

*Chaque patient a droit à des soins sûrs, efficaces et axés sur le patient où la demande de soins est le point de départ et dont les soins pharmaceutiques font partie intégrante*



*Iedere patiënt heeft recht op veilige, effectieve en patiëntgerichte zorg waarbij de zorgvraag van de patiënt het uitgangspunt is en waarvan de farmaceutische zorg onlosmakelijk onderdeel is.*



## Pharmacie clinique: résultats cliniques



**UMONS**  
Université de Mons

Paul M. Tulkens, Dr Méd.

Centre de Pharmacie clinique  
*Louvain Drug Research Institute*  
Université catholique de Louvain

&

Faculté de médecine et de pharmacie  
Université de Mons

**Journée d'étude du Réseau des comités médico-pharmaceutiques  
Service public fédéral "Santé Publique"  
Bruxelles – 30 avril 2010**

# Mais qu'est-ce que la pharmacie clinique ?

- **Pharmacologie:**

discipline scientifique du vivant, subdivision de la biologie, qui étudie les mécanismes d'interactions entre une substance active et l'organisme dans lequel il évolue, de façon à pouvoir **ensuite** utiliser ces résultats à des fins thérapeutiques

- **Pharmacie:**

La pharmacie (du grec φάρμακον/pharmakôn signifiant drogue, venin ou poison) est la science s'intéressant à la conception, au mode d'action, à la préparation et à la **dispensation** des médicaments.

- **Pharmacie clinique:**

La pharmacie clinique est une pratique pharmaceutique **centrée sur le patient**, pour

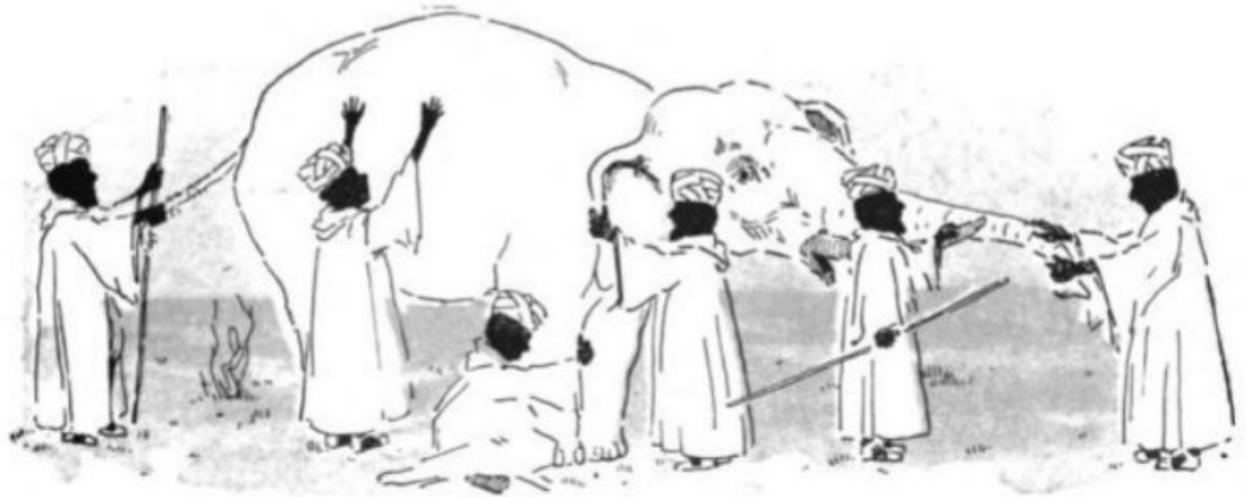
- assurer un usage aussi efficace et aussi sûr que possible des médicaments tels que prescrits et/ou existant
- assurer une optimisation de l'usage des médicaments (actuels ou nouveaux) susceptible d'en augmenter l'efficacité, d'en diminuer les effets indésirables, et, diminuer le coût global.

# A quoi s'engage le pharmacien clinicien ?

- En apportant ses "**soins pharmaceutiques**", le pharmacien s'engage à assumer envers les patients la responsabilité de l'**atteinte clinique** des objectifs préventifs, curatifs ou palliatifs de la pharmacothérapie mise en place par (ou en concertation étroite) avec le médecin
- Cet engagement peut s'exercer vis-à-vis d'un patient ou d'un groupe de patients précis, aussi bien en milieu ambulatoire qu'hospitalier. Il peut aussi s'envisager dans un cadre sociétal immédiat ou de progrès futur

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

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.**

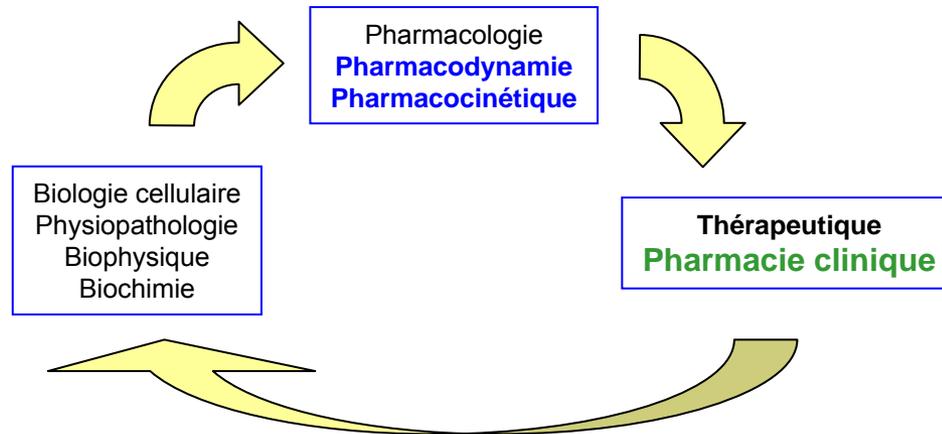
Sri Ramakrishna Paramahansa (February 18, 1836 - August 16, 1886), a famous mystic, used this parable to discourage dogmatism

