

# Infections respiratoires:

1. Optimiser le traitement basé sur la pharmacocinétique/pharmacodynamique
2. Minimiser la durée du traitement
3. Réflexions sur les recommandations thérapeutiques

Paul M. Tulkens

Pharmacologie cellulaire et moléculaire

*Louvain Drug Research Institute*

Université catholique de Louvain,  
Bruxelles, Belgique



22 novembre 2014 - depuis Bruxelles, Belgique, par video-conférence

# Chers confrères,



Médecine  
Dentisterie

Sciences Biomédicales  
Pharmacie

Santé Publique

# Conflits d'intérêt

- Cette conférence est le résultat de mon propre travail et des recherches de mon laboratoire à l'Université catholique de Louvain;
- GSK ne m'offre aucun honoraire pour cette présentation et j'ai refusé le contrat proposé (car léonin);
- Je remercie les autres sources de financement dont
  - le Fonds (belge) de la Recherche Scientifique Médicale
  - les Régions wallone et bruxelloise
  - plusieurs industries pharmaceutiques qui m'ont confié des molécules nouvelles pour essais dans mon laboratoire et/ou des études épidémiologiques en relation avec la résistance
- J'ai servi comme expert dans plusieurs commissions belges, européennes, et américaines en relation avec le médicament (découverte, bon usage, et remboursement)

# Avons nous un problème ?

Obituary

**J.-M. Ghuysen**



**Cet homme a découvert le mode d'action des pénicillines**

*Ann. Rev. Biochem. 1979. 48:73-101  
Copyright © 1979 by Annual Reviews Inc. All rights reserved*

## USE OF MODEL ENZYMES IN THE DETERMINATION OF THE MODE OF ACTION OF PENICILLINS AND $\Delta^3$ -CEPHALOSPORINS<sup>1</sup>

*Jean-Marie Ghuysen, Jean-Marie Frère, Mélina Leyh-Bouille,  
Jacques Coyette, Jean Dusart, and Martine Nguyen-Distèche*

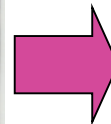
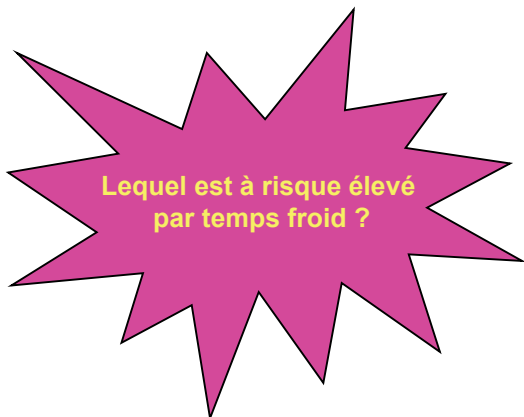
Service de Microbiologie, Faculté de Médecine, Institut de Botanique,  
Université de Liège, 4000 Sart Tilman, Liège, Belgium

**...mais est décédé d'une infection pneumococcale invasive**

<http://www.cip.ulg.ac.be/newsite/pdf/jmghuysen.pdf>

# La pneumonie est toujours un risque...

- Pneumonie aiguë communautaire (PAC):
  - demeure une cause majeure de décès (3<sup>ème</sup> – 7<sup>ème</sup> rang);
  - la mortalité varie de < 2% à 30% ou plus en fonction des co-morbidités, du statut des défenses de l'hôte et de l'âge;
  - Le *Streptococcus pneumoniae* est l'organisme bactérien le plus fréquemment identifié, mais d'autres pathogènes peuvent être critiques dans des environnements spécifiques (les cultures sont cependant négatives dans 30% à 50% des cas).



# Quelles sont nos armes ?

Pneumonie "communautaire": + = 1<sup>ère</sup> ligne (+) = alternative

Organisation <sup>a</sup>	β-lactame <sup>b</sup>	macrolide	Tetra-cyclines	Fluoro-quinolones <sup>c</sup>	strepto-gramins <sup>d</sup>	Co-trimoxazole
ERS/ESCMID <sup>1</sup> Europe	+ (+)	(+)	+	(+)		
AFSSAPS <sup>2</sup> France	+ (+)	+ (+)		(+)	+ (+)	
BTS <sup>3</sup> Royaume-Uni	+	(+)	(+)			
PESC <sup>4</sup> Allemagne	+ (+)	(+)	(+)	(+)		
SEPAR <sup>5</sup> Espagne	(+)	+		(+)		
IDSA/ATS <sup>6</sup> (Etats-Unis)	+ (dose ↗)	+	+	+		
OMS (enfants) <sup>7</sup>	+					
	(amoxicillin)					

<sup>a</sup> voir dias de réserve pour les acronymes

<sup>b</sup> amoxicilline la plus souvent citée

<sup>c</sup> levofloxacine or moxifloxacine

<sup>d</sup> pristinamycine

1. Woodhead *et al.* Clin Microbiol Infect 2011; 17(Suppl. 6): E1–E59 – doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x

2. Rev. Mal. Resp. 2003; 20:462-469 ([http://www.em-consulte.com/showarticlefile/143561/pdf\\_51690.pdf](http://www.em-consulte.com/showarticlefile/143561/pdf_51690.pdf))

3. [http://www.thepcrj.org/journ/vol19/19\\_1\\_21\\_27.pdf](http://www.thepcrj.org/journ/vol19/19_1_21_27.pdf)

4. <http://media.econtext.de/v1/stream/16-236/acbdd299911a2e9c099c465d9d011062/1274968644/16/236.econtext>

5 Arch Bronconeumol. 2005;41(5):272-89 (<http://www.archbronconeumol.org/en/pdf/13075322/S300/>)

6. Mandell *et al.* Clinical Infectious Diseases 2007; 44:S27–72

7. Integrated Management of Childhood Illness Caring for Newborns and Children in the Community. WHO:

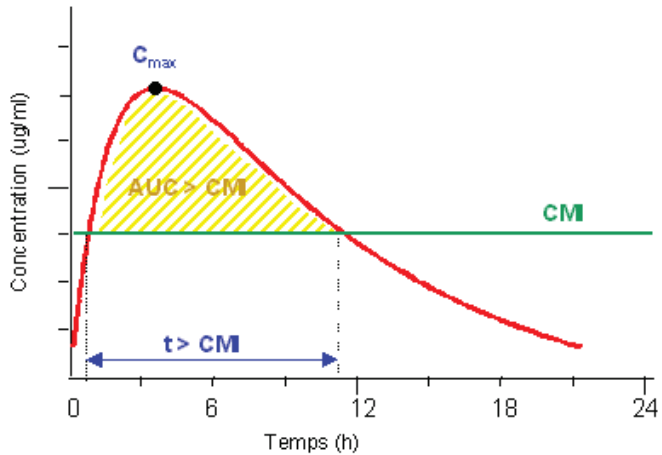
[http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548045\\_Manual\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548045_Manual_eng.pdf)

# Contenu de la présentation

- Le PK/PD: que faut-il en savoir...
- La durée de traitement
- Et les recommandations thérapeutiques ?

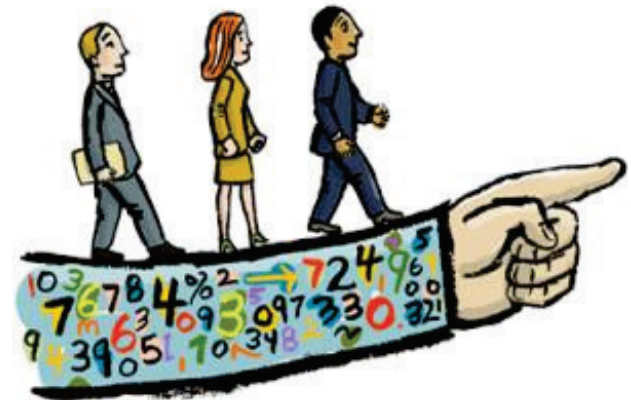
Les diapositives de cet exposé seront disponibles dès  
ce samedi soir sur le site

<http://www.facm.ucl.ac.be> → Lectures → In French



du profil ...

# Le PK/PD ...

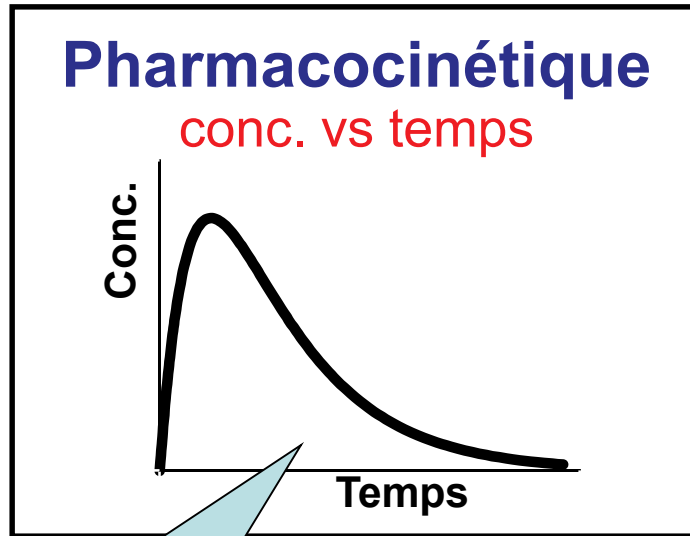


vers la solution.

<http://www.antiinfectieux.org/antiinfectieux/PLG/PLG-PK-PD.html>  
[http://www.cognigencorp.com/index.php/cognigen/our\\_services\\_pk\\_pd\\_support/](http://www.cognigencorp.com/index.php/cognigen/our_services_pk_pd_support/)

