)  
BCFI Répertoire, chapitre 4.

 [www.inami.be](http://www.inami.be)  
Questions?:  
[asthmebpco@inami.fgov.be](mailto:asthmebpco@inami.fgov.be)

octobre 2008

<http://www.ginasthma.org>

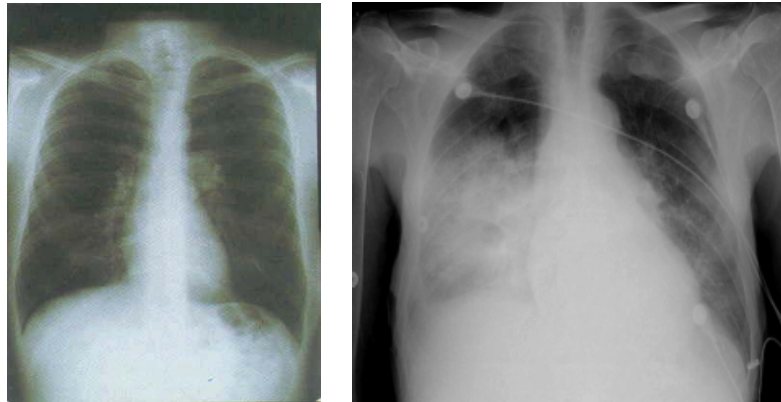
# La pneumonie communautaire...

## définition

infection pulmonaire contractée en dehors de l'hôpital

## diagnostic

radio du thorax



Pneumonie communautaire: données épidémiologiques (repris de Delaunois, 1998)

Incidence	- 2 à 15 cas/1000 personnes/an
Taux d'hospitalisation	- Varie de 1 à 35% des cas selon les séries, en fonction de l'âge ou de facteurs épidémiologiques, mais aussi de la variabilité des facteurs qui ont décidé l'admission - En moyenne 20 à 25% des cas seraient hospitalisés
Mortalité	- Cas traités au domicile: 3% - Patients dont la gravité de la pneumonie a nécessité l'hospitalisation: 20% (30% chez les patients plus âgés)

# La pneumonie: signes cliniques

## pneumonie typique

patient âgé  
toux productive  
expectoration purulente  
température élevée, frissons  
dyspnée  
douleur pleurale  
extrathoraciques

*Comorbidités comme facteur  
de risque:  
BPCO, maladies CV, SNC, diabète*

## pneumonie atypique

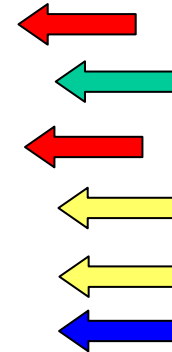
patient jeune  
toux non productive  
  
température variable  
prodrome grippal  
symptômes



# La pneumonie communautaire: causes...

**Table 1.** Frequency of isolated pathogens in community-acquired pneumonia in the community setting

Pathogen	Frequency (%)
No pathogen identified	49.8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19.3
Viruses	11.7
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	11.1
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	8.0
<i>Haemophilus influenzae</i>	3.3
<i>Legionella spp</i>	1.9
Other organisms	1.6
<i>Chlamydia psittaci</i>	1.5
<i>Coxiella burnetii</i>	0.9
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.5
Gram-negative enteric bacteria	0.4
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.2



Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J Suppl* 2002; **36**, 20s-7s.

# La pneumonie communautaire: les patients

## 4 classes de patients

1. Pneumonie communautaire chez un patient ambulant de < 60 ans, sans facteur de risque
2. Pneumonie communautaire chez un patient ambulant avec co-morbidité ou > 60 ans
3. Pneumonie communautaire nécessitant une hospitalisation
4. Pneumonie communautaire nécessitant une hospitalisation aux soins intensifs:
  - fréquence respiratoire < 30/min et insuffisance respiratoire sévère
  - anomalies radiologiques profondes
  - choc

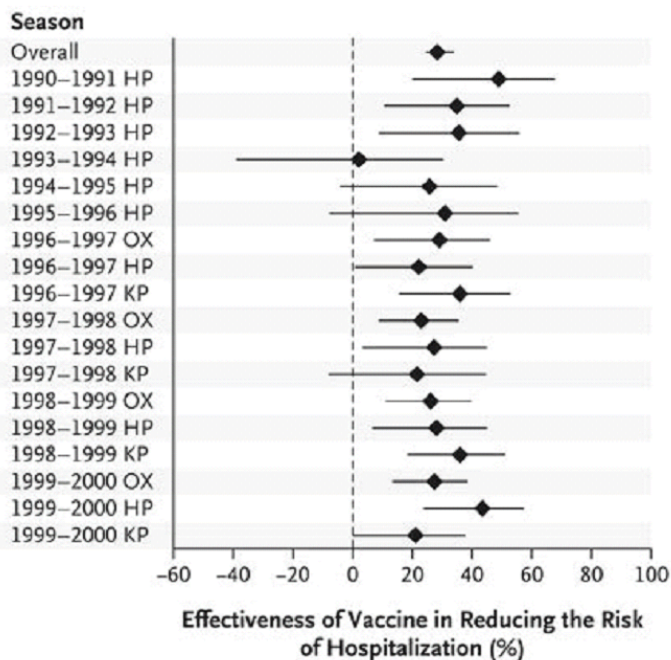
# La pneumonie communautaire : prevention

## Prévention : vaccination contre la grippe et contre le pneumocoque

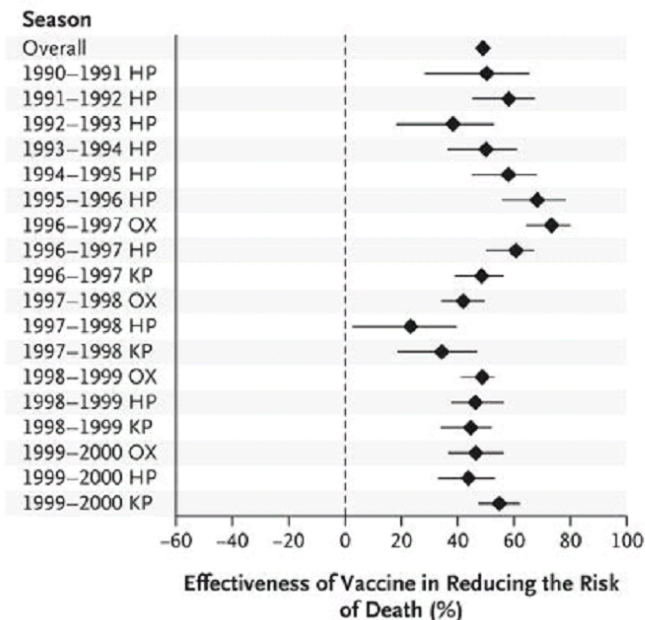


A

Effectiveness of the Influenza Vaccine in Reducing the Risk of Hospitalization for Pneumonia or Influenza (Panel A) and Death (Panel B)



B



Nichol et al, N Engl J Med. 2007 Oct 4;357(14):1373-81

# La pneumonie communautaire : traitements antibactériens possibles

Bactérie	premier choix ?	alternative ?
1. <i>S. pneumoniae</i> <sup>1</sup>	amoxicilline seule <sup>a</sup> céphalosporine 2ème génér.	fluoroquinolone respiratoire <sup>b</sup> kétolide <sup>c</sup>
2. Mycoplasma <sup>2</sup> Chlamydia <sup>2</sup>	Macrolide <sup>d</sup> Tétracycline	fluoroquinolone respiratoire <sup>b</sup> kétolide <sup>c</sup>
3. <i>H. influenzae</i> <sup>3</sup>	amoxicilline + ac. clavulanique céphalosporine 2ème génér.	fluoroquinolone respiratoire <sup>b</sup>