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

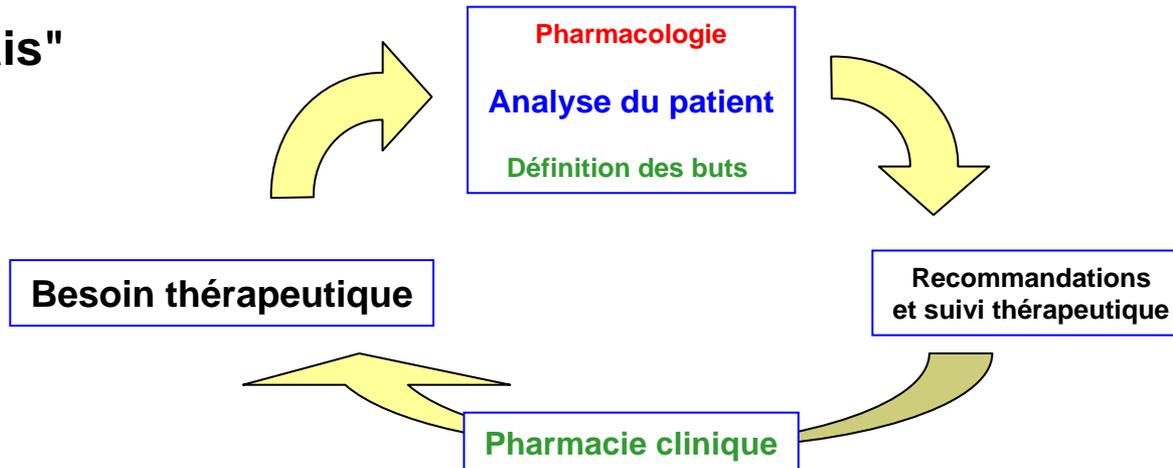
John Godfrey Saxe (June 2, 1816 – March 31, 1887), American poet, best known for his re-telling of the Indian parable "The blind men and the Elephant".