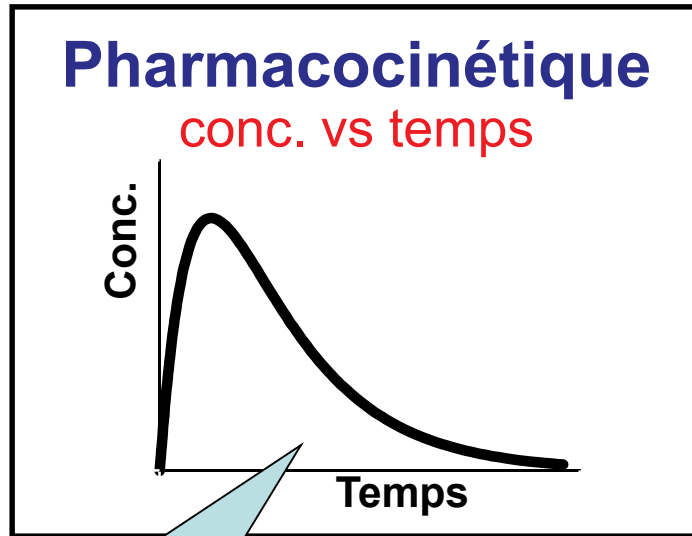


# Pharmacocinétique / Pharmacodynamique

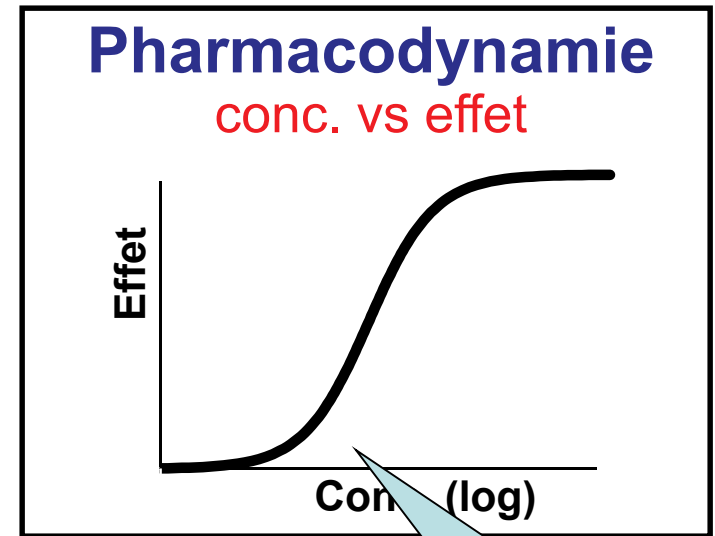


ce que le corps fait  
au médicament

# Pharmacocinétique / Pharmacodynamie

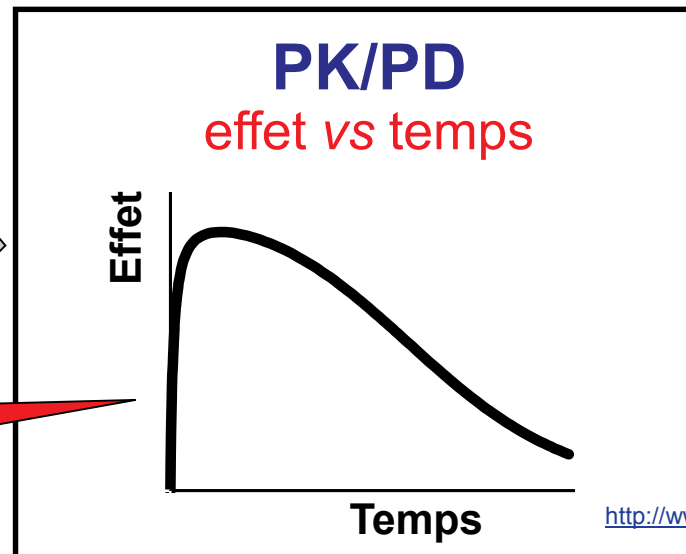
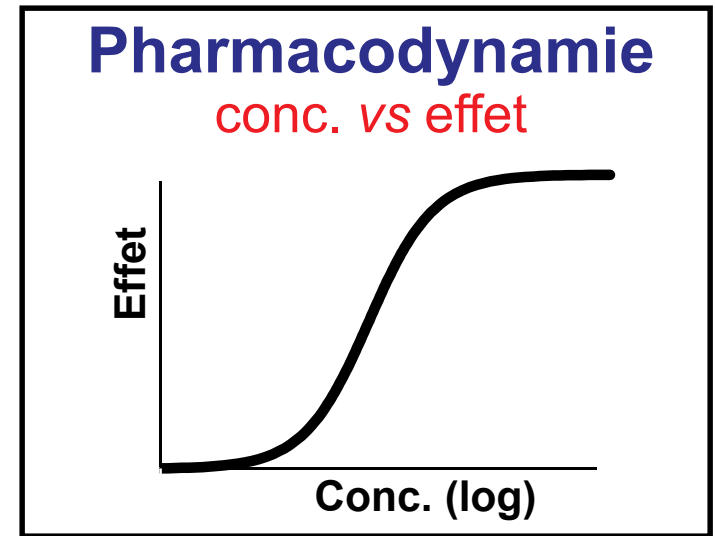
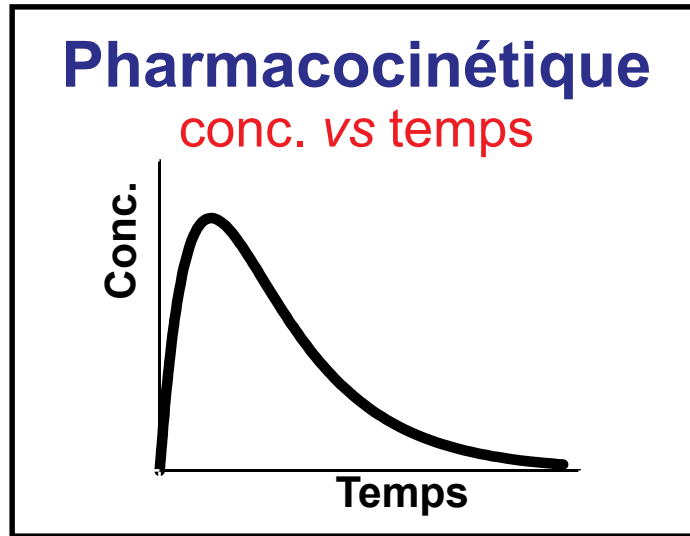


ce que le corps fait  
au médicament



ce que le  
médicament fait  
(au corps)

# Pharmacocinétique / Pharmacodynamie

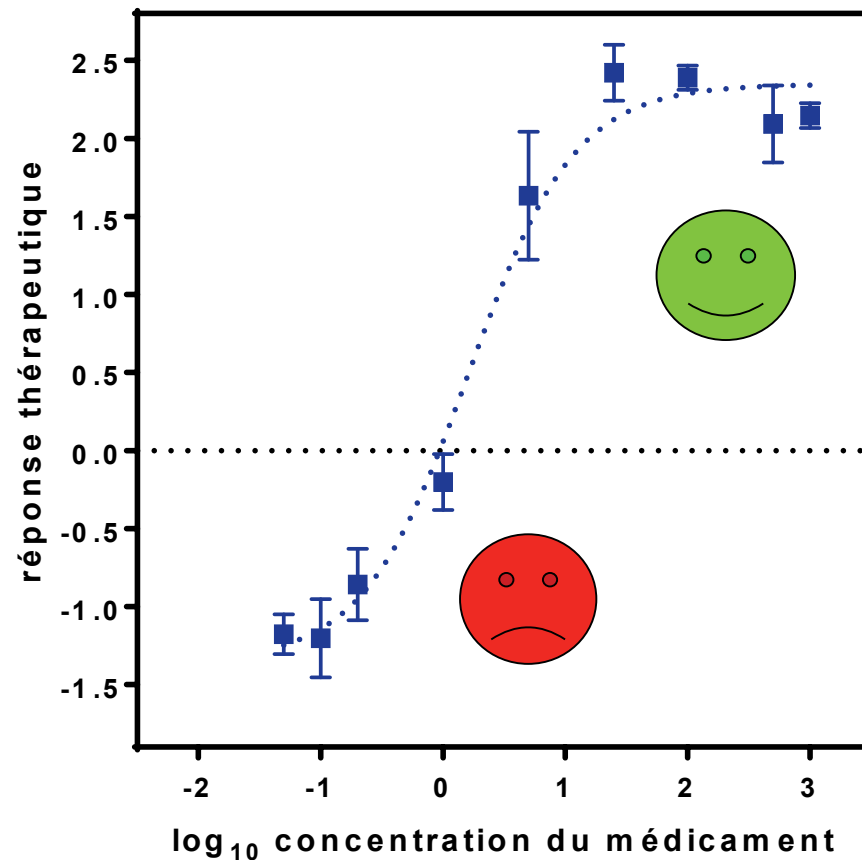


ce que vous et le patient souhaitent !

<http://www.antiinfectieux.org/antiinfectieux/PLG/PLG-PK-PD.htm>  
(adapté de Derendorf, 2002)

# Partons de la pharmacodynamie

La concentration doit être adaptée au but



Point d'équilibre ?

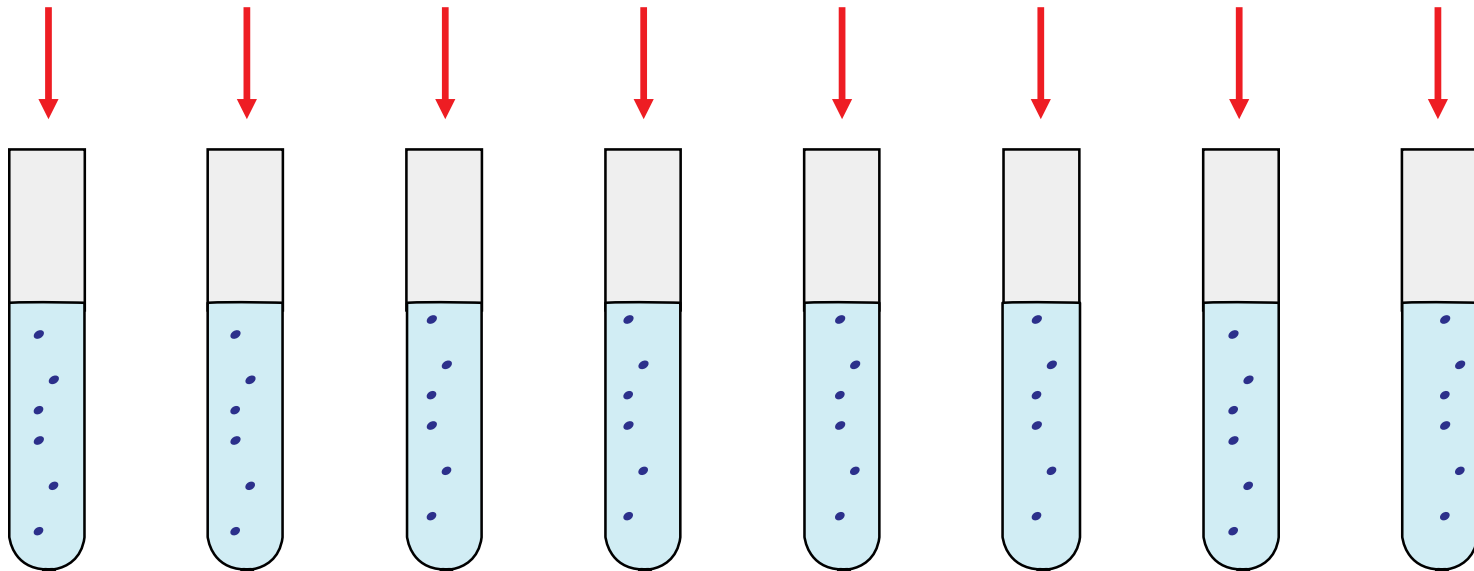
Amélioration

Aggravation

# Mias avant de commencer: la CMI...

La cible est la bactérie

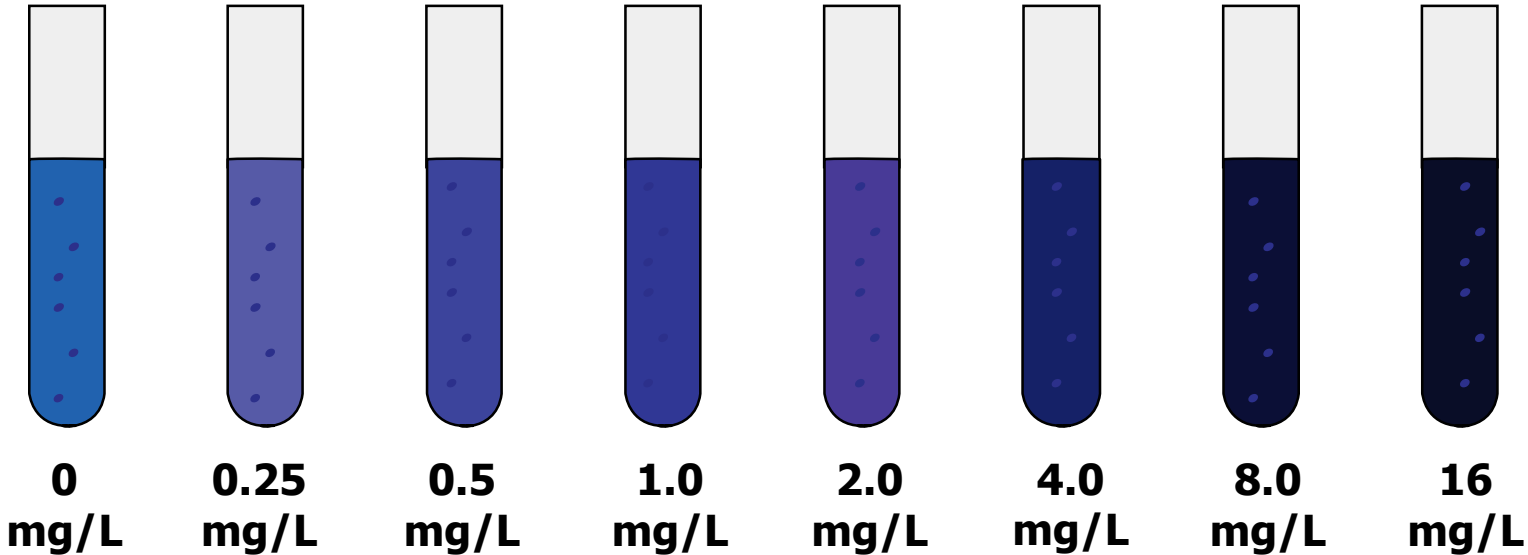
**inoculation d'une quantité identique et connue de bactéries ( $\sim 10^5$  CFU/mL) dans chaque tube**