<sup>1</sup> *S. pneumoniae* ne produit pas de  $\beta$ -lactamase

<sup>2</sup> insensible aux  $\beta$ -lactames

<sup>3</sup> producteur fréquent de  $\beta$ -lactamase

<sup>a</sup> nombreux génériques (bon marché)

<sup>b</sup> moxifloxacin ou lévofloxacin

<sup>c</sup> télithromycine

<sup>d</sup> érythromycine – clarithromycine - azithromycine

# La pneumonie communautaire : que propose la Belgique ?

**Table 2.** Classes of antibiotics recommended as first-line or alternative treatment according to current guidelines for initial oral (unless otherwise specified) empiric antibiotic therapy for adult outpatients with community-acquired pneumonia.

Key: + : first line recommendation; (+) : alternative.

Organization <sup>a</sup> (country <sup>b</sup> or region)	Class (level 3 [J01] of the ATC classification: <a href="http://www.whocc.no">http://www.whocc.no</a> )										
	β-lactam <sup>c</sup> (J01C or D)	macrolide (J01F)	tetracycl. (J01A)	quinolone <sup>d</sup> (J01M)	strepto-gramin <sup>e</sup> (J01F)	lincosam-ide <sup>f</sup> (J01F)	β-lactam + macrolide	β-lactam + tetracycl.	β-lactam + quinolone	quinolone + macrolide	quinolone+ lincosam.
BAPCOC Belgium (BE)	+ (+)			(+)			(+)			(+)	

Carbonelle et al., 9th Annual meeting of the International Society of Pharmacovigilance  
"From Pharmacovigilance to Risk Management"

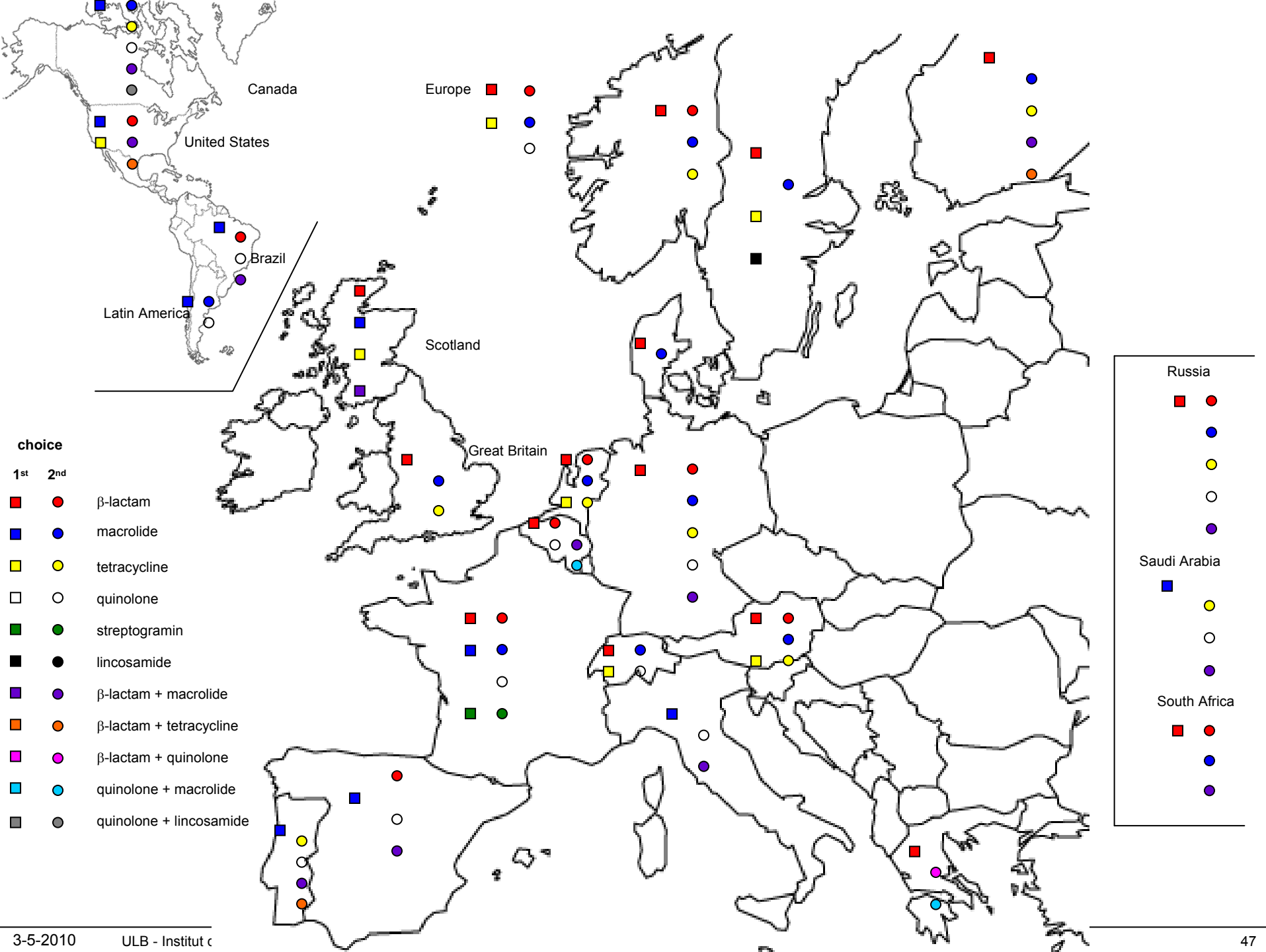
# La pneumonie communautaire : que propose les autres ?

**Table 2.** Classes of antibiotics recommended as first-line or alternative treatment according to current guidelines for initial oral (unless otherwise specified) empiric antibiotic therapy for adult outpatients with community-acquired pneumonia.

Key: + : first line recommendation; (+) : alternative.

Organization <sup>a</sup> (country <sup>b</sup> or region)	Class (level 3 [J01] of the ATC classification: <a href="http://www.whocc.no">http://www.whocc.no</a> )										
	β-lactam <sup>c</sup> (J01C or D)	macrolide (J01F)	tetracycl. (J01A)	quinolone <sup>d</sup> (J01M)	strepto-gramin <sup>e</sup> (J01F)	lincosam-ide <sup>f</sup> (J01F)	β-lactam + macrolide	β-lactam + tetracycl.	β-lactam + quinolone	quinolone + macrolide	quinolone+lincosam.
<b>ERS/ESCMID</b> Europe (EUR)	+ (+)	(+)	+	(+)							
<b>AFSSAPS</b> France (FR)	+ (+)	+ (+)		(+)	+ (+)						
<b>ASP</b> Norway (NO)	+ (+)	(+)	(+)								
<b>BAPCOC</b> Belgium (BE)	+ (+)			(+)			(+)			(+)	
<b>BTS</b> Great Britain (GB)	+	(+)	(+)								
<b>DSMF/SLD/SYY</b> Finland (FI)	+	(+)	(+)	(+)			(+)	(+)			
<b>CIO</b> Italy (IT)		+		(+)			(+)				
<b>IRF</b> Denmark (DK)	+	(+)									
<b>KEEL</b> Greece (GR)	+						(+)		(+)		
<b>OEGI</b> Austria (AT)	+ (+)	(+)	+								