# Modèles de pharmacie clinique

## Modèle "américain"

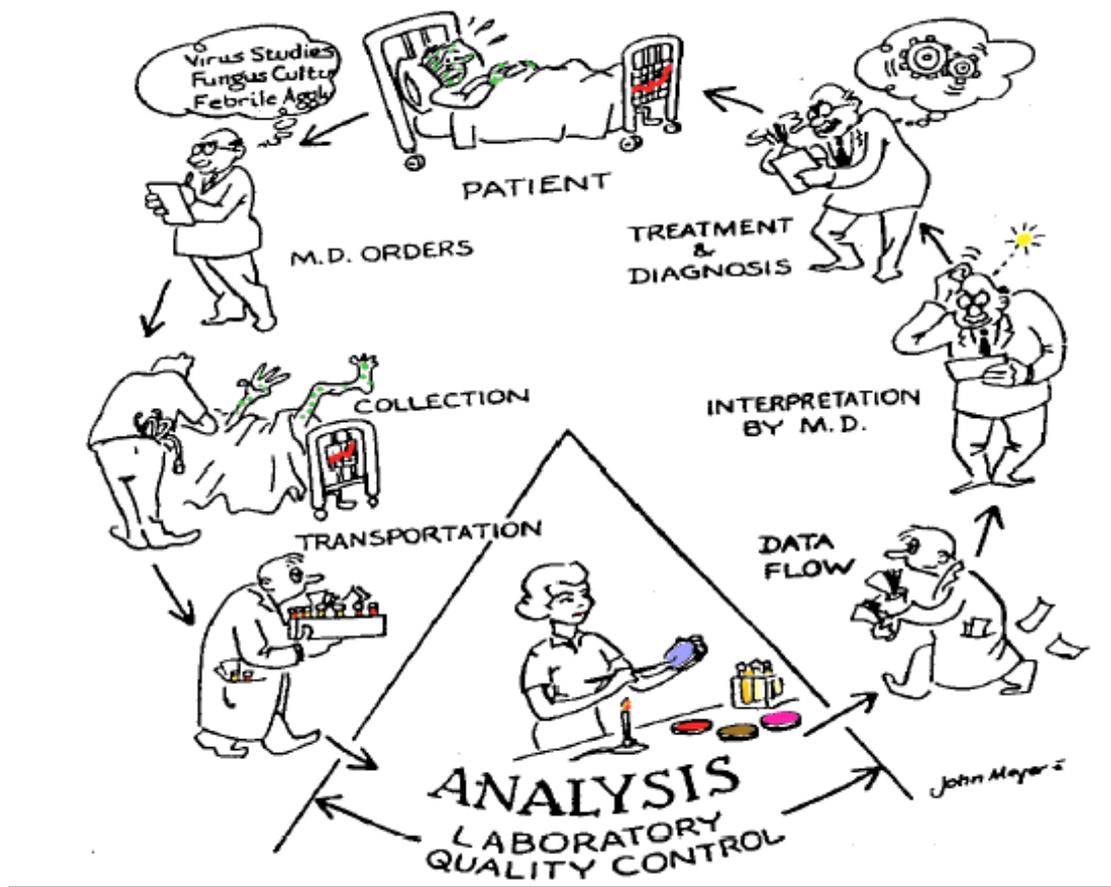


## Modèle "anglais"



# Un exemple de l'application du modèle américain

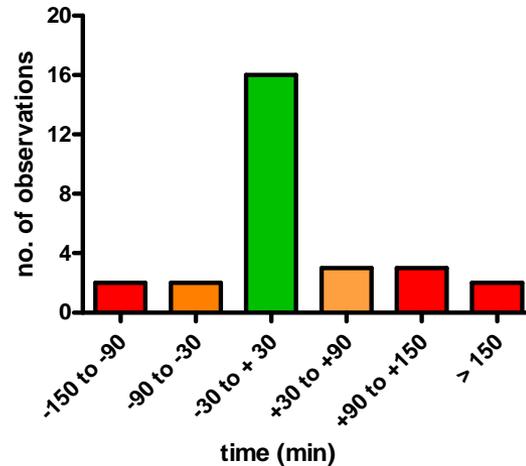
Une étude qualitative du monitoring thérapeutique de deux antibiotiques (vancomycine / amikacine)



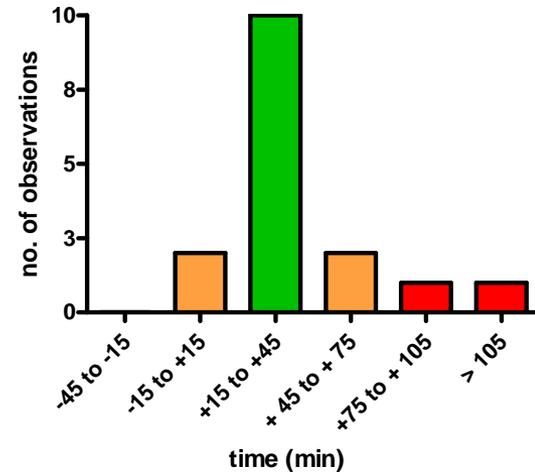
# Le résultat de l'observation par le pharmacien clinicien

Le temps de prélèvement est-il correct ?

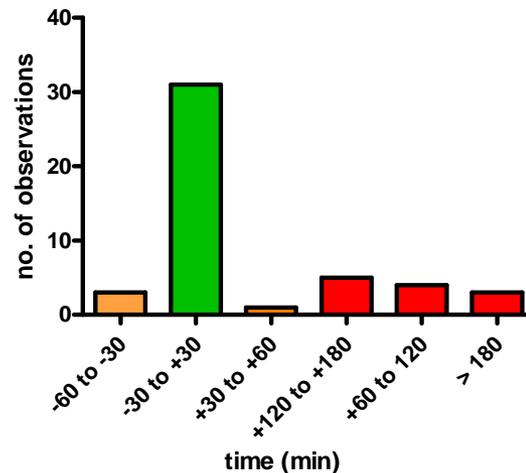
vancomycin peak



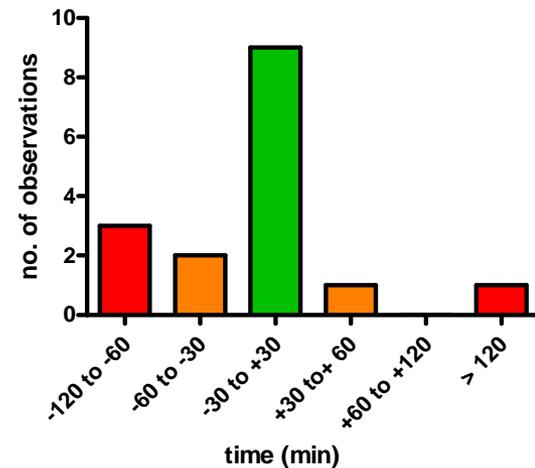
amikacin peak



vancomycin trough

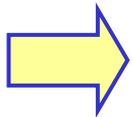
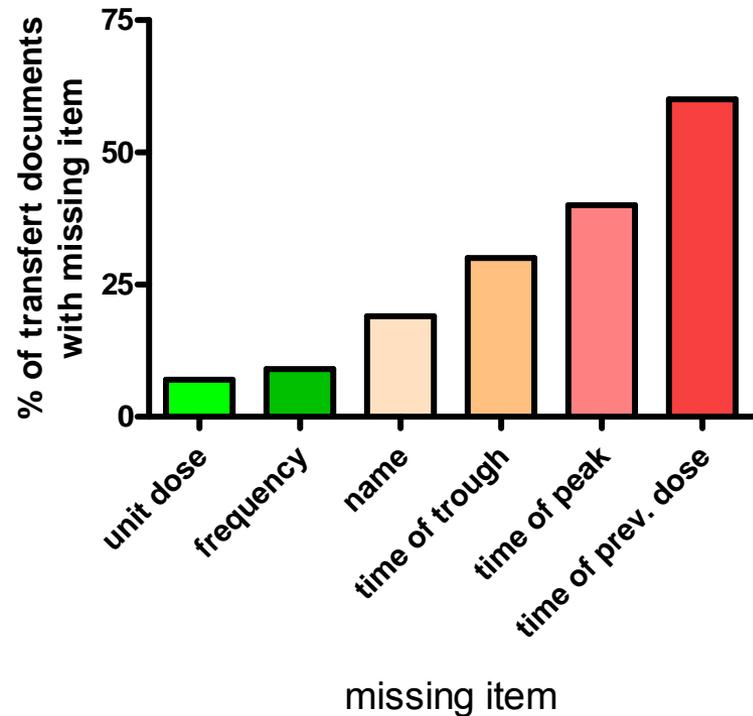


amikacin trough



# Le résultat de l'observation par le pharmacien clinicien

Les informations transmises au laboratoire sont-elles correctes ?