# Mias avant de commencer: la CMI...

La cible est la bactérie

concentration  
croissante  
d'antibiotiques

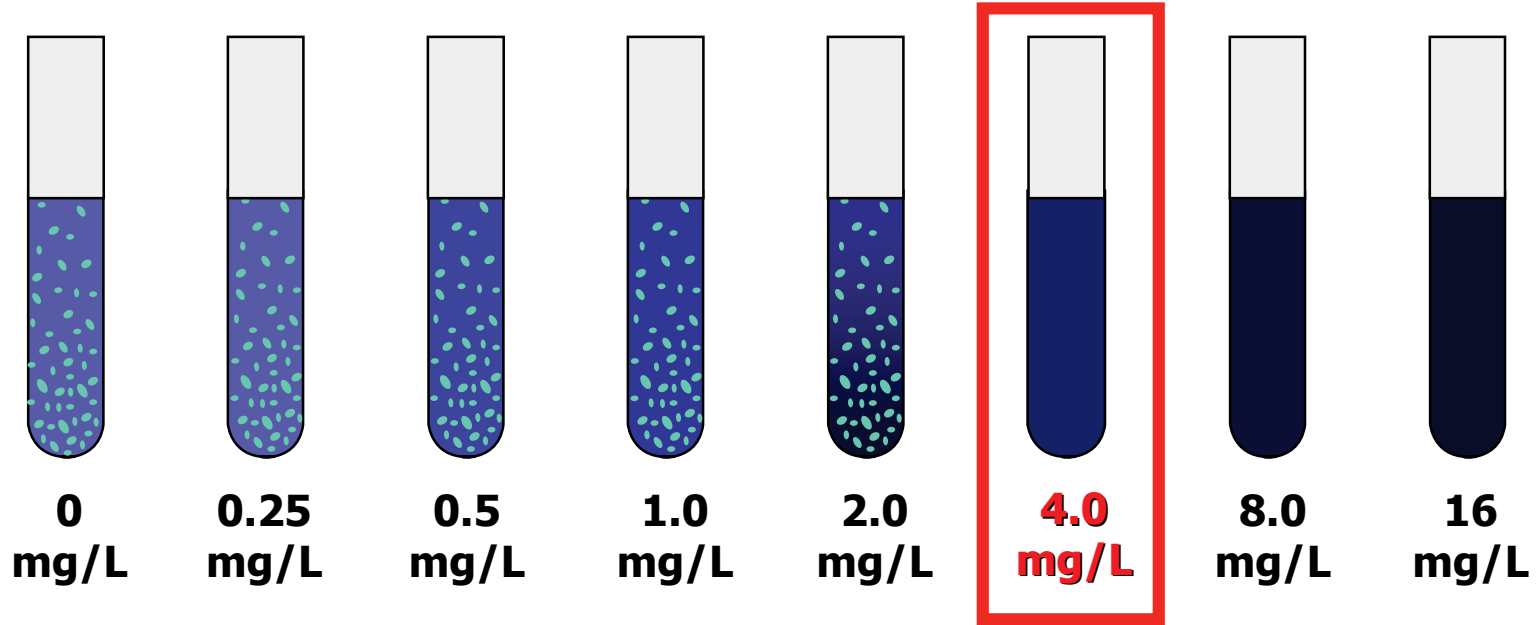


# Mais avant de commencer: la CMI

La cible est la bactérie

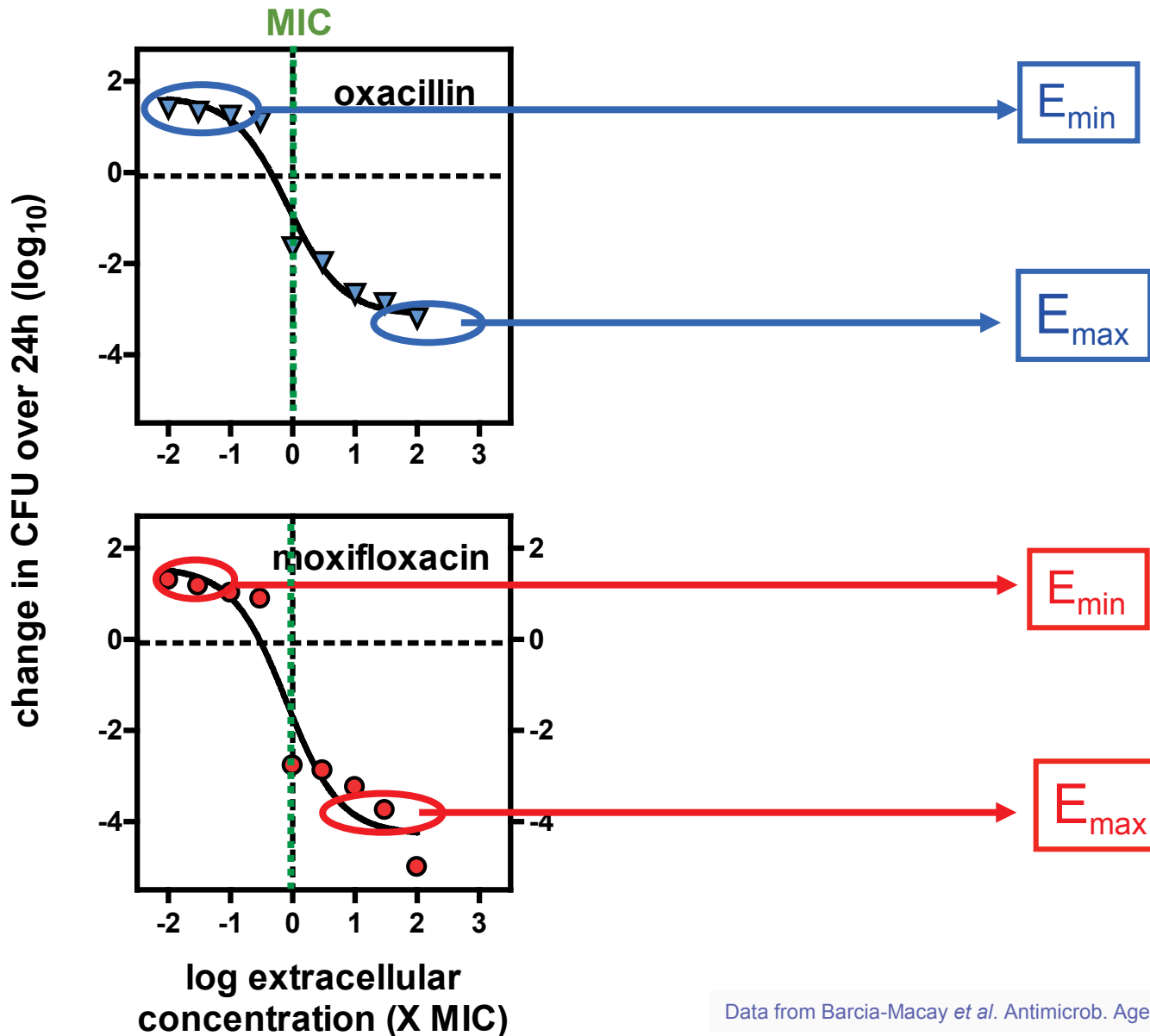
24h plus tard ...

**CMI = Concentration la plus faible pour laquelle il y a inhibition de la croissance bactérienne**



# Quelle est la relation entre une CMI et l'effet ?

*S. aureus*

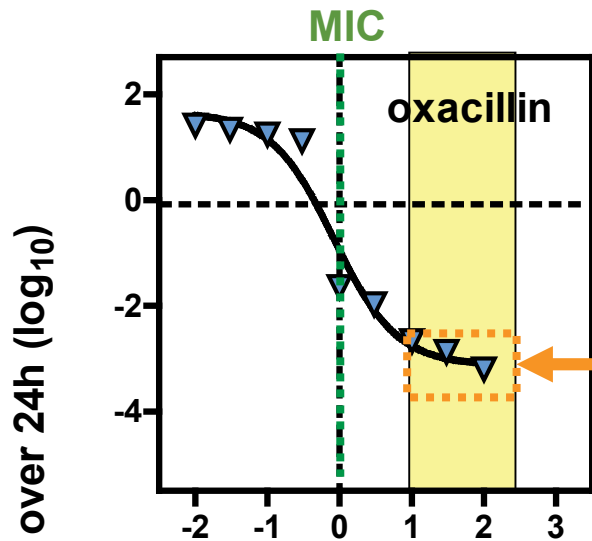


Data from Barcia-Macay *et al.* Antimicrob. Agents Chemother. (2006) 50:841-851



# Mais voici la pharmacocinétique

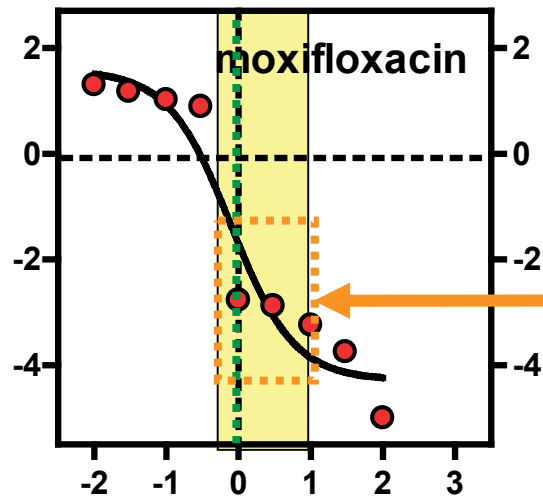
*S. aureus*



faible effet de la concentration sur la zone C<sub>min</sub>-C<sub>max</sub>

→ le TEMPS émergera comme paramètre déterminant

C<sub>min</sub>-C<sub>max</sub>



forte dépendance de la concentration sur la zone C<sub>min</sub>-C<sub>max</sub>

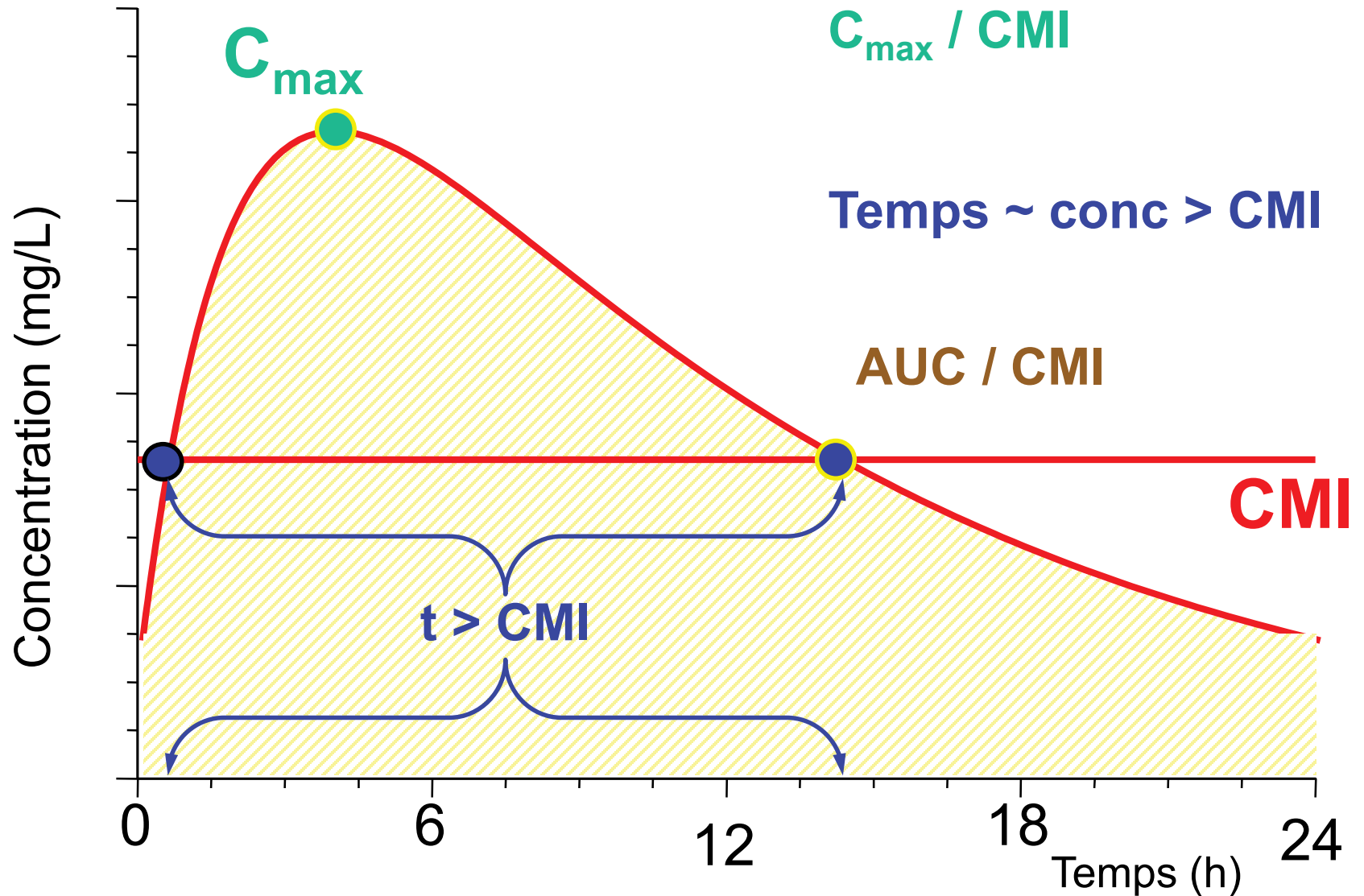
→ la CONCENTRATION émergera comme paramètre déterminant

log extracellular concentration (X MIC)

- data from Barcia-Macay *et al.* Antimicrob. Agents Chemother. (2006) 50:841-851
- C<sub>min</sub>-C<sub>max</sub>: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Ed. Mandell *et al.* eds., Elsevier



# Paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques



# Paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité des $\beta$ -lactames

- activité dépendant du temps
- peu d'effet de la concentration  $>$  CMI
- peu ou pas d'effets persistants