Carbonelle et al., 9th Annual meeting of the International Society of Pharmacovigilance  
"From Pharmacovigilance to Risk Management"



# Pourquoi tant de divergences ?

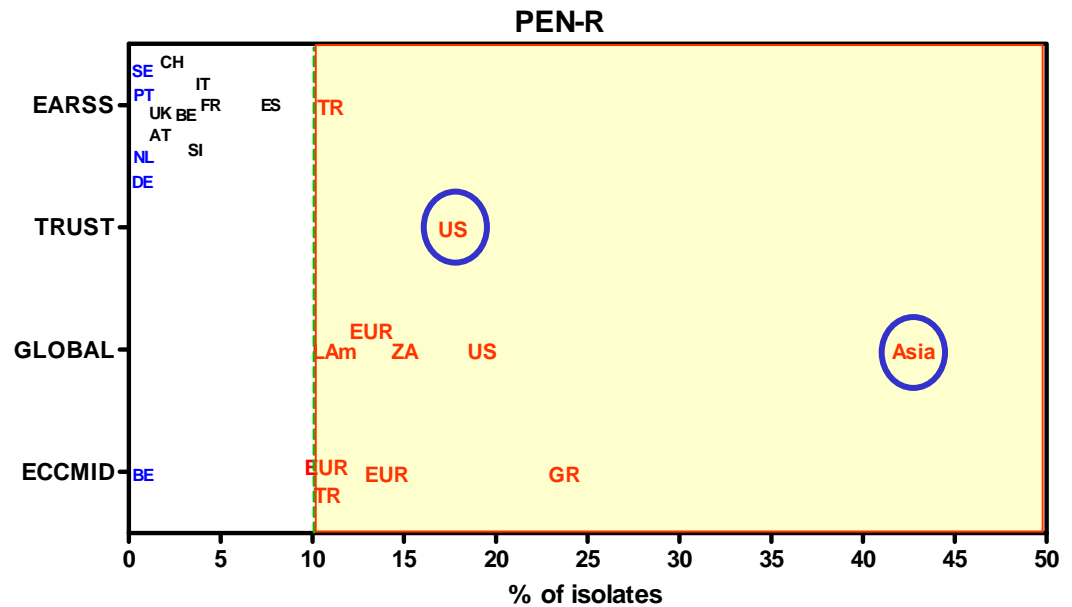
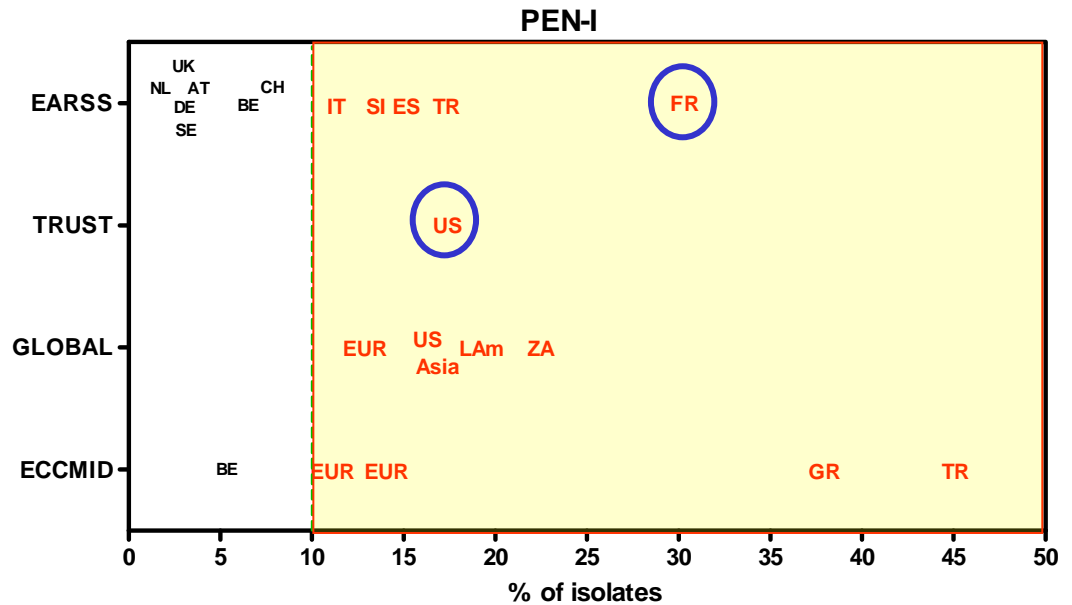
- variation dans l'épidémiologie de la résistance



# Populations à risque d'échec bactériologique \*

\*analyse de la résistance de *S. pneumoniae* aux antibiotiques de "1ère ligne (pénicillines) selon les système de surveillance et/ou les publications récentes

- **EARSS**: European Antimicrobial Surveillance system
- **TRUST**: Tracking Resistance in the United States Today
- **GLOBAL**: Global Landscape On the Bactericidal Activity of Levofloxacin
- **ECCMID**: abstracts of the 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