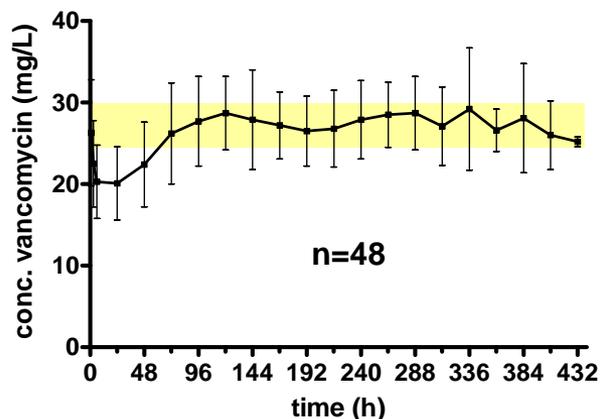


"As a result, dose adjustment recommendations proposed by the laboratory were implemented by clinicians in only 32 % of the cases for vancomycin and in 18 % for amikacin.... because the clinician did not trust the results..."

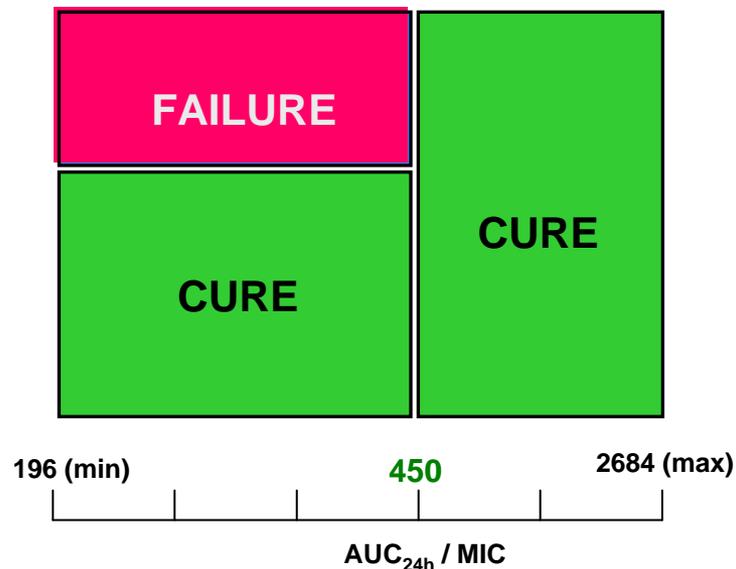
# Quel a été l'impact clinique et organisationnel ?

- Les cliniciens et l'ensemble de l'équipe de soins ont pris conscience de leur mauvaise prise en compte de la pharmacocinétique ... et ont, eux-même suggéré d'optimiser le mode d'administration de la vancomycine
- L'ensemble de l'hôpital est passé à l'administration par perfusion continue (simplifiant et rendant plus fiable le monitoring)
- Une nouvelle étude a montré que les adaptations de dosage proposées par le pharmacien clinicien étaient suivies à plus de 75 %
- Ceci a permis de mieux identifier les causes d'échec liées au médicament, et de contrôler la toxicité (très faible)

vancomycin concentrations measured over time  
in patients treated by continuous infusion



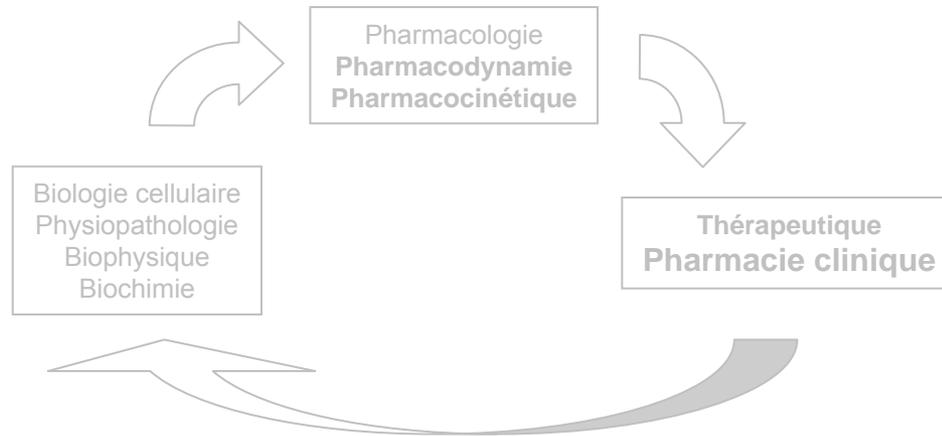
OUTCOME CLINIQUE (cure vs. failure)