**Antibiotiques**

**Paramètre PK/PD**

**But**

pénicillines

**temps**

**Optimiser**

céphalosporines

**où**

**la durée**

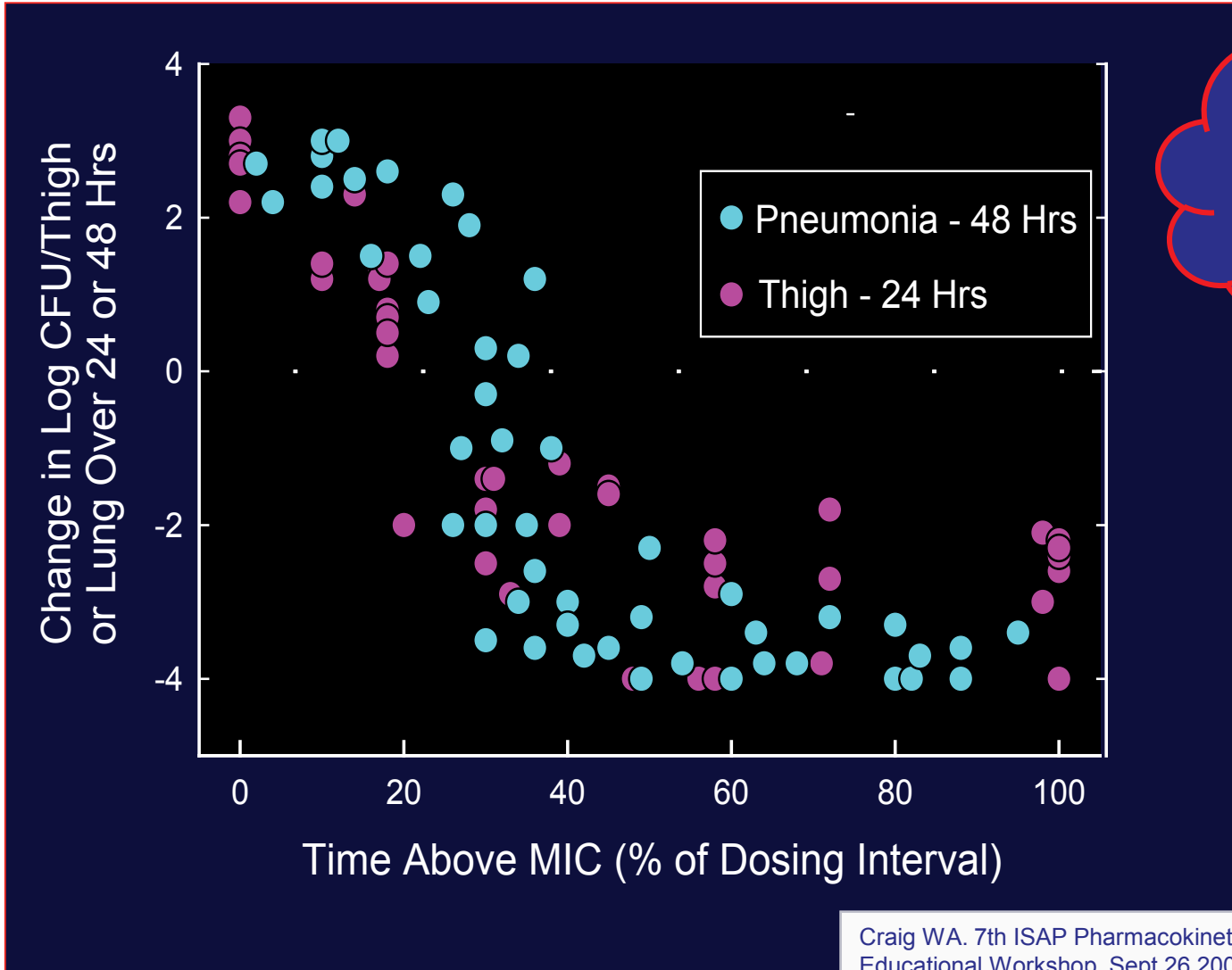
carbapénèmes

**conc  $>$  CMI**

**d'exposition**

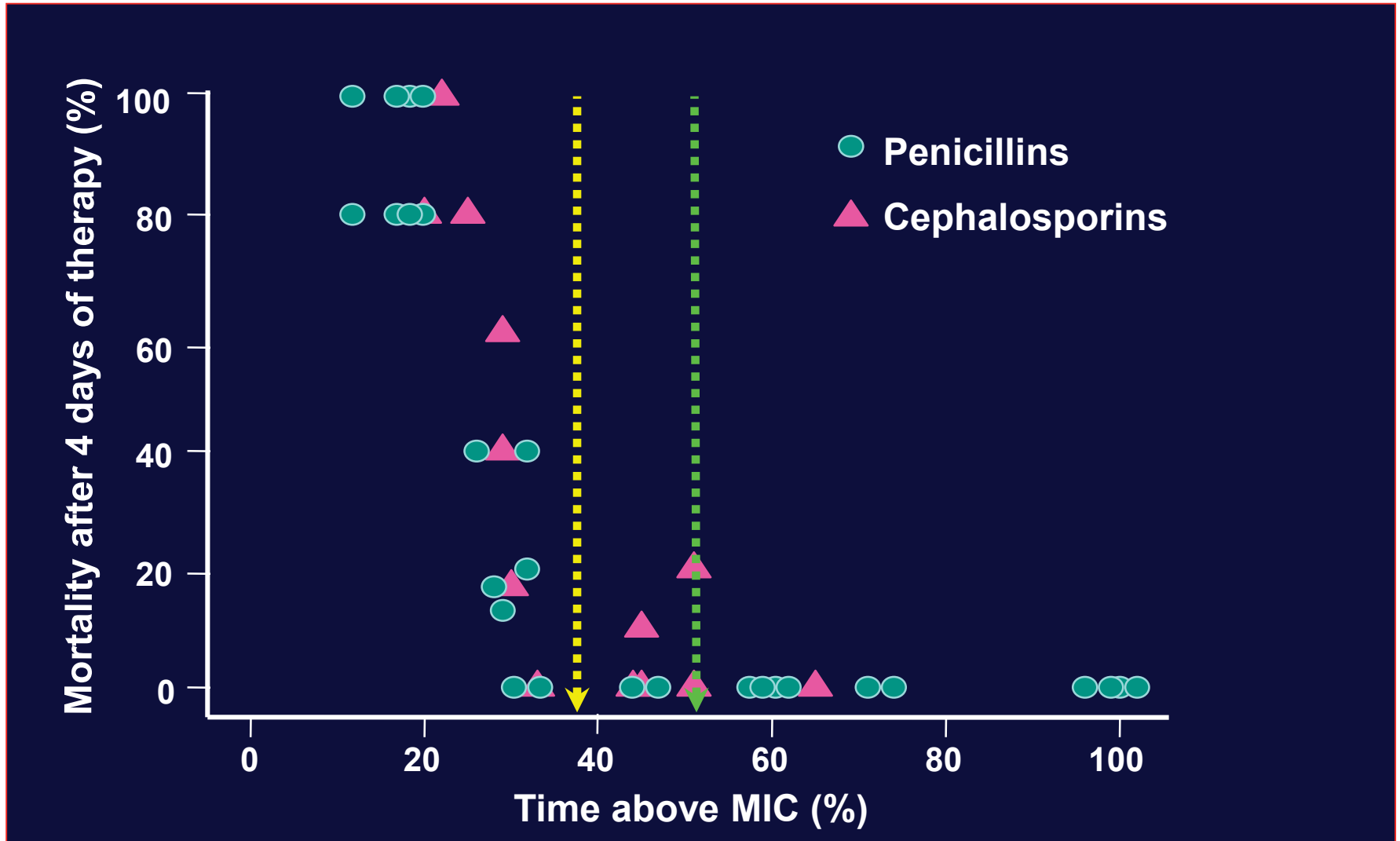
Craig WA. 7th ISAP Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) Educational Workshop. Sept 26 2001, San Diego, CA.

# Relation entre le T>CMI et l'efficacité de l'amoxicilline vis-à-vis de *S. pneumoniae* dans des modèles de pneumonie et d'infection de la cuisse de la souris

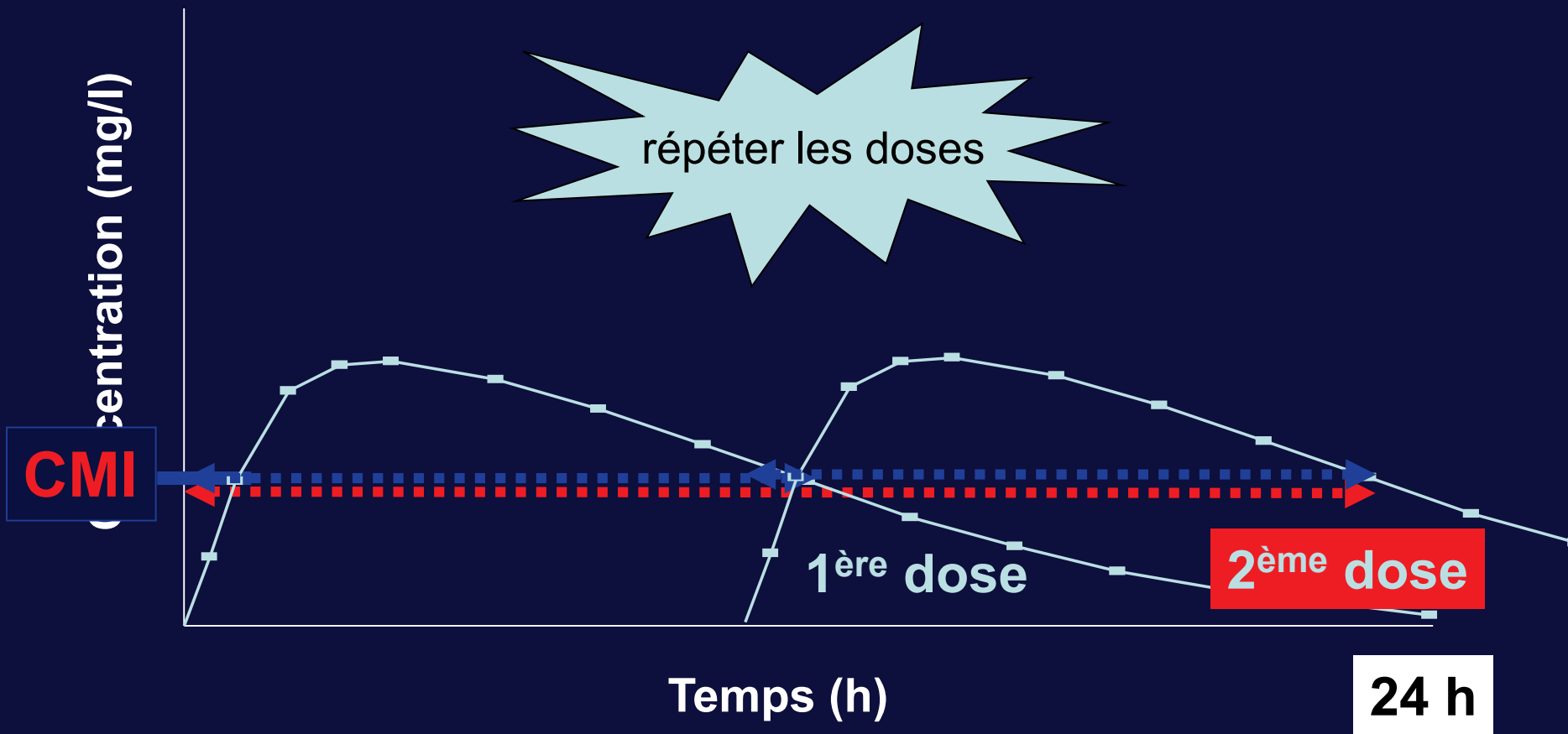


Craig WA. 7th ISAP Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) Educational Workshop. Sept 26 2001, San Diego, CA.

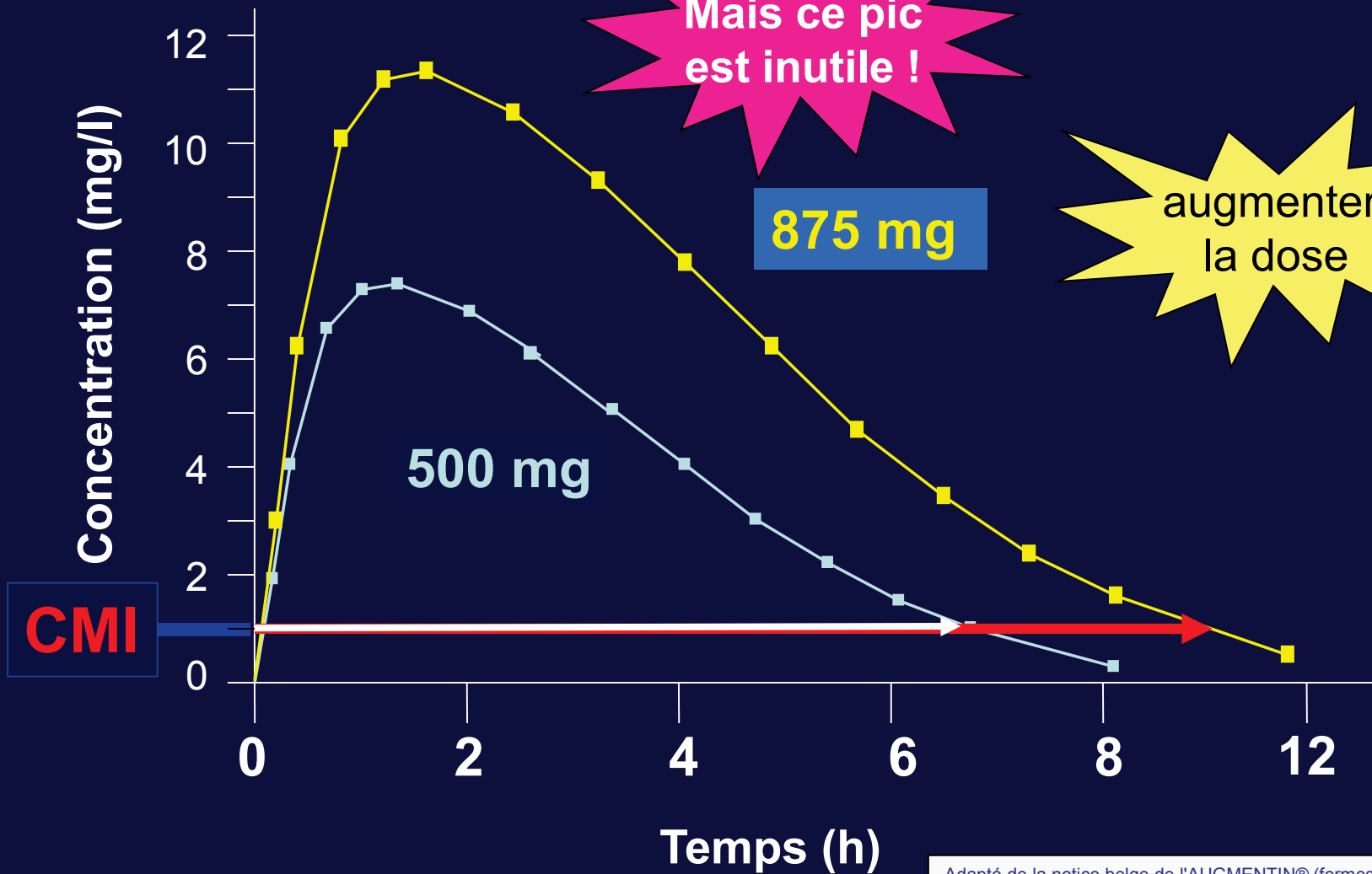
# Relation entre $T > CMI$ et la mortalité chez des animaux infectés par *S. pneumoniae*



# Pénicillines: comment augmenter le "T > CMI" ?



# Effet d'une augmentation de la dose d'amoxicilline (875 vs 500 mg)...



Adapté de la notice belge de l'AUGMENTIN® (formes orales)  
et de Odenholt *et al.* J Antimicrob Chemother. 2004 Dec;54(6):1062-6.