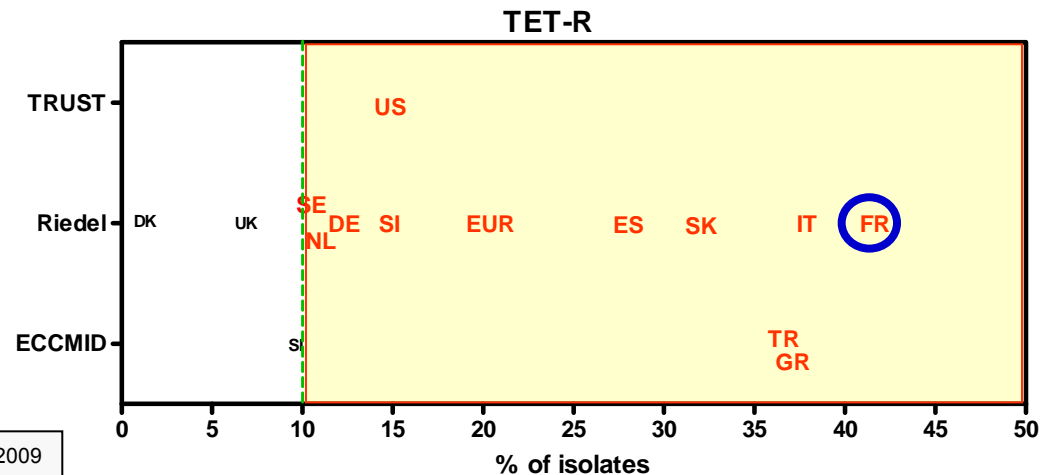
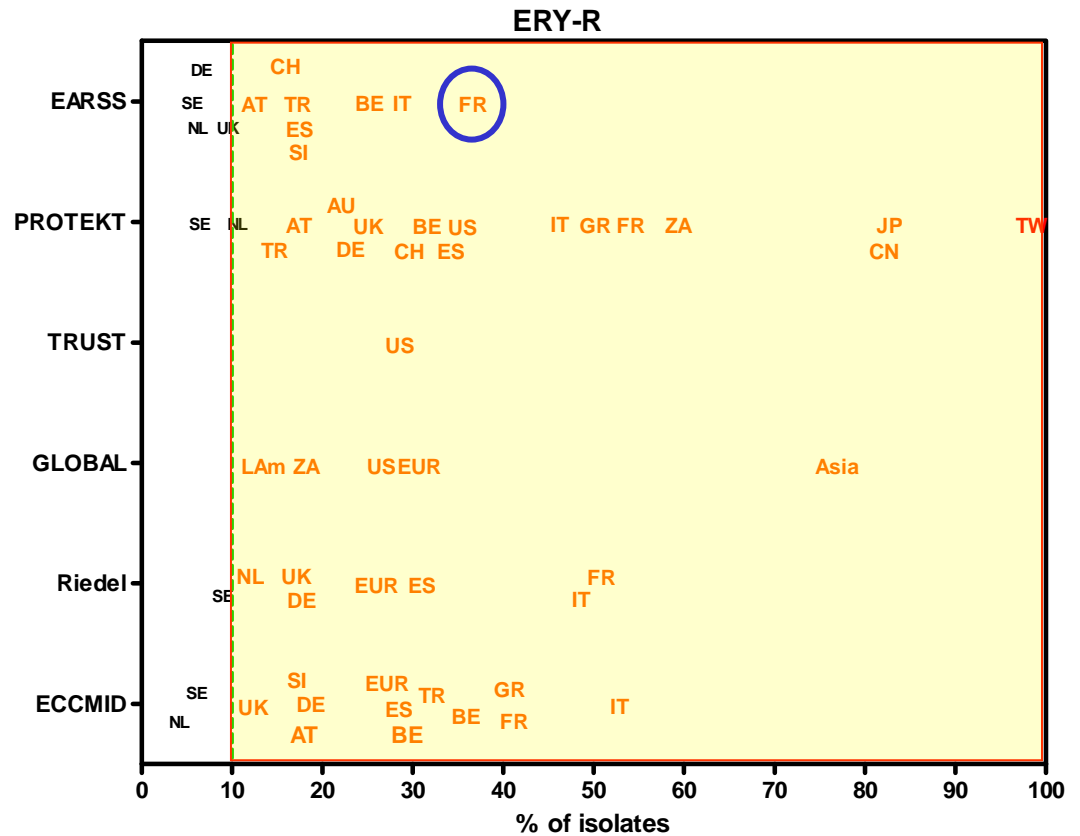


Carbonnelle *et al.*, 29th International Congress of Chemotherapy, Toronto, 2009

# Populations à risque d'échec bactériologique \*

\*analyse de la résistance de *S. pneumoniae* aux antibiotiques de "1ère ligne (pénicillines) selon les système de surveillance et ou les publications récentes

- **EARSS**: European Antimicrobial Surveillance system
- **TRUST**: Tracking Resistance in the United States Today
- **GLOBAL**: Global Landscape On the Bactericidal Activity of Levofloxacin
- **ECCMID**: abstracts of the 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

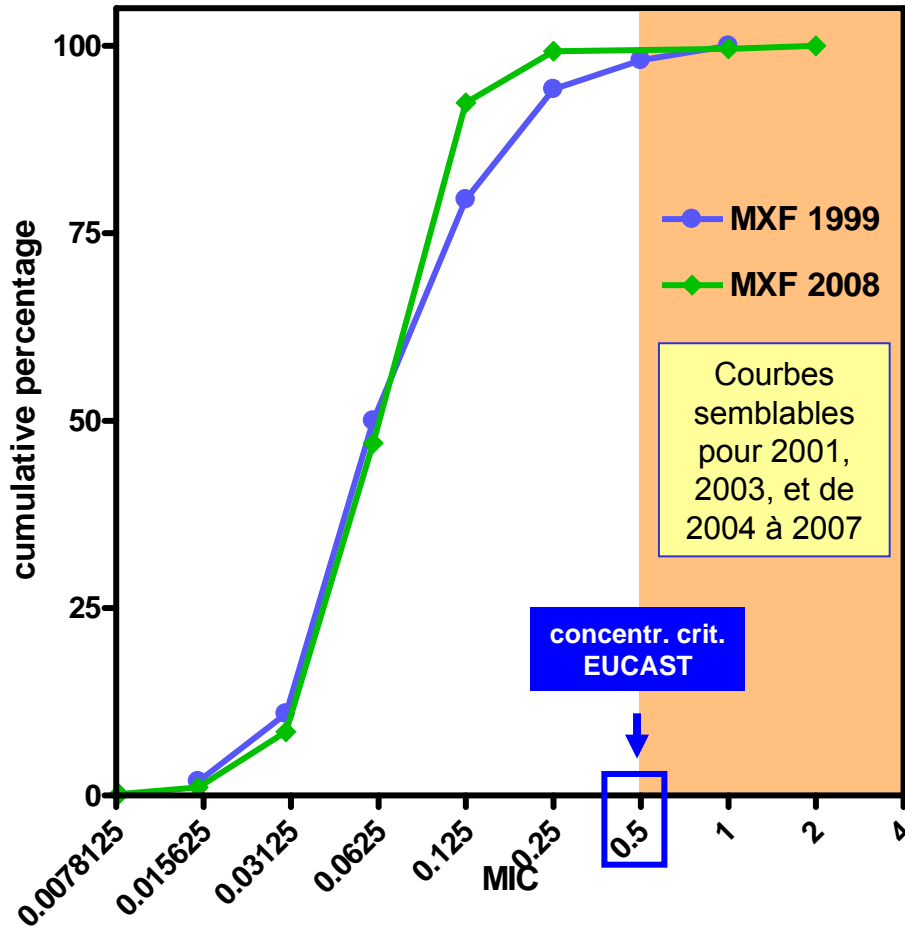


# Pourquoi tant de divergences ?

- variation dans l'épidémiologie de la résistance
- différences d'appréciation dans le rôle respectif
  - de *S. pneumoniae* →  $\beta$ -lactame
  - de *Mycoplasma* et *Chlamydia* → macrolide, tétracycline, fluroquinolone
- perception négative de certaines classes
  - fluroquinolones → crainte de toxicité et de résistance future
  - tétracyclines → crainte de toxicité et de résistance actuelle

# Les CMI de la moxifloxacine restent inchangées en Belgique depuis 1999 (malgré un usage important depuis 2003)

*S. pneumoniae* susceptibility to moxifloxacin in Belgium



Surveillance de l'Institut scientifique Belge de Santé publique pour des isolats de *S. pneumoniae* communautaires (n=156 en 1999 et 448 in 2008) collectés au niveau national

<http://www.iph.fgov.be>

Données disponibles annuellement de 1999 à 2008

Vanhoof *et al.*, 19th ECCMID, May 2009, Helsinki, Finlande

# Pourquoi tant de divergences ?

- variation dans l'épidémiologie de la résistance
- différences d'appréciation dans le rôle respectif
  - de *S. pneumoniae*
  - de *Mycoplasma* et *Chlamydia*
- perception négative de certaines classes
  - fluoroquinolones
  - tétracyclines
- **considération de prix**
  - présence de génériques
  - antibiotiques considérés comme chers
- traditions locales