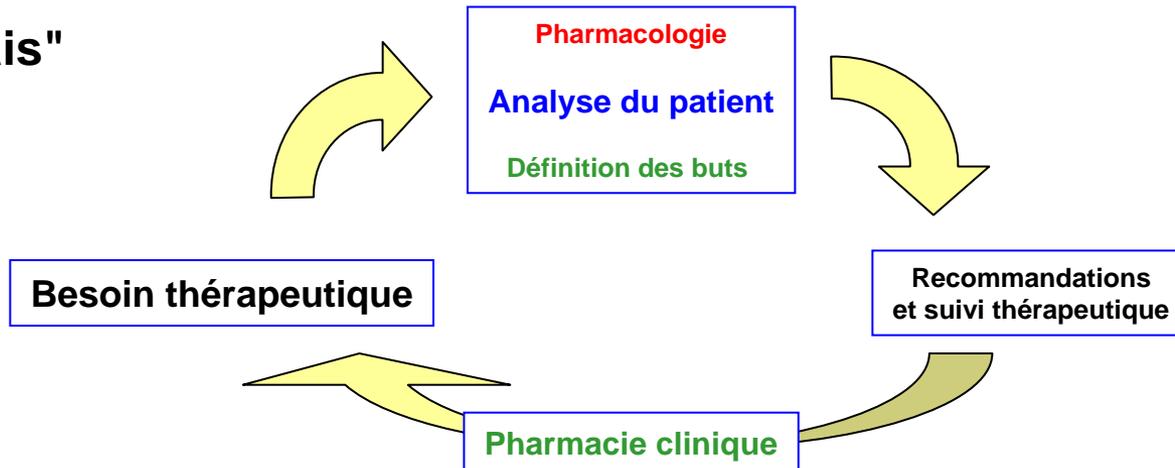
Ampe *et al.* European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Pharmacokinetics/pharmacodynamics: clinical relevance), Helsinki (2009) 026

# Modèles de pharmacie clinique

## Modèle "américain"



## Modèle "anglais"



# Applications du modèle

(sur base de cas réels \*)

- Assurer au patient une **sécurité** suffisante
  - détecter des incompatibilités (pharmaceutiques et/ou pharmacologiques)

---

\* Sur base de l'analyse des rapports soumis par les centres participant au projet-pilote (24 hôpitaux)

# Incompatibilité médicamenteuses négligée: Le cas du méropénème et de l'acide valproïque

2009

Coadministration of carbapenems can decrease levels of valproic acid/sodium valproate to below therapeutic levels, the FDA said. Although the mechanism of this drug interaction is not fully understood, data from in vitro and animal studies suggest that carbapenems may inhibit the hydrolysis of valproic acid's glucuronide metabolite back to valproic acid, thus decreasing plasma concentrations.



## Interaction entre l'acide valproïque et le méropénème

Le Centre Belge de Pharmacovigilance a été récemment informé de la survenue de **convulsions** chez une patiente traitée par l'acide **valproïque/valproate de sodium** (Convulex, Depakine, Merck-Valproate), chez laquelle un traitement par du **méropénème** (Merone), un antibiotique du groupe des carbapénèmes, avait été instauré. Il est possible que les convulsions survenues chez ce patient s'expliquent par une diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque consécutive à l'administration de méropénème. En effet, dans plusieurs notifications de cas et dans une étude d'observation récente effectuée par des investigateurs belges, une diminution prononcée des concentrations plasmatiques d'acide valproïque (de plus de 50%) a été décrite avec le méropénème, et ce déjà dans les 24 heures; une telle interaction est également décrite avec l'imipénème (Tienam, en association à la cilastatine), un autre carbapénème [e.a. [Intensive Care Med 2005; 31: 1293](#) ; [Ann Pharmacother 2007; 41: 1130-6](#) ]. Les carbapénèmes, surtout l'imipénème, peuvent diminuer le seuil épiléptogène, ce qui pourrait aussi expliquer les convulsions. Lorsqu'un traitement concomitant par l'acide valproïque/valproate de sodium et un carbapénème s'avère nécessaire, il convient de suivre le patient de près et de contrôler les concentrations plasmatiques d'acide valproïque. [ *La Revue Prescrire* 2006; 26: 97 ].

Mais le problème est souvent ignoré, e.a. parce que la notice actuelle belge est peu claire ...

Le méropénème a été administré simultanément à beaucoup d'autres médicaments sans susciter d'interactions néfastes. MERONEM IV peut réduire les taux sériques d'acide valproïque. Chez certains patients, des valeurs subthérapeutiques peuvent être obtenues. Cependant, outre le probénécid, il n'y a eu aucune autre étude spécifique sur les interactions médicamenteuses.

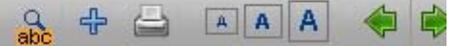
# Applications du modèle

- Assurer au patient une **sécurité** suffisante
  - détecter des incompatibilités (pharmaceutiques et/ou pharmacologiques)
  - éviter des intolérances prévisibles

# Intolérances prévisibles: le cas de l'AUGMENTIN

- Les  $\beta$ -lactames sont connues pour être la cause d'allergies parfois très graves...
  - elles doivent faire l'objet d'une recherche anamnestique soigneuse, ET
  - être notées dans le dossier (à conserver car l'allergie peut apparaître même après plusieurs années ...)