# Ceci nous mène vers la notion de concentration critique (*breakpoint*)...

Mais qu'est-ce qu'une concentration critique ?



bon

mauvais



# La situation en Europe il y a 15 ans



AFA - Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål



**Referensgruppen för Antibiotikafrågor (RAF)  
och metodgruppen (NordicAST)**



The British Society for  
Antimicrobial Chemotherapy



**DIN**

Deutsches Institut für Normung e. V.



STICHTING WERKGROEP ANTIBIOTICABELEID



Société Française de Microbiologie

**Au moins 6 sociétés/groupes établissaient des valeurs de "concentrations critiques" ... qui n'étaient pas nécessairement les mêmes ... même si les antibiotiques, les bactéries et les maladies l'étaient...**

# La situation actuelle en Europe



Organization

EUCAST News

Clinical breakpoints

Expert rules

Setting breakpoints

MIC distributions

Zone diameter distributions

Antimicrobial susceptibility testing

Antifungal susceptibility testing (AFST)

Frequently Asked Questions (FAQ)

Meetings

EUCAST Presentations

Documents

fixation des valeurs de concentrations critiques sur base

- PK/PD
- clinique



Une commission unique qui fixe les valeurs de points critiques pour toute l'Europe ... en accord avec les comités nationaux, sous la supervision et pour utilisation par l'EMA et l'European CDC

## Amoxicillin EUCAST "rational document"

<b>5. Pharmacodynamics</b>			
	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
%fT>MIC for stasis : exp	30 – 35	25 – 35	25 – 35
%fT>MIC for 2 log drop : exp		35 – 45	35 - 45
%fT>MIC from clinical data		40	40
References	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gerber AU et al. <i>J Infect Disease</i> 1986; 153: 90-97</li> <li>• Craig WA et al. 33<sup>rd</sup> ICAAC 1993; Abstract 86</li> <li>• Craig WA. In <i>Antimicrobial Pharmacodynamics Theory and Clinical Practice</i> 2002. Ambrose. Marcel Dekker Inc, Basel: 1-22</li> <li>• MacGowan AP. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2004; 52: 6-11</li> </ul>		

[http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Rationale\\_documents/Amoxicillin\\_rationale\\_Nov2010\\_v\\_1.0.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Amoxicillin_rationale_Nov2010_v_1.0.pdf)

Tous les documents de l'EUCAST sont disponibles

- sur le site Web de l'EUCAST (<http://www.eucast.org>) – mise à jour régulière !
- en traduction française (pour la plupart des documents via le site de la Société française de Microbiologie (<http://www.sfm-microbiologie.org>))



# Les concentrations critiques (breakpoints) de l'EUCAST

## European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters  
Version 4.0, valid from 2014-01-01

This document should be cited as

"The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, 2014.  
<http://www.eucast.org>."

disponible en ligne à l'adresse:

[http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)

# Les concentrations critiques (breakpoints) de l'EUCAST

## European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters  
Version 4.0, valid from 2014-01-01

This document should be cited as

"The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, 2014.  
<http://www.eucast.org>."

disponible en ligne à l'adresse:

[http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)

exemple pour  
*S. pneumoniae*  
et quelques  
 $\beta$ -lactames

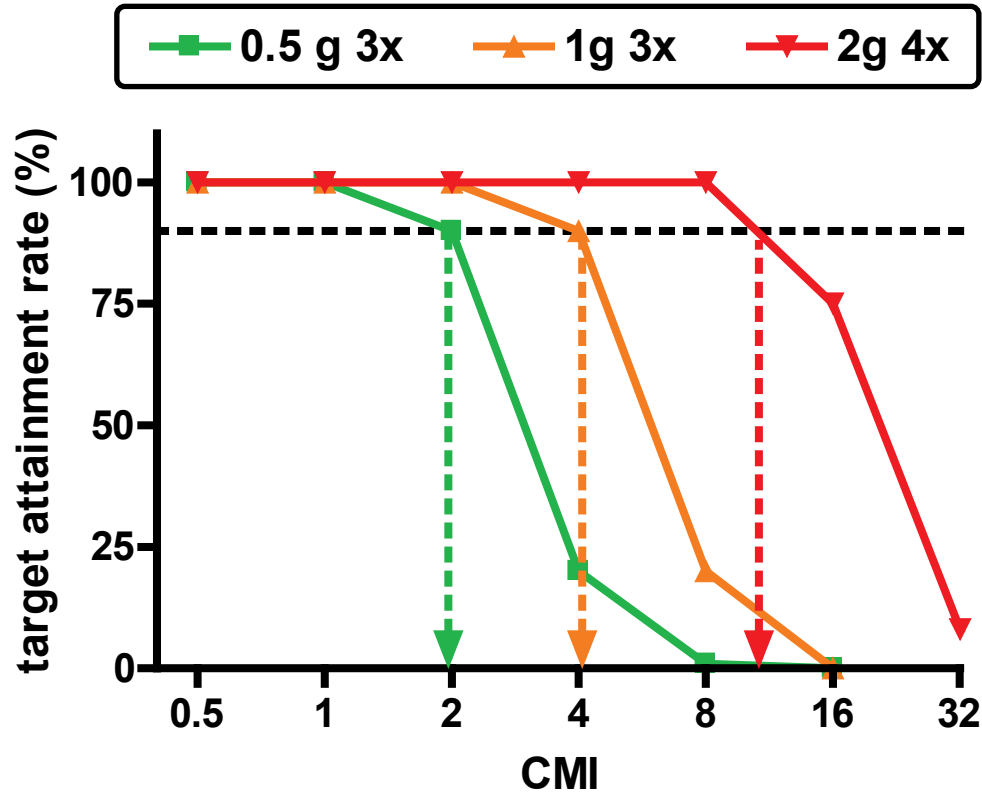


antibiotique	S ( $\leq$ ) mg/L	R ( $>$ ) mg/L
pénicilline (IV)	0.06	2
ampicilline (oral)	0.5	2
amoxilline (oral)	0.5	2
céfuroxime (oral)	0.25	0.5
ceftriaxone (IV)	0.5	2



# Peut-on aller au-delà des breakpoints de l'EUCAST ?

Amoxicillin EUCAST: "Target attainment rate" \*

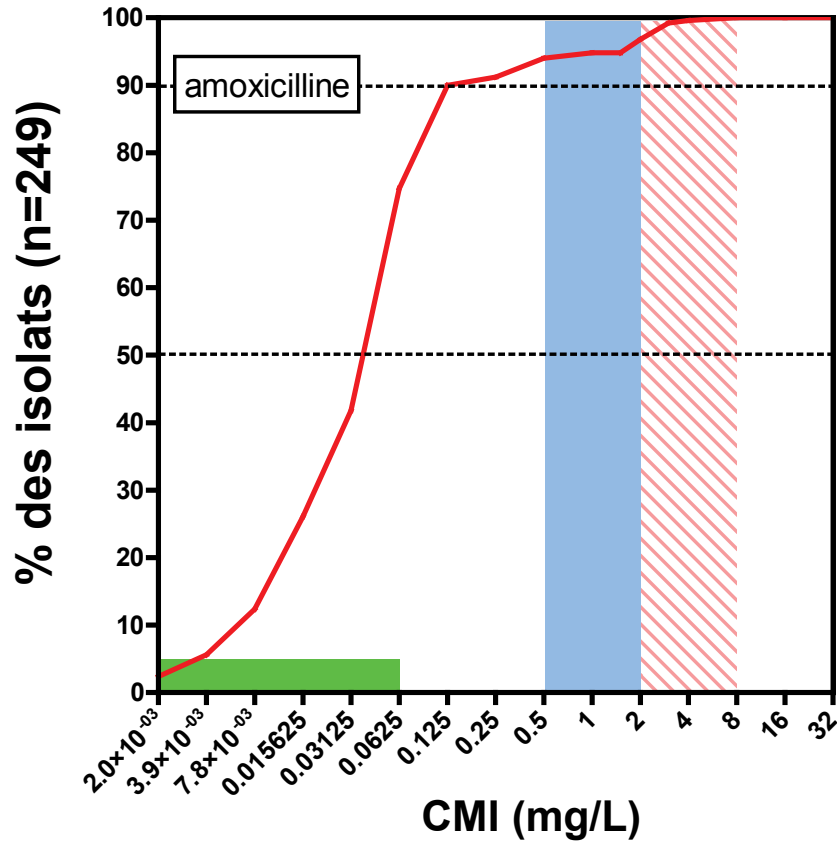


\* pour une  $fT > CMI = 40\%$

Dépendant de la dose et du schéma thérapeutique, vous pouvez couvrir des bactéries pour des CMI allant de 0.5 à 4 et même 8 mg/L ...mais avec un très haute dose donnée très fréquemment ...

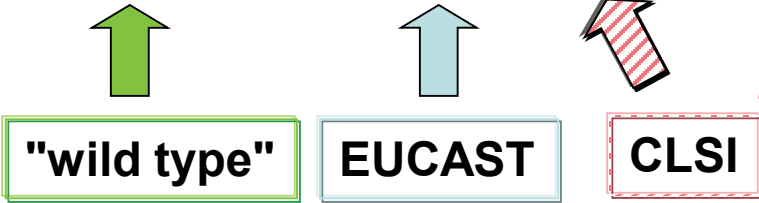
# Examen des distributions de CMI locales...

isolats collectés en Belgique (2007-2010) à partir de cas de PAC confirmés cliniquement

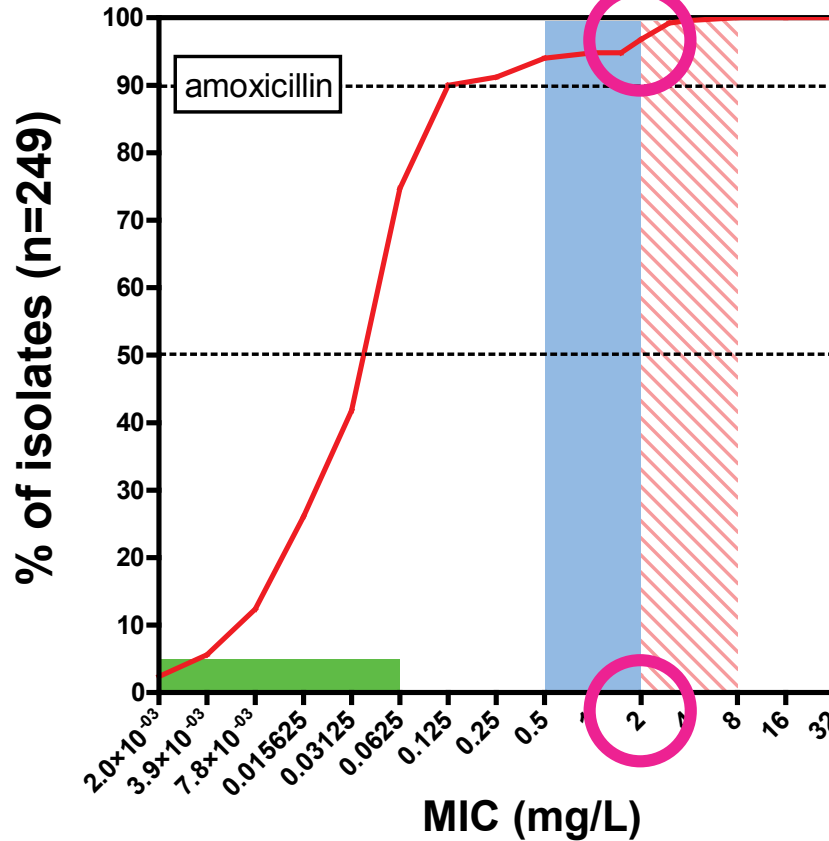


attention aux normes CLSI (E.U.)