# Question de prix ?

**Table 6:** Mean European drug acquisition costs for treatments most frequently cited in the guidelines for non-hospitalized CAP <sup>1</sup>

Treatment	DDD (g) <sup>a</sup>	DDD acquisition cost (€)		Recommended daily dose (RDD) in g <sup>d</sup>		RDD acquisition cost (€) <sup>e</sup>		Treatment duration (days) <sup>b</sup>		Treatment acquisition cost (€)	
		min. <sup>b</sup>	max. <sup>c</sup>	min.	max.	min.	max.	min.	max.	min. <sup>f</sup>	max. <sup>g</sup>
<b>1<sup>st</sup> line given alone</b>											
amoxicillin	1	0.75	1.14	1.5	3	1.13	3.42	7	14	7.88	47.88
doxycycline	0.1	0.29	1.02	0.2/(0.1)*	0.3	0.58	3.05	5	10	2.89	30.45
erythromycin	1	1.33	1.33	1	4	1.33	5.32	7	7	9.31	37.24
clarithromycin	0.5	1.05	2.85	1	1	2.09	5.69	7	10	14.63	56.90
roxithromycin	3	1.94	3.16	0.3	0.6	1.94	6.32	7	10	13.59	63.18
azithromycin	3	1.96	3.36	0.5	1.5	3.26	5.60	3	3	9.78	16.80
clindamycin	1.2	5.12	6.00	0.9	0.9	3.84	4.50	7	7	26.90	31.50
<b>2<sup>nd</sup> line or combinations</b>											
co-amoxiclav	1	1.08	1.43	1.875	1.89	2.50	1.43	5	7	9.45	17.52
amoxicillin +azithromycin	1/0.3	2.71	4.50	3/0.5	3/0.5	5.51	9.02	10 / 3	10 / 5	32.28	62.20
amoxicillin +clarithromycin	1/0.5	1.80	3.99	3/1	3/1	4.34	9.11	10	10	43.40	91.10
telithromycin	0.8	3.30	3.65	0.8	0.8	3.30	3.65	7	10	23.07	36.48
levofloxacin	0.5	4.41	6.38	0.5	1	4.41	12.75	7	10	30.87	127.50
moxifloxacin	0.4	4.40	5.50	0.4	0.4	4.40	5.50	7	10	30.77	54.96

# Question de prix ?

**Table 6:** Mean European drug acquisition costs for treatments most frequently cited in the guidelines for non-hospitalized CAP <sup>1</sup>

Treatment	DDD (g) <sup>a</sup>	DDD acquisition cost (€)		Recommended daily dose (RDD) in g <sup>d</sup>		RDD acquisition cost (€) <sup>e</sup>		Treatment duration (days) <sup>b</sup>		Treatment acquisition cost (€)	
		min. <sup>b</sup>	max. <sup>c</sup>	min.	max.	min.	max.	min.	max.	min. <sup>f</sup>	max. <sup>g</sup>
<b>1<sup>st</sup> line given alone</b>											
amoxicillin	1	0.75	1.14	1.5	3	1.13	3.42	7	14	7.88	47.88
doxycycline	0.1	0.29	1.02	0.2/(0.1)*	0.3	0.58	3.05	5	10	2.89	30.45
erythromycin	1	1.33	1.33	1	4	1.33	5.32	7	7	9.31	37.24
clarithromycin	0.5	1.05	2.85	1	1	2.09	5.69	7	10	14.63	56.90
roxithromycin	3	1.94	3.16	0.3	0.6	1.94	6.32	7	10	13.59	63.18
azithromycin	3	1.96	3.36	0.5	1.5	3.26	5.60	3	3	9.78	16.80
clindamycin	1.2	5.12	6.00	0.9	0.9	3.84	4.50	7	7	26.90	31.50
<b>2<sup>nd</sup> line or combinations</b>											
co-amoxiclav	1	1.08	1.43	1.875	1.89	2.50	1.43	5	7	9.45	17.52
amoxicillin +azithromycin	1/0.3	2.71	4.50	3/0.5	3/0.5	5.51	9.02	10 / 3	10 / 5	32.28	62.20
amoxicillin +clarithromycin	1/0.5	1.80	3.99	3/1	3/1	4.34	9.11	10	10	43.40	91.10
telithromycin	0.8	3.30	3.65	0.8	0.8	3.30	3.65	7	10	23.07	36.48
levofloxacin	0.5	4.41	6.38	0.5	1	4.41	12.75	7	10	30.87	127.50
moxifloxacin	0.4	4.40	5.50	0.4	0.4	4.40	5.50	7	10	30.77	54.96

# Pourquoi tant de divergences ?

- variation dans l'épidémiologie de la résistance
- différences d'appréciation dans le rôle respectif
  - de *S. pneumoniae*
  - de *Mycoplasma* et *Chlamydia*
- perception négative de certaines classes
  - fluoroquinolones
  - tétracyclines
- considération de prix
  - présence de génériques
  - antibiotiques considérés comme chers
- **traditions locales**

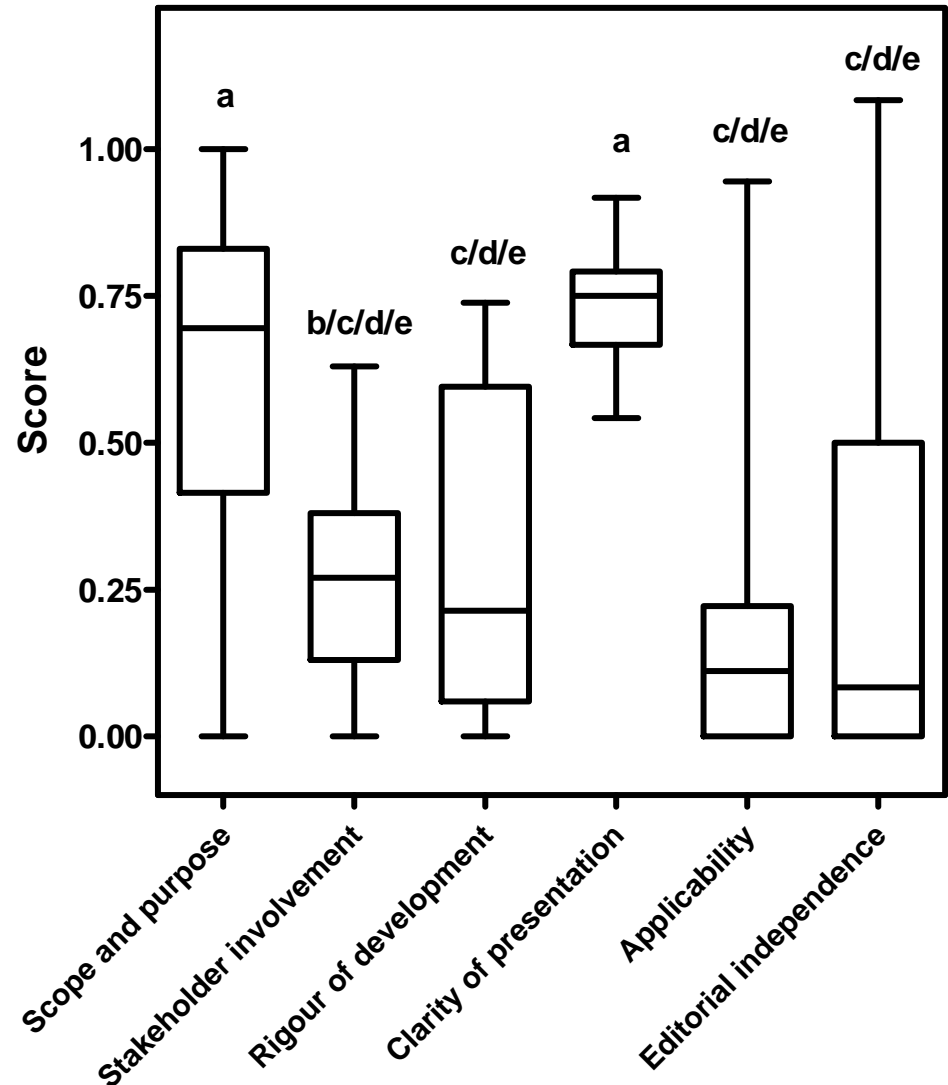
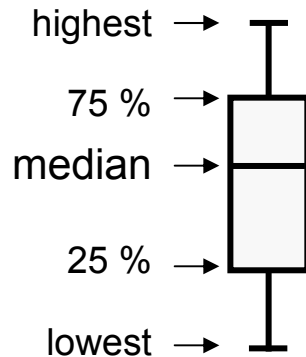