## Chapter 24: $\beta$ -Lactam Allergy



### Diagnosing $\beta$ -Lactam Allergy

An important question facing clinicians is how to assess a patient with a history of  $\beta$ -lactam reaction who has a current clinical need for  $\beta$ -lactam antibiotics. Approximately 5% to 20% of patients give a history of reaction to  $\beta$ -lactam antibiotics. By current medical standards, all of these subjects should be denied therapy with  $\beta$ -lactam antibiotics for the rest of their lives unless further evaluation is undertaken. The most useful single piece of information in assessing an individual's risk for a type I, IgE-mediated reactions (anaphylaxis and urticaria) is the skin test response to major and minor penicillin determinants.

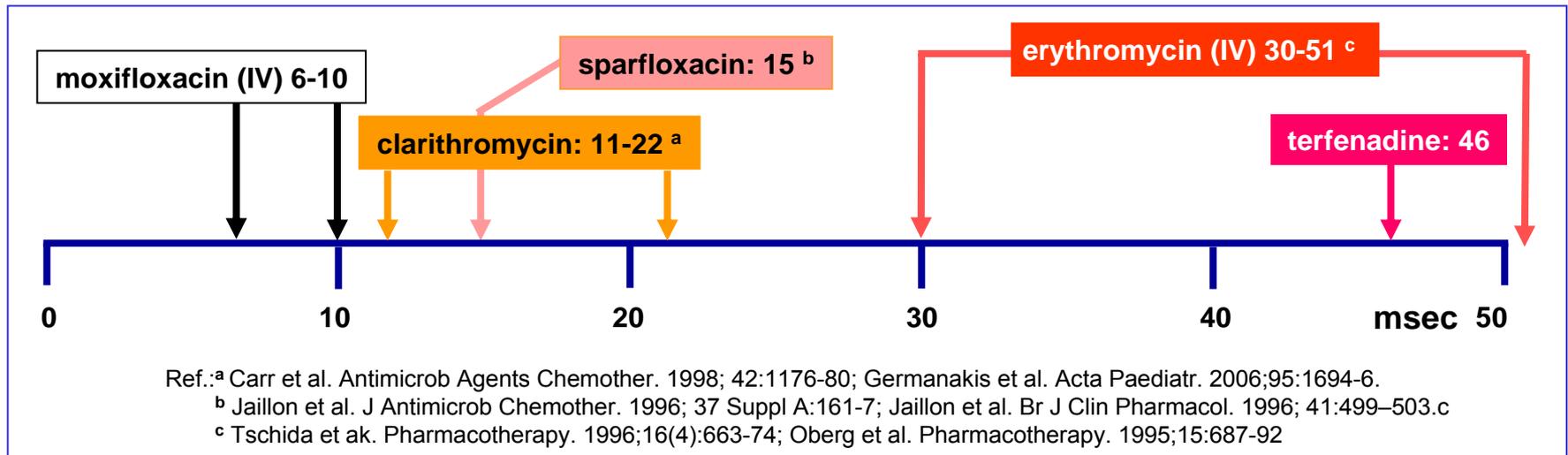
**Arts overweegt starten van Augmentinkuur bij patiënte. Apotheker merkt tijdens de toer op dat in het dossier van de patiënte staat dat zij allergisch is voor penicilline.**

**Arts hecht weinig geloofwaardigheid aan de informatie in het dossier ("dateert al van heel lang geleden") en start toch Augmentin-therapie. Een paar dagen later staat het gehele lichaam van de patiënte vol huiduitslag, met enorme jeuk.**

**Eerste interventie niet aanvaard: allergische reactie. Therapie werd nadien vervangen.**

# Interaction prévisible mais négligée: Le cas de la moxifloxacin et de l'amiodarone

- Les fluoroquinolones sont connues pour provoquer un allongement de l'intervalle QTc...
- Pour la moxifloxacin, cet allongement, mineur, est utilisé pour calibrer les études de phase I



**Mais la notice est  
TRES claire ...**

Un effet additif de la moxifloxacin et des médicaments cités ci-dessous sur l'allongement de l'espace QT ne peut pas être exclu : antiarythmiques de classe IA (par ex. quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ou antiarythmiques de classe III (par ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), neuroleptiques (par ex. phénothiazines, pimozide, sertindole, halopéridol, sultopride),

Cet effet peut mener à une augmentation du risque d'arythmies ventriculaires, notamment des torsades de pointes. Pour ces raisons, la moxifloxacin est contre-indiquée chez les patients déjà traités par ces médicaments

# Interaction prévisible mais négligée: Le cas de la moxifloxacine et de l'amiodarone

Opname: valincident bij pat. met recent opstart met oplaaddosissen idd I

Cordarone en Lanoxin, samen met opstart

Marevan en Avelox (voor LWI)

Drug-druginteracties:

- Cordarone – Lanoxin
- Cordarone – felodipine (Tazko)
- Cordarone – Avelox
- Digoxin - felodipin

1.3/ Avelox – Cordarone: farmacodynamisch additieve neveneffecten - alle fluoroquinolones kunnen het QT-interval verlengen en aanleiding geven tot torsades de pointes. Vooral in combinatie met andere gm. zoals amiodarone is er een reëel gevaar.

feit: overlijden  
ernstgraad C intens  
Correctieve actie  
probleem: interacties, geen monitoring

Resultaat of oplossing  
Bewustwording van de toxiciteit en interacties met amiodarone en ernstige interacties van de quinolones

LEADING ARTICLE

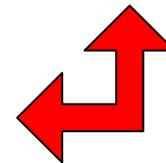
Drug Safety 2009; 32 (5): 359-378  
0114 5916/09/0005 0359/549.95/0

© 2009 Adis Data Information BV. All rights reserved.