Lismond *et al.* Intern J Antimicrob Agents (2012) 39:208– 216



# Et prise de décision thérapeutique



La dose de 0.5 g  
3x/jour couvrira > 94%  
des isolats belges



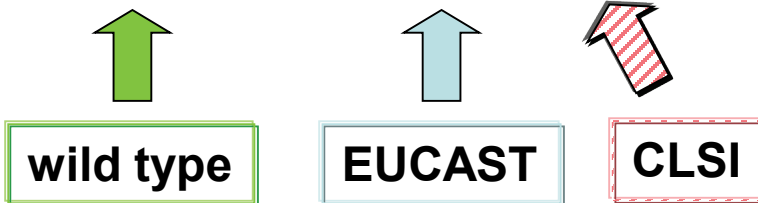
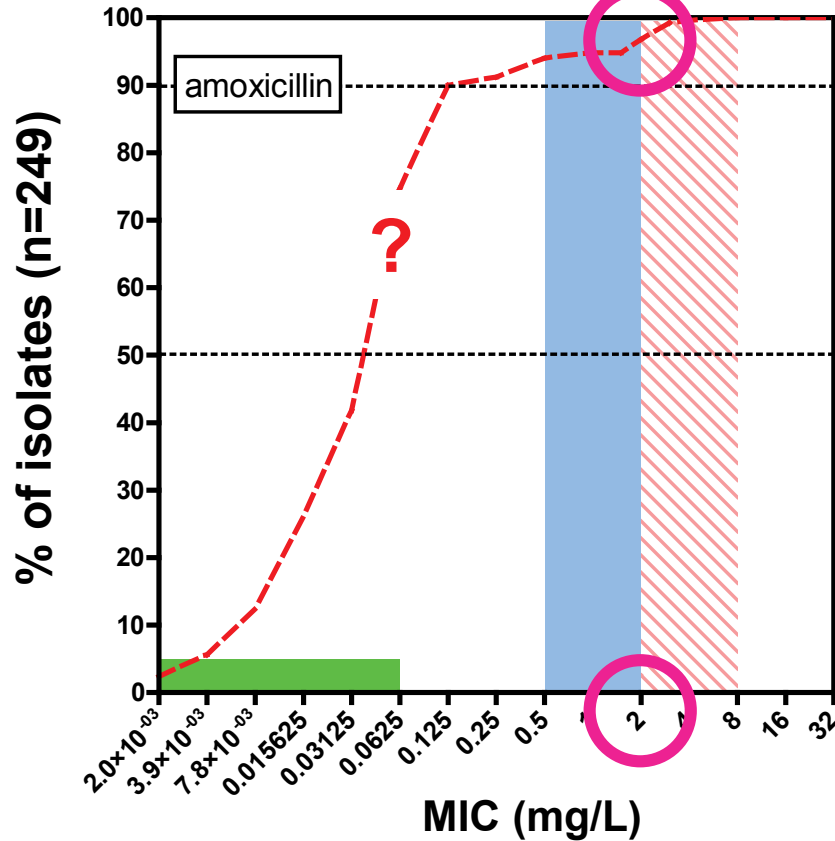
wild type

EUCAST

CLSI



# Et prise de décision thérapeutique



# Conclusions pour la pharmacocinétique/pharmacodynamie

- Toutes les  $\beta$ -lactames sont « temps-dépendantes » et doivent être administrées plusieurs fois par jour... ( toutes les 12 ou même 8 heures)
- Il vaut mieux multiplier les prises que donner des doses unitaires élevées (sauf formes « retard »)
- Il faut une bonne surveillance des sensibilités bactériennes et appliquer des critères interprétatifs réalistes fondés le PK/PD (EUCAST) pour l'augmentation des posologies

→ une CMI > 2 mg/L pour *S. pneumoniae* doit faire réfléchir et peut mener à

- soit fortement augmenter les doses et fréquences d'administration
- soit choisir une autre classe médicamenteuse...

# Conclusions pour la pharmacocinétique/pharmacodynamie

## ATTENTION !

Les paramètres prédictifs d'efficacité pour les autres antibiotiques sont **différents...**

- aminoglycosides et fluoroquinolones:  
pic ( $C_{max}$ )/MIC (>8) et  $ASC_{24h}$ /CMI (>100 pour les fluoroquinolones)
- autres antibiotiques:  
le plus souvent  $ASC_{24h}$ /CMI (valeurs différentes selon la classe)

Pour plus d'information, voyez notre site web

<http://www.facm.ucl.ac.be/advanced-courses.htm>

<http://www.facm.ucl.ac.be/conferences/2012/Alger-26-04-12/Tulkens-PK-PD-Eucast-25-04-12.pdf>



# Durée de traitement

<http://sante-medecine.commentcamarche.net>

Une partie du matériel présenté provient d'une présentation du Prof. C. Strady faite au 10<sup>ème</sup> Congrès de Pathologie Thoracique de la Société Franco-Marocaine de Pathologie Thoracique (Saida, Maroc, 2-4 Mai 2013)

# Pourquoi réduire la durée de Traitement ?

- Diminuer les effets secondaires
  - Diarrhées post antibiotique
  - Colite pseudomembraneuse
  - toxicités rénales et hépatique ....
- Diminuer pression sélection et prévenir l'apparition de mutants résistants
- Diminuer les coûts

# Recommandations de durée de traitement pour la PAC

- AFSSAPS 2010 <sup>a</sup>
  - 7 à 14 jours (du simple au double !!!)
  - 8 à 14 jours pour légionellose (5 j si azithromycine ; 21 j si forme grave)
- ESCMID et ERS 2011 <sup>b</sup>
  - Pas plus de 8j chez patients répondant au traitement
  - Monitoring possible par procalcitonine
- IDSA 2007 <sup>c</sup>
  - au moins 5 jours
  - si apyrexie depuis 48h et état clinique stable

<sup>a</sup> Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (renommée en 2012 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [ANSMPS] )

Rev. Mal. Resp. 2003; 20:462-469 ([http://www.em-consulte.com/showarticlefile/143561/pdf\\_51690.pdf](http://www.em-consulte.com/showarticlefile/143561/pdf_51690.pdf))

<sup>b</sup> European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases / European Respiratory Society – Woodhead *et al.* Clin Microbiol Infect 2011; 17(Suppl. 6): E1–E59 – doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x

<sup>c</sup> Infectious Diseases Society of America - [http://cid.oxfordjournals.org/content/44/Supplement\\_2/S27.full](http://cid.oxfordjournals.org/content/44/Supplement_2/S27.full)

# Qu'est-ce qu'un temps court (PAC) ?

- Propositions non consensuelles:
  - AFSSAPS :
    - borne basse recommandations: 7 jours
    - Traitement court: si 7 jours ou moins ?
  - ESCMID, ERS :
    - 7 jours ou moins
  - IDSA
    - 5 jours au minimum ...
  - Autres:
    - 3 jours ! (voir plus loin)

# Données des essais thérapeutiques dans la PAC

- Analyse 8 essais randomisés étudiant la durée de traitement



ELSEVIER  
MASSON

Disponible en ligne sur

SciVerse ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com

Médecine et  
maladies infectieuses

Médecine et maladies infectieuses 43 (2013) 52–59

General review

## How to reduce antibiotic consumption for community-acquired pneumonia?

*Comment réduire la consommation des antibiotiques dans les pneumopathies aiguës communautaires ?*

E. Montassier<sup>a,\*</sup>, N. Goffinet<sup>a</sup>, G. Potel<sup>a,b</sup>, E. Batard<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Service des urgences, hôpital Hôtel-Dieu, CHU de Nantes, 1, place Alexis-Ricordeau, 44000 Nantes, France

<sup>b</sup> EA 3826, thérapeutiques cliniques et expérimentales des infections, faculté de médecine, université de Nantes, 44000 Nantes, France

Received 11 July 2012; received in revised form 30 October 2012; accepted 7 December 2012

Available online 19 February 2013



# Données des essais thérapeutiques dans la PAC

Table 2

Main studies comparing short antibiotic treatments to longer antibiotic treatments for community-acquired pneumonia.

*Principales études comparant des traitements antibiotique de courte durée à des traitements de plus longue durée dans les pneumopathies aiguës communautaires.*

Study	Treatment compared	Number of patients included	Delay before clinical evaluation	Cure rate
El Moussaoui et al. [42]	Amoxicillin 3 days vs amoxicillin 8 days	121	10 days	93% group 3 days and 93% group 8 days (non-inferiority demonstrated)
Leophonte et al. [43]	Ceftriaxone 5 days vs ceftriaxone 10 days	186	10 days	81.9% group 5 days and 82.6% group 10 days (equivalence demonstrated)
Dunbar et al. [44]	Levofloxacin 5 days vs levofloxacin 10 days	528	7 to 14 days	92.4% group 5 days and 91.1% group 10 days (non-inferiority demonstrated)
Dunbar et al. [45]	Levofloxacin 5 days vs levofloxacin 10 days	123	7 to 14 days	95.5% group 5 days and 96.5% group 10 days (non-inferiority demonstrated)
Tellier et al. [46]	Telithromycin 5 or 7 days vs clarithromycin 10 days	559	17 to 21 days	89.3% group 5 days; 88.8% group 7 days; 91.8% group 10 days (equivalence demonstrated)
Drehobl et al. [47]	Azithromycin dose unique vs telithromycin 7 days	499	14 to 21 days	92.6% group single dose and 94.7% group 7 days (non-inferiority demonstrated)
O'Doherty and Muller [48]	Azithromycin 3 days vs clarithromycin 10 days	203	12 to 16 days	94% group 3 days, 95% group 10 days (equivalence demonstrated)
File et al. [49]	Gemifloxacin 5 days vs 7 days	469	24 to 30 days	95% group 5 days and 92% group 7 days (non-inferiority demonstrated)

# Une étude de PAC plus détaillée ...

## Research

BMJ

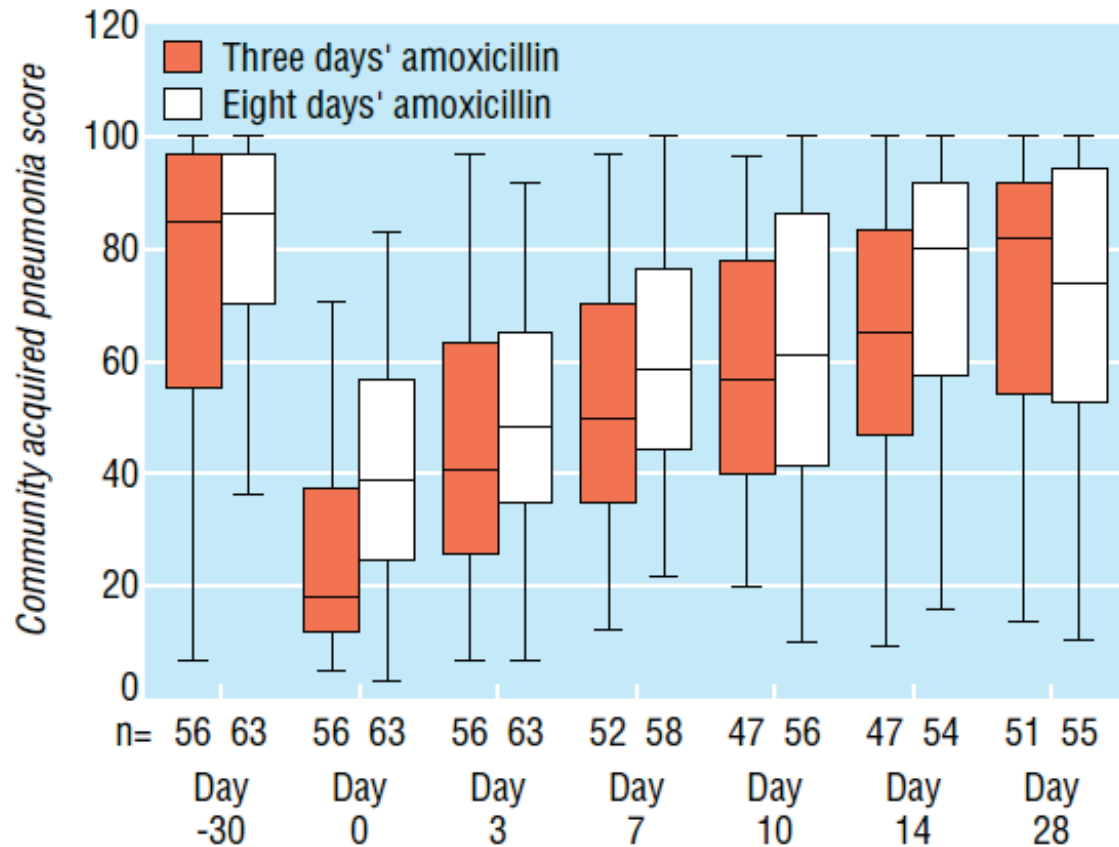
### Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study

Rachida el Moussaoui, Corianne A J M de Borgie, Peterhans van den Broek, Willem N Hustinx, Paul Bresser, Guido E L van den Berk, Jan-Werner Poley, Bob van den Berg, Frans H Krouwels, Marc J M Bonten, Carla Weenink, Patrick M M Bossuyt, Peter Speelman, Brent C Opmeer, Jan M Prins

BMJ. 2006 June 10; 332(7554): 1355.