# Des recommandations de qualité variable ...

Analysis of 30 main guidelines using the AGREE instrument.

Mean scores for each of the 6 domains

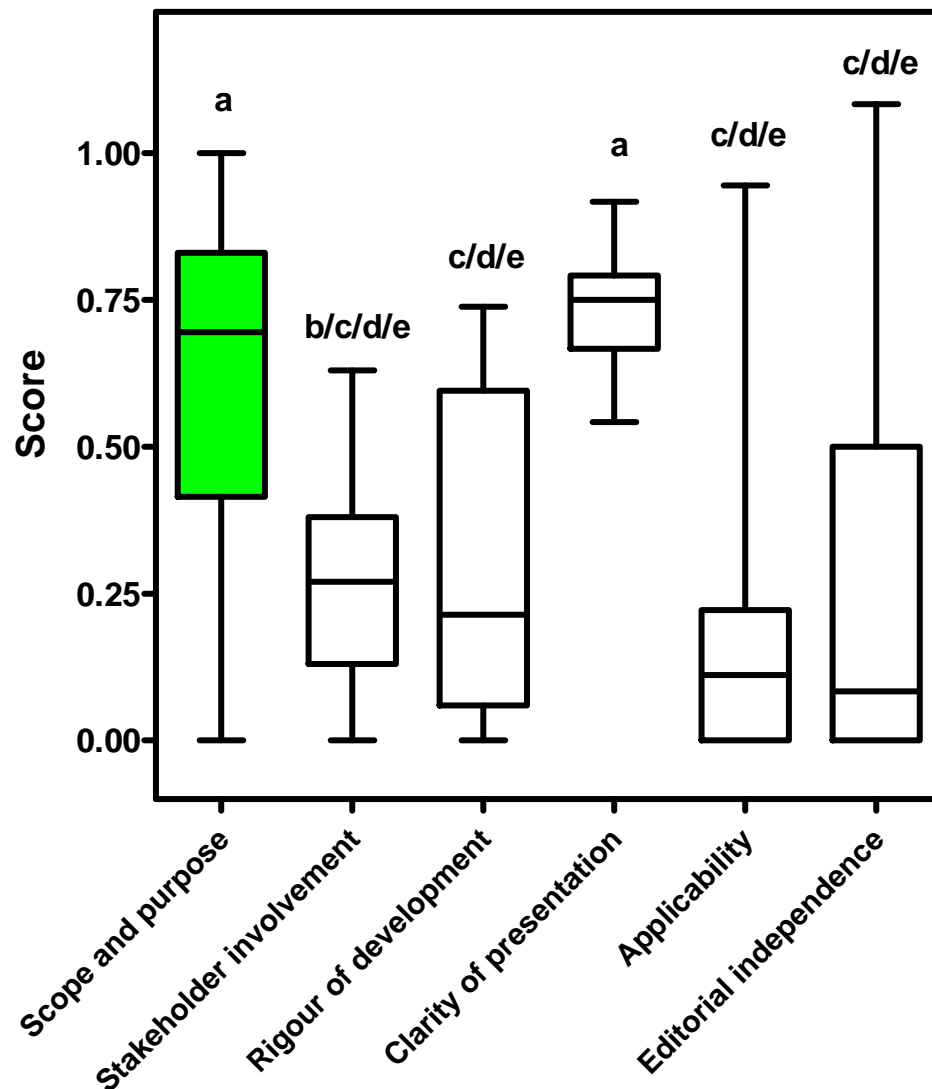
Scores of domains with different letters are significantly different from each other by non-parametric Kruskal-Wallis test using Dunn's Multiple Comparison Test for  $p \leq 0.05$ .



# Des recommandations de qualité variable ...

## Champs et objectifs

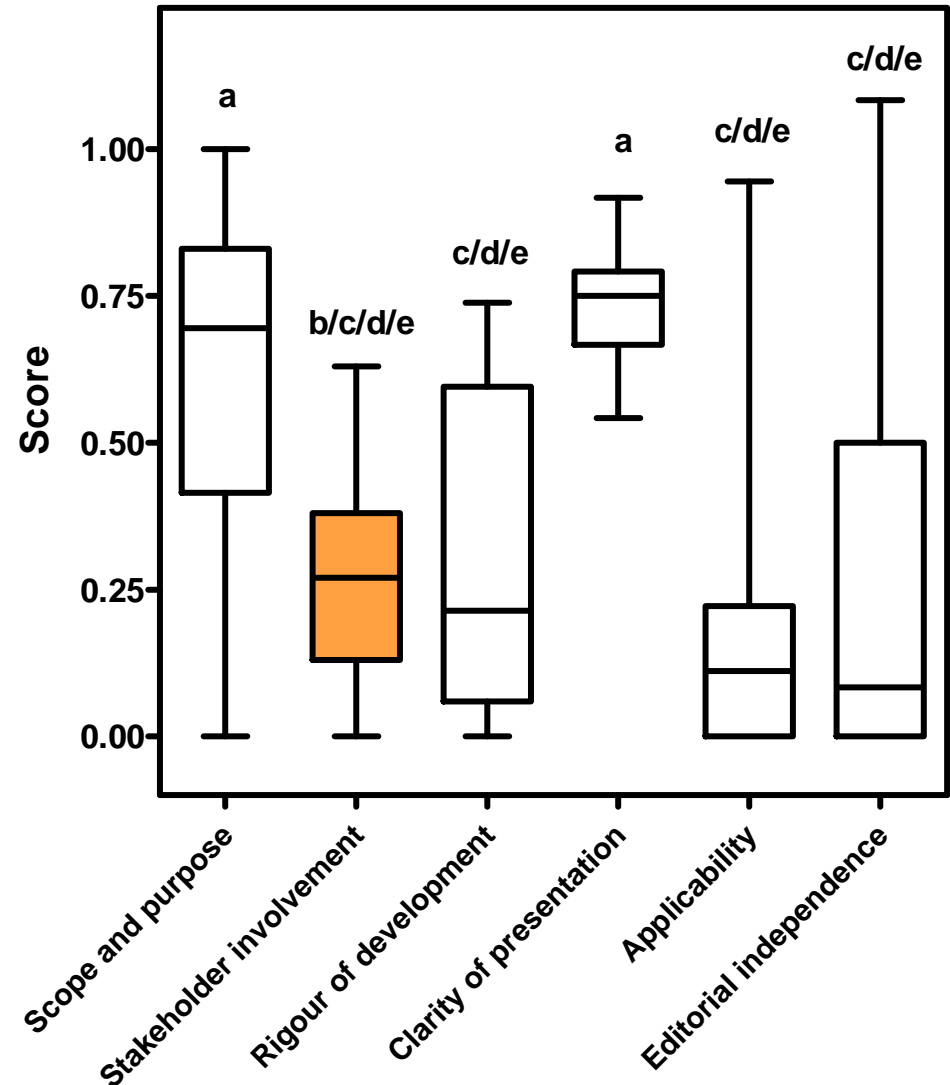
1. objectif global
2. questions cliniques abordées
3. groupes de patients cibles