## Safety Profile of the Respiratory Fluoroquinolone Moxifloxacin Comparison with Other Fluoroquinolones and Other Antibacterial Classes

*Françoise Van Bambeke and Paul M. Tulkens*

Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire & Centre de Pharmacie Clinique, Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium



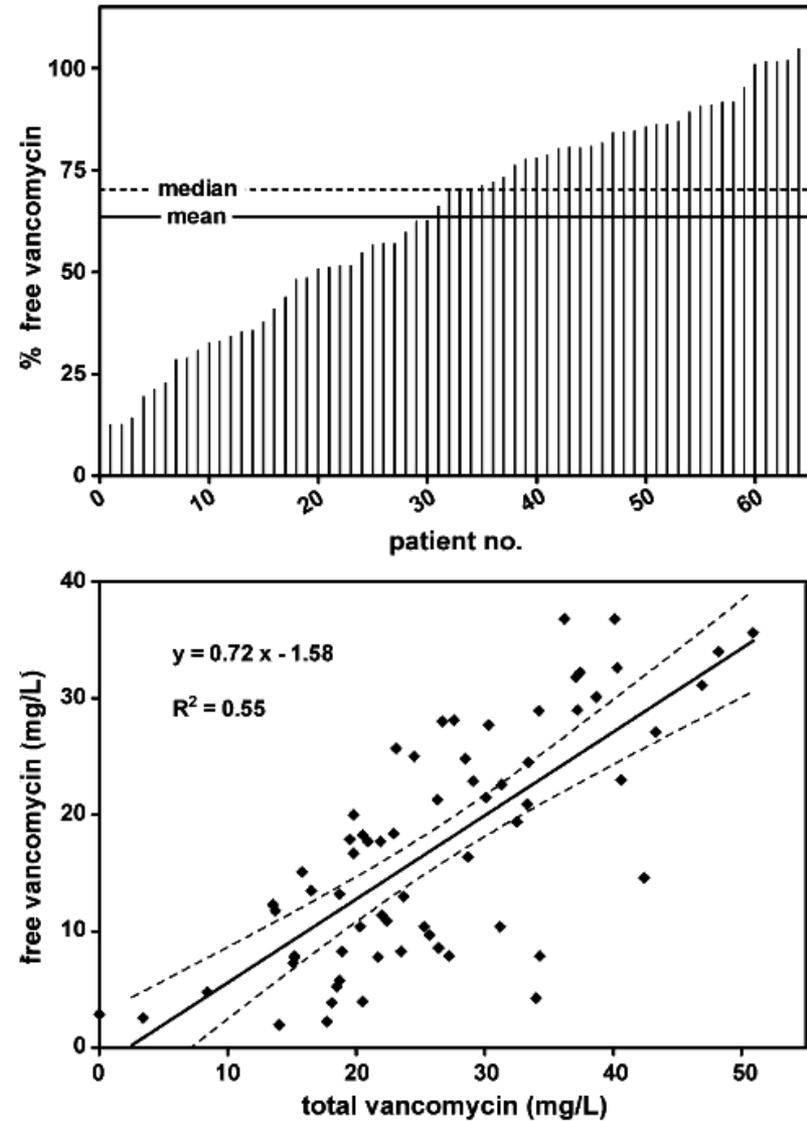
# Applications du modèle

- Assurer au patient une **sécurité** suffisante
  - détecter des incompatibilités (pharmaceutiques et/ou pharmacologiques)
  - éviter des intolérances prévisibles
  - assurer un meilleure surveillance des médicaments à risque
    - interaction carbamazépine – millepertuis (*Sint-Janskruid*)
    - interaction avec les anticoagulants oraux
      - surveillance de l'INR en cas de co-prescription d'**escitalopram** et de **clozapine**
    - réajustement des doses de vancomycine en cas de développement d'insuffisance rénale
  - corriger des "*associations à l'entrée*" qui créeront de grandes difficultés si elles ne sont pas détectées
    - patient entrant avec paracétamol 1g + naproxène 550 mg + ibuprofène 400 mg + paracétamol/tramadol (325/37.5 mg - ZALDIAR®) + tramadol (marque #1) 100 mg + tramadol (marque #2) 50 mg + tramadol (marque #3) 150 mg .... + omeprazole 20 mg...

# Applications du modèle

- Donner une **information** suffisante pour aider le clinicien
  - détection d'une intoxication par la **colchicine**  
(patient avec diarrhée, hypokaliémie et déshydratation)
  - **passage du méropenème à la témocilline** pour une infection urinaire où le germe est sensible aux deux antibiotiques  
(épargne des carbapenèmes...)
  - expliquer l'importance de la fraction libre dans l'interprétation d'un taux sérique  
(nombreux médicaments [cas rapporté: acide valproïque])

**Les fractions libres  
peuvent TRES fort  
varier ...  
et la concentration  
totale est (parfois)  
peu prédictive**



**Fig. 3.** Free and total vancomycin concentration in 65 samples from 15 patients receiving vancomycin by continuous infusion. Upper panel: % of free vancomycin in individual samples ranked by increasing value with mean (solid line) and median (dotted line). Lower panel: correlation between free and total vancomycin concentrations for each individual sample with 95% confidence interval (dotted lines).