- 121 patients inclus
- amoxicilline (pas de *Legionella* détecté)
- comparaison à 3 jours vs 7 jours et plus
  - PAC hospitalisée PSI I à IV
  - 30% vs 27% de PSI III
  - 11% vs 14% de PSI IV

# Amoxicilline 3 jrs vs 8 jrs dans la PAC: évolution des scores ...



**Fig 2** Community acquired pneumonia scores (medians, interquartile ranges, 10th to 90th centiles) during treatment and follow-up. Day -30=score before pneumonia; day 0=start of treatment; day 10=test of cure; day 28=end of follow-up

el Moussaoui *et al.* BMJ. 2006 June 10; 332(7554): 1355.

# Amoxicilline 3 jrs vs 8 jrs dans la PAC: résultats cliniques, bactériologiques et radiologiques

**Table 2** Clinical, bacteriological, and radiological outcomes for adults with community acquired pneumonia randomised to oral placebo or oral amoxicillin for five days after three days' amoxicillin treatment. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

Outcomes	Three day treatment group	Eight day treatment group	Difference (95% CI)
<b>Day 10:</b>			
Clinical cure (per protocol analysis)	50/54 (93)	56/60 (93)	0.1 (-9 to 10)
Clinical cure	50/56 (89)	56/63 (89)	0.4 (-11 to 12)
Bacteriological success	22/25 (88)	19/20 (95)	-7 (-23 to 9)
Radiological success	48/56 (86)	52/63 (83)	3 (-10 to 16)
<b>Day 28:</b>			
Clinical cure (per protocol analysis)	47/52 (90)	49/56 (88)	2 (-9 to 15)
Clinical cure	47/56 (84)	49/63 (78)	6 (-8 to 20)
Bacteriological success	20/25 (80)	15/20 (75)	5 (-20 to 30)
Radiological success	48/56 (86)	50/63 (79)	6 (-7 to 20)

All analyses were by intention to treat, unless indicated otherwise.

el Moussaoui *et al.* BMJ. 2006 June 10; 332(7554): 1355.

# 3 jours !

[Eur J Emerg Med.](#) 2011 Oct;18(5):244-50. doi: 10.1097/MEJ.0b013e328344fd90.

## **Efficacy of 3-day versus 5-day antibiotic therapy for clinically diagnosed nonsevere pneumonia in children from developing countries.**

[Sutijono D.](#), [Hom J.](#), [Zehtabchi S.](#)

- Recherche sur PubMed, EMBASE, Cochrane Library ...
- Inclusion si les patients enrôlés sont de pays en développement, d'un age entre 2 mois et 18 ans, et avec un diagnostic de pneumonie non-sévère (critères de l'OMS)
- Evaluation des échecs et relapses et de la la sécurité

- 4 études randomisées identifiées portant sur 9235 patients (cumulatifs).
- pas de différence dans les taux de relapse.
- dans 3 des 4 études (2/3 des patients), pas de différence significative en termes d'échec thérapeutique

# 3 jours !

**Table 3 Comparison of failure and relapse rates**

Studies	5-day antibiotic therapy	3-day antibiotic therapy	Relative risk (RR) (95% CI)
<b>Failure rate</b>			
MASCOT [13]	162 of 973 (17%)	177 of 980 (18%)	1.08 (0.89–1.32)
Kartasasmita <i>et al.</i> [17]	82 of 872 (9.4%)	80 of 879 (9.1%)	0.97 (0.72–1.29)
Agarwal <i>et al.</i> (ISCAP) [14]	43 of 1026 (10%)	53 of 1033 (10.5%)	1.22 (0.83–1.81)
Awasthi <i>et al.</i> [15]	97 of 1016 (9.6%)	137 of 993 (13.8%)	1.45 (1.13–1.84) <sup>a</sup>
<b>Relapse rate (in 2 weeks)</b>			
MASCOT [13]	13 of 811 (1.6%)	12 of 803 (1.5%)	0.93 (0.43–2.03)
Kartasasmita <i>et al.</i> [17]	55 of 790 (7.0%)	62 of 799 (7.8%)	1.11 (0.79–1.59)
Agarwal <i>et al.</i> (ISCAP) [14]	29 of 983 (3.0%)	32 of 980 (3.3)	1.11 (0.67–1.82)
Awasthi <i>et al.</i> [15]	39 of 919 (4.2%)	34 of 856 (4.0%)	0.94 (0.59–1.47)

<sup>a</sup>Number Needed to Harm (NNH): 24.

# Et la pneumonie sous ventilateur ? une étude devenue un classique...

## Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults A Randomized Trial

---

Jean Chastre, MD

---

Michel Wolff, MD

---

Jean-Yves Fagon, MD

---

Sylvie Chevret, MD

---

Franck Thomas, MD

---

Delphine Wermert, MD

---

Eva Clementi, MD

---

Jesus Gonzalez, MD

---

Dominique Jusserand, MD

---

Pierre Asfar, MD

---

Dominique Perrin, MD

---

Fabienne Fieux, MD

---

Sylvie Aubas, MD

---

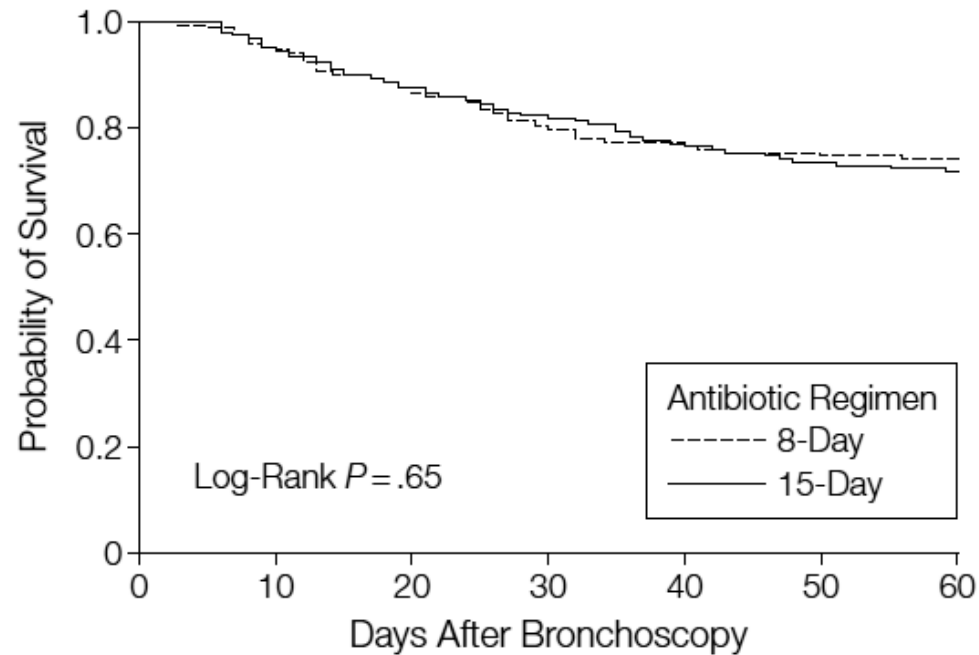
for the PneumA Trial Group

**JAMA** The Journal of the  
American Medical Association

JAMA. 2003;290(19):2588-2598. doi:10.1001/jama.290.19.2588.

# Probabilité de survie égale !

**Figure 2.** Kaplan-Meier Estimates of the Probability of Survival



	No. at Risk						
8-Day Antibiotic Regimen	197	187	172	158	151	148	147
15-Day Antibiotic Regimen	204	194	179	167	157	151	147

Probability of survival is for the 60 days after ventilator-assisted pneumonia onset as a function of the duration of antibiotic administration.

Chastre *et al.* JAMA 2003; 290:2588-2598

**JAMA** The Journal of the American Medical Association

JAMA. 2003;290(19):2588-2598. doi:10.1001/jama.290.19.2588.



# Et la pneumonie sous ventilateur ? Une étude plus récente...

OPEN ACCESS Freely available online



## Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Adults Randomized Clinical Trial: Comparison of 8 versus 15 Days of Antibiotic Treatment

**Gilles Capellier<sup>1,2\*</sup>, Hélène Mockly<sup>3</sup>, Claire Charpentier<sup>5</sup>, Djillali Annane<sup>6</sup>, Gilles Blasco<sup>7</sup>,  
Thibault Desmettre<sup>1,2</sup>, Antoine Roch<sup>8,9</sup>, Christophe Faisy<sup>10</sup>, Joel Cousson<sup>11</sup>, Samuel Limat<sup>3,4</sup>,  
Mariette Mercier<sup>12,13</sup>, Laurent Papazian<sup>8,9</sup>**

1 Réanimation médicale adulte, Pôle Urgences-SAMU-Réanimation CHU, Besançon, Doubs, France, 2 EA 3920, Univ-Fcomte, Besançon, Doubs, France, 3 Pôle pharmaceutique, CHU, Besançon, Doubs, France, 4 EA 4267, Univ-Fcomte, Besançon, Doubs, France, 5 Service de réanimation chirurgicale adulte, Hôpital Central, Nancy, Lorraine, France, 6 Service médico-chirurgical adulte, CHU Raymond Poincaré - Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Garches, Ile de France, France, 7 Service de réanimation chirurgicale adulte, CHU, Besançon, Doubs, France, 8 Service de Réanimation médicale - URMITE, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, Bouches du Rhône, France, 9 CNRS-UMR 6236, Université de la Méditerranée Aix-Marseille II, Marseille, Bouches du Rhône, France, 10 Service de réanimation médicale adulte, HEGP-Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, Ile de France, France, 11 Service de réanimation polyvalente adulte, Hôpital Robert Debré, Reims, Champagne, France, 12 Laboratoire de Biostatistique, CHU, Besançon, Doubs, France, 13 EA3181, Univ-Fcomte, Besançon, Doubs, France

PLOS ONE | [www.plosone.org](http://www.plosone.org)

1

August 2012 | Volume 7 | Issue 8 | e41290

# Et la pneumonie sous ventilateur ?

## Abstract

**Purpose:** The optimal treatment duration for ventilator-associated pneumonia is based on one study dealing with late-onset of the condition. Shortening the length of antibiotic treatment remains a major prevention factor for the emergence of multiresistant bacteria.

**Objective:** To demonstrate that 2 different antibiotic treatment durations (8 versus 15 days) are equivalent in terms of clinical cure for early-onset ventilator-associated pneumonia.

**Methods:** Randomized, prospective, open, multicenter trial carried out from 1998 to 2002.

**Measurements:** The primary endpoint was the clinical cure rate at day 21. The mortality rate was evaluated on days 21 and 90.

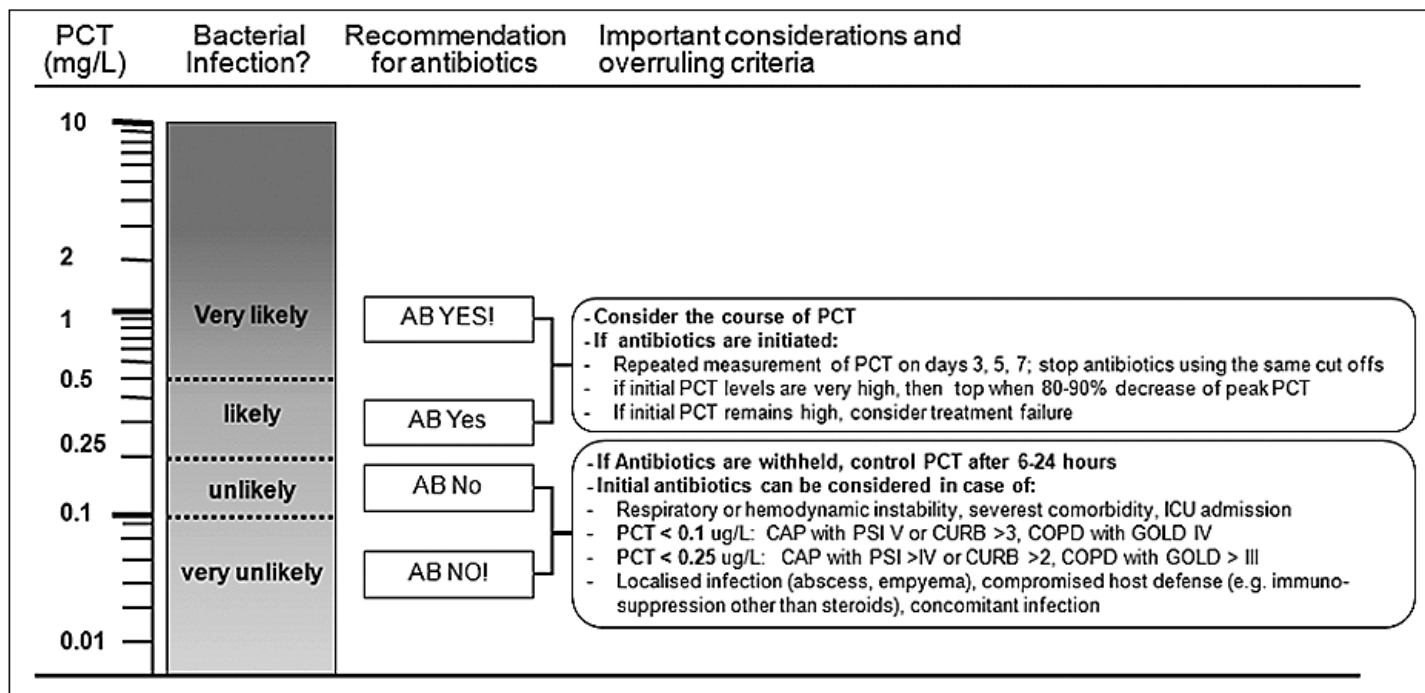
**Results:** 225 patients were included in 13 centers. 191 (84.9%) patients were cured: 92 out of 109 (84.4%) in the 15 day cohort and 99 out of 116 (85.3%) in the 8 day cohort (difference = 0.9%, odds ratio = 0.929). 95% two-sided confidence intervals for difference and odds ratio were [-8.4% to 10.3%] and [0.448 to 1.928] respectively. Taking into account the limits of equivalence (10% for difference and 2.25 for odds ratio), the objective of demonstrative equivalence between the 2 treatment durations was fulfilled. Although the rate of secondary infection was greater in the 8 day than the 15 day cohort, the number of days of antibiotic treatment remained lower in the 8 day cohort. There was no difference in mortality rate between the 2 groups on days 21 and 90.