# Des recommandations de qualité variable ...

## Participation des groupes concernés

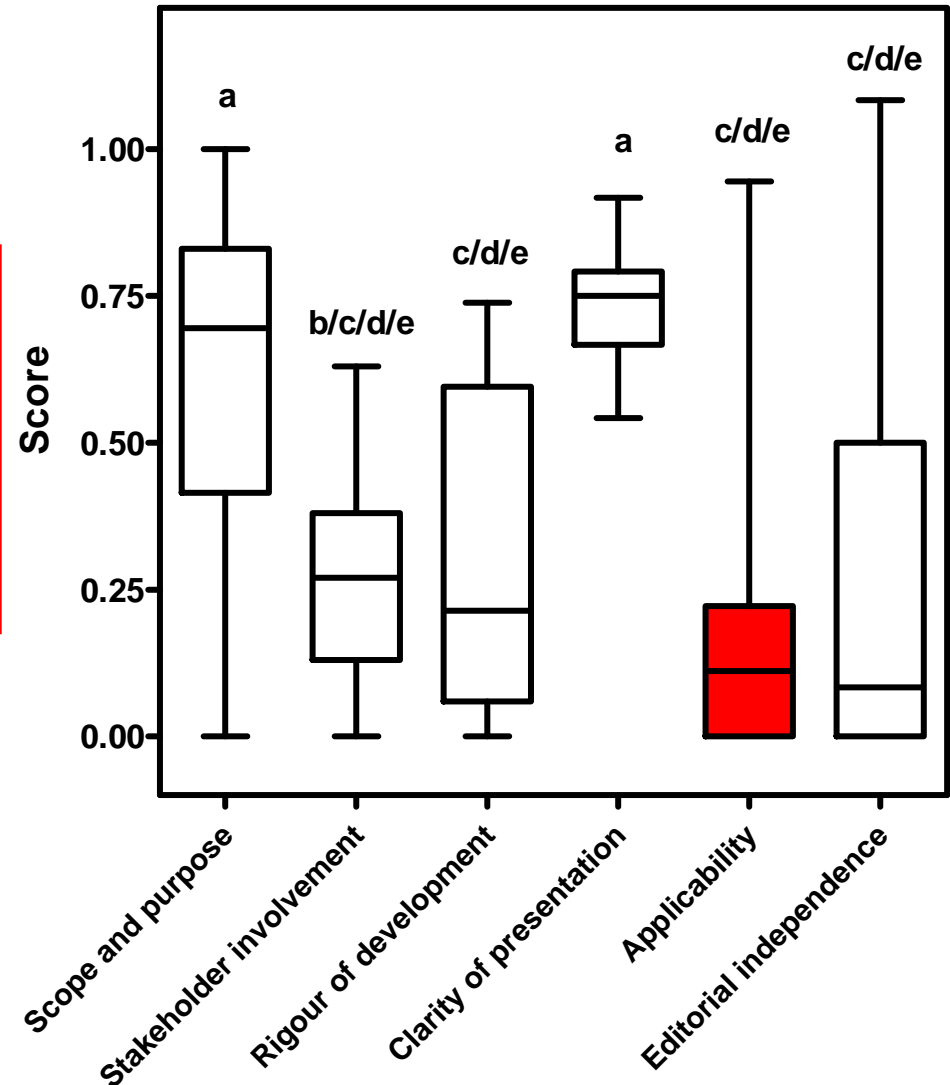
1. groupe ayant élaboré la RPC
2. opinion et préférence des patients
3. utilisateurs cibles clairement définis
4. test auprès des utilisateurs cibles.



# Des recommandations de qualité variable ...

## Applicabilité

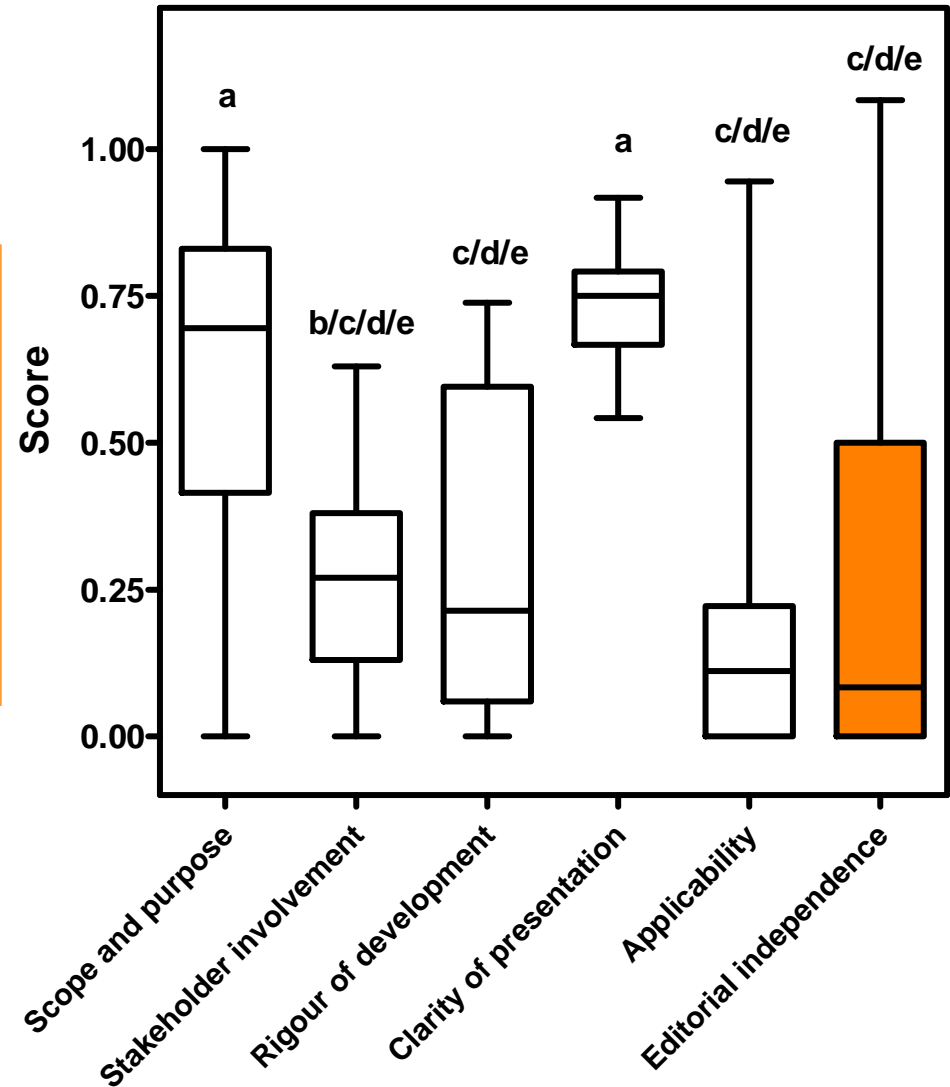
1. quelles sont les barrières ?
2. impact économique ?