# Applications du modèle

- Donner une **information** suffisante pour aider le clinicien
  - détection d'une intoxication par la **colchicine** (patient avec diarrhée, hypokaliémie et déshydratation)
  - **passage du méropenème à la témocilline** pour une infection urinaire où le germe est sensible aux deux antibiotiques (épargne des carbapénèmes...)
  - expliquer l'importance de la fraction libre dans l'interprétation d'un taux sérique (nombreux médicaments [cas rapporté: acide valproïque])
  - normalisation de l'albuminémie pour diminuer les oedèmes chez un patient en chirurgie abdominale (12 flacons nécessaires !)
  - éviter l'administration combinée de médicaments antagonistes (stimulant de l'appétit et antidépresseurs)
  - discerner l'origine d'une polyneuropathie périphérique chez un patient gériatrique traité pour infection urinaire récidivante (nitrofurantoïne)

# Applications du modèle

- Donner une **information** suffisante pour aider le **patient**
  - usage correct d'un dispositif d'inhalation (patient asthmatique mal contrôlé)
  - éviter le broyage d'un médicament sous présentation gastro-résistante (opéprazole)
  - prévention d'une toxicité attendue chez un patient cancéreux (vrinristine)
  - repérer une cumulation du même principe actif (STILNOCT® + sa forme générique... )
  - repérer l'origine d'une altération des tests hépatiques chez un patient traité pour infection respiratoire (amoxicilline + acide clavulanique \*).

---

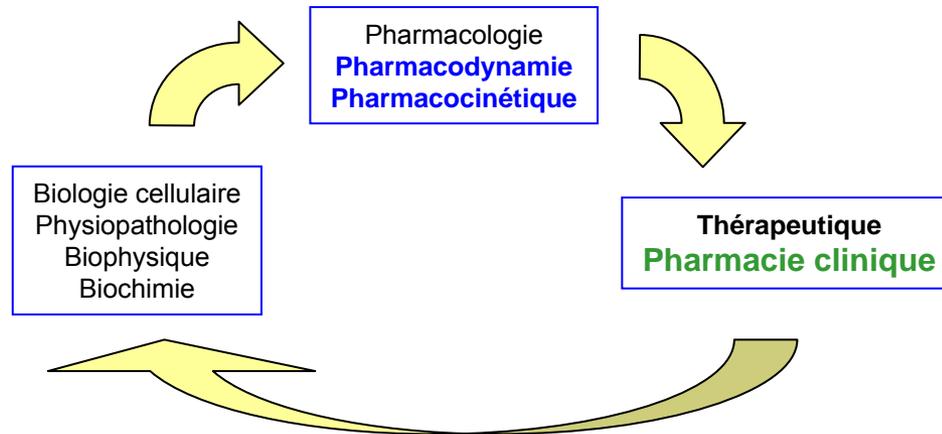
\* incidence d'environ 1 cas sur 1000

# Applications du modèle

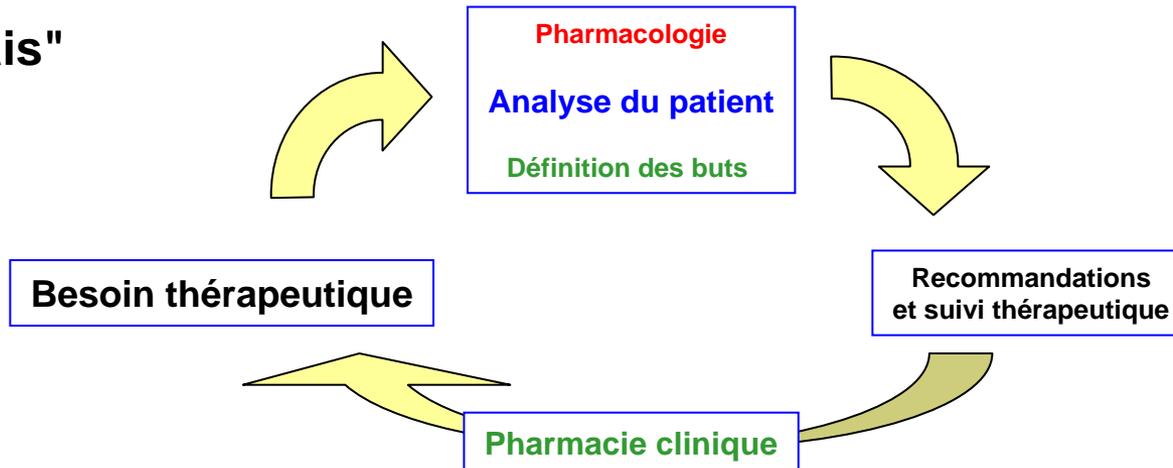
- Permettre de mieux dominer les coûts tout en maintenant l'efficacité (et parfois en l'améliorant)
  - passage plus rapide des formes IV vers les formes orales
  - promotion utile du générique
  - maîtrise des doses
  - supprimer les associations inutiles...

# Modèles de pharmacie clinique

## Modèle "américain"



## Modèle "anglais"



# Conclusions et perspectives

- L'analyse qualitative des rapports soumis par les centres participant au projet montrent clairement que les observations et les interventions des pharmaciens cliniciens ont une pertinence clinique
- Une analyse quantitative doit encore être réalisée
- Les résultats actuels sont un encouragement important pour l'extension du projet à davantage de centres