**Conclusion:** Our results suggest that an 8-day course of antibiotic therapy is safe for early-onset ventilator-associated pneumonia in intubated patients.

**Trial Registration:** ClinicalTrials.gov NCT01559753

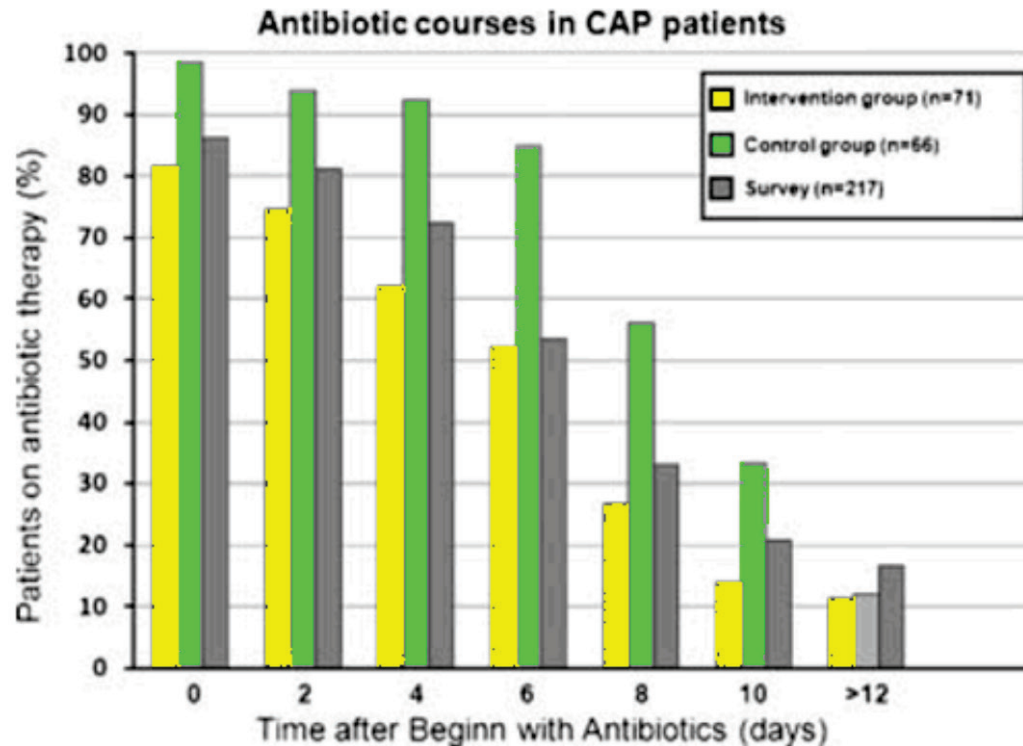
# La procalcitonine (PCT) comme guide...

- très grand nombre d'articles (338 sur PubMed pour "procalcitonine AND pneumonia")
- consensus à peu près unanime sur l'intérêt de la mesure de la PCT comme marqueur d'un besoin d'antibiotique



**Figure 1.** Algorithm for Antibiotic Guidance. AB, Antibiotic; PSI, Pneumonia severity index; CURB65, confusion, urea, respiratory rate, blood pressure, age >65 years.

# Mesure de la procalcitonine et diminution de la durée de l'antibiothérapie des infections respiratoires (PAC et E-BPCO)



**Fig. 2** Course of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia (CAP) patients from the ProHOSP (intervention and control group) study and survey patients

# Quand ne pas suivre ce que suggère la mesure de la procalcitonine (PAC et E-BPCO)

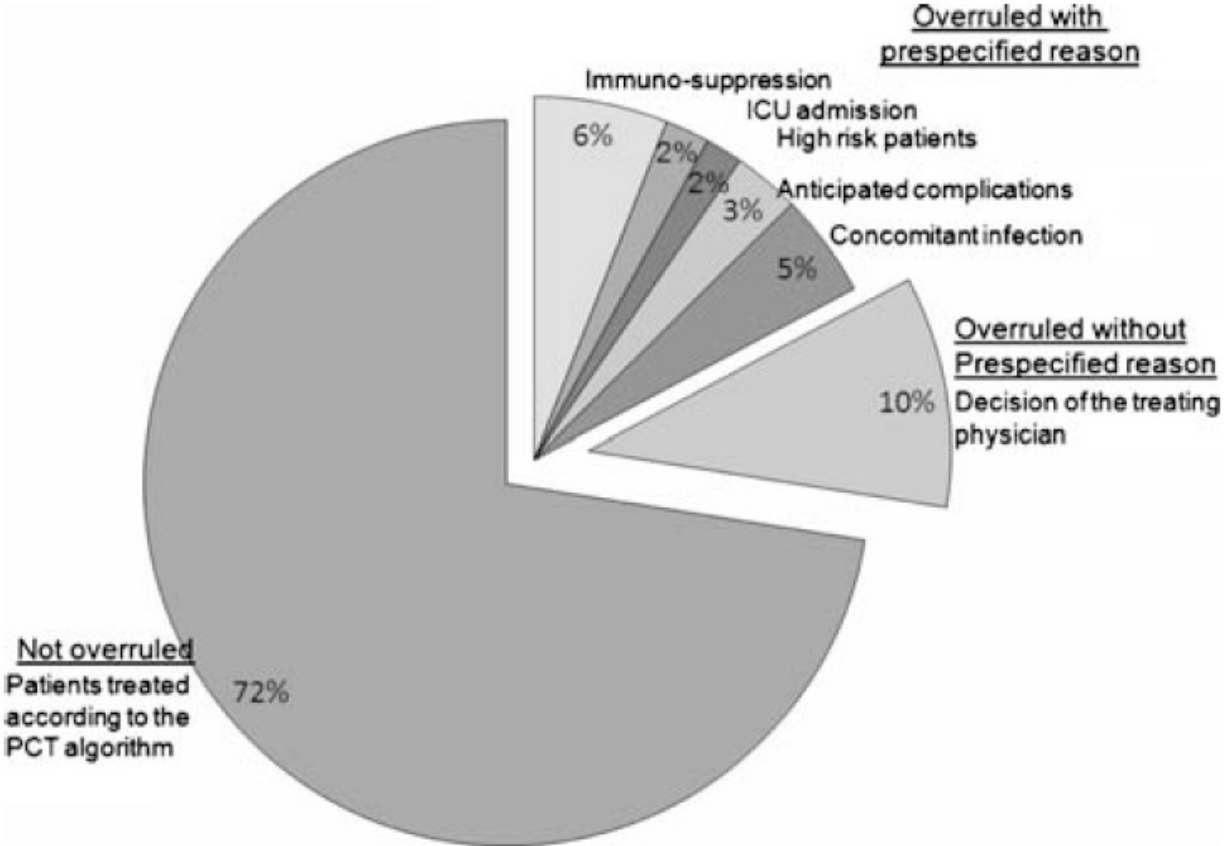


Fig. 3 Reasons for overruling

Schuetz et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29:269-277

# Une approche utile: le "switch" oral

BMJ, doi:10.1136/bmj.38993.560984.BE (published 7 November 2006)

BMJ

## Research

### Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial

Jan Jelrik Oosterheert, Marc J M Bonten, Margriet M E Schneider, Erik Buskens, Jan-Willem J Lammers, Willem M N Hustinx, Mark H H Kramer, Jan M Prins, Peter H Th J Slee, Karin Kaasjager, Andy I M Hoepelman

Oosterheert *et al.* BMJ 2006;333:1193

# Switch oral rapide: résultats

**Table 3** Outcomes in multicentre randomised trial of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia. Intention to treat analysis. Values are number of patients (percentage) unless stated otherwise

Clinical outcome	Treatment group		Mean difference (95% CI)
	Intervention (n=132)	Control (n=133)	
Death after day 3	5 (4)	8 (6)	2% (-3% to 8%)
Clinical cure	110 (83)	113 (85)	2% (-7% to 10%)
Clinical failure:	22 (17)	20 (15)	-2% (-10% to 7%)
Clinical cure but still in hospital	9 (7)	6 (5)	-2% (-4% to 8%)
Clinical deterioration	8 (6)	6 (5)	-1% (-4% to 7%)
Death	5 (4)	8 (6)	2% (-3% to 8%)
Clinical deterioration and death	13 (10)	14 (11)	1% (-1% to 8%)
Mean (SD) length of hospital stay (days)	9.6 (5.0)	11.5 (4.9)	1.9 (0.6 to 3.2)
Mean (SD) duration of intravenous treatment (days)	3.6 (1.5)	7.0 (2.0)	3.4 (2.8 to 3.9)

Oosterheert *et al.* BMJ 2006;333:1193

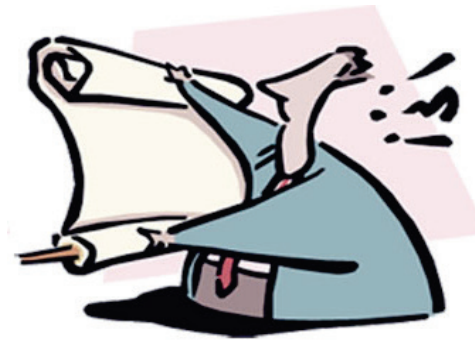
# Conclusions

## pour la durée de traitement

- Reste-il une place pour une durée d'antibiotique  $> 8$  jours dans les PAC et les E-BPCO ???
- Il faudra encore augmenter le nombre d'études portant sur
  - des PAC avec critères de gravité
  - des PAC et des E-BPCO sur terrain de comorbidités
  - l'utilisation des antibiotiques inclus dans les RPC
- La durée du traitement doit, cependant, rester fondée sur le jugement clinique porté sur le patient individuel



# RecommandatiOns thérapeutiques (Guidelines)



**GUIDELINES**

# De quoi allons nous parler ?

- Pourquoi faire des recommandations de pratique clinique (RPCs) ?
- Les recommandations sont elles homogènes (à propos d'indications définies) ?
- Quelle est la qualité des recommandations ?
- Quelle pourraient-êtr leur limitations en pratique clinique ?
- Vers une conclusion...

**La pneumonie aiguë communautaire (PAC) et les exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive (E-BPCO) prises comme exemple**

# Recommandations de Pratique Clinique (RPCs): origine, fondements et usage

- Les RT ont pour but d'aider à guider les choix et décisions concernant le **diagnostic**, le **traitement** et la **prise en charge globale** d'une pathologie définie
- les RT ont été mises en œuvre depuis le début de la médecine
- les RT modernes sont supposées être fondées sur un examen critique de l'**évidence clinique**, avec insistance sur l'**évidence** plutôt que l'**éminence** dans le choix des preuves
- De plus en plus, les Intervenants de la Santé doivent non seulement connaître mais aussi mettre en œuvre les RT ou justifier pourquoi ils ne les suivent pas pour un patient précis ou un groupe de patients.

# RPCs: contenu et buts

- Les RPCs modernes doivent
  - identifier les meilleures preuves (**évidence**)
  - les intégrer pour construire des **arbres de décision optimisés** applicables à la **majorité des patients**
  - tout étant suffisamment **flexibles** pour tenir compte de la variation individuelle
- Mais les RPCs sont aussi un moyen de standardiser les soins avec deux buts médicaux avoués et un but pharmacoéconomique
  - améliorer l'**efficacité des traitements** tout en **réduisant les risques** directs et indirects pour le patient
  - obtenir le meilleur **équilibre coût : efficacité** (dans un cadre large)

# RPC: qui et où ?