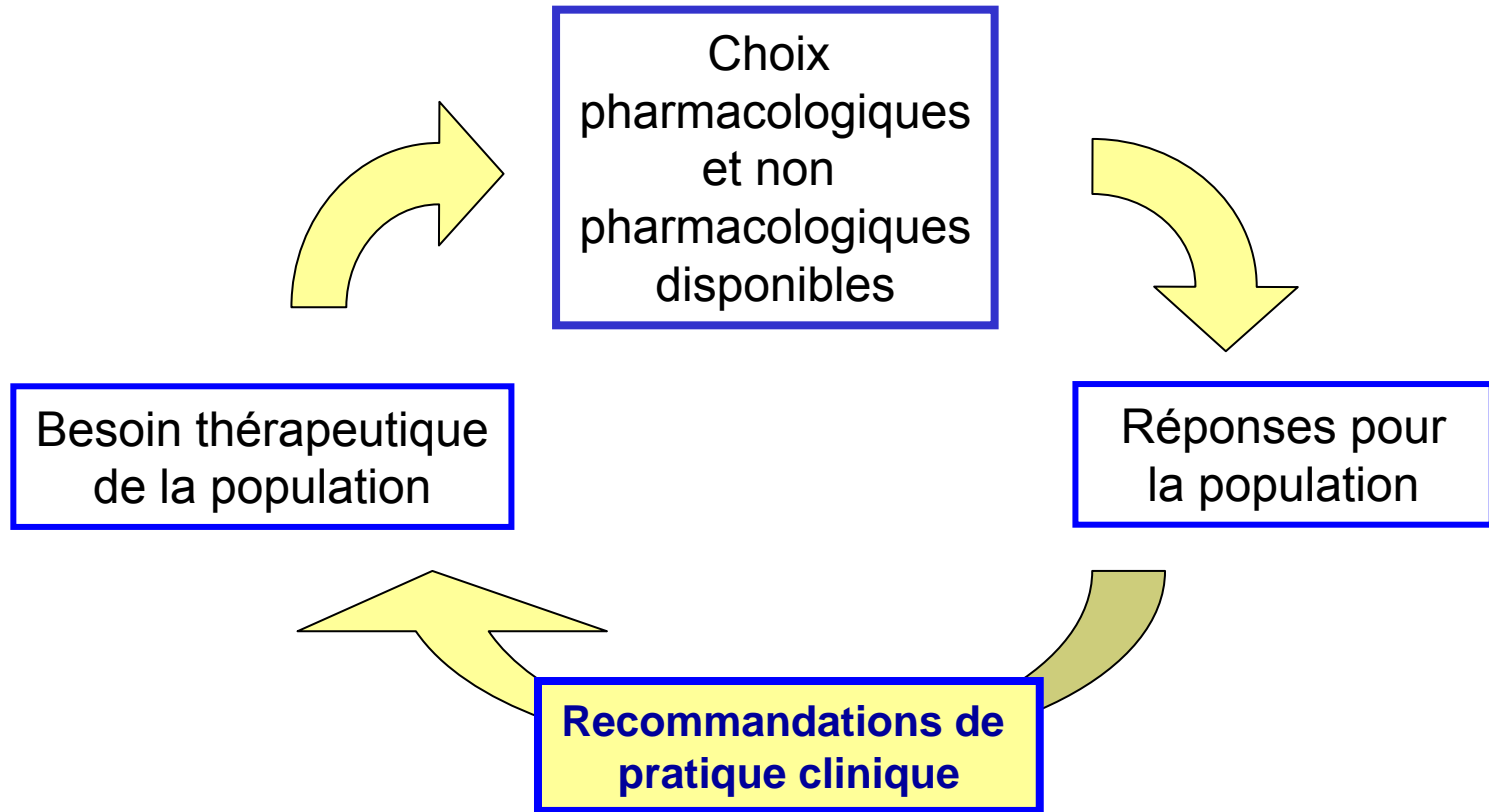
# Des recommandations de qualité variable ...

## Indépendance éditoriale

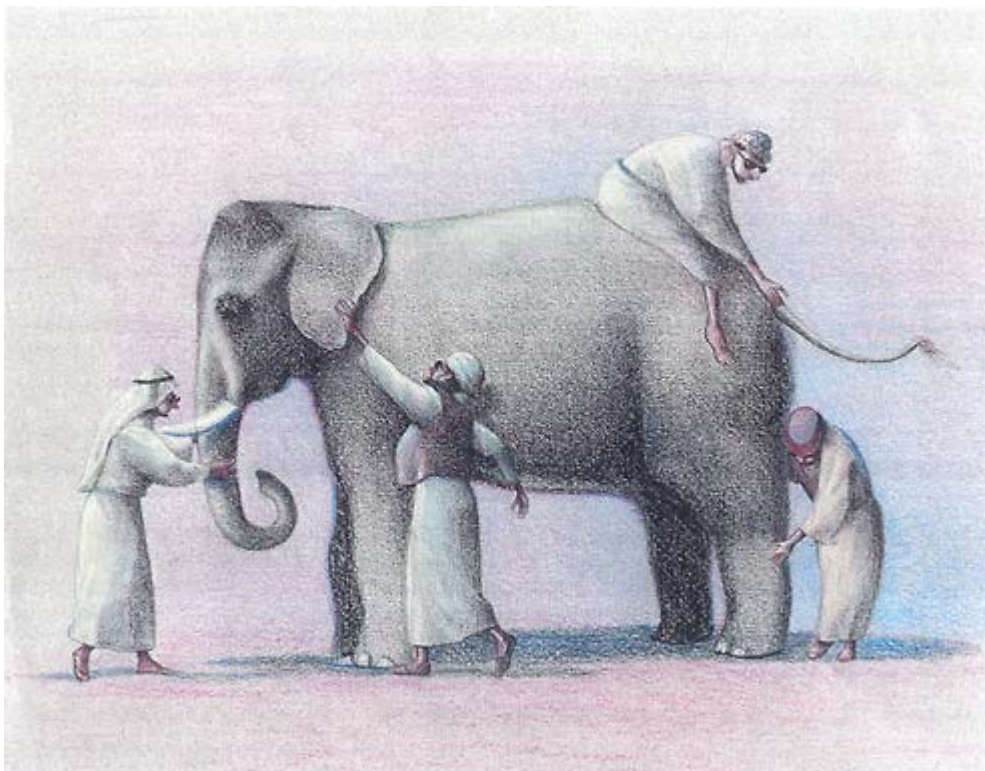
1. indépendance des organismes de financement.
2. conflits d'intérêt



# Bref, assez bien de travail ...



# La pharmacie clinique doit vraiment être vue de différentes façons ...



La dernière leçon donnera une vue globale de l'action du pharmacien clinicien ...  
et de ce que devrait être sa formation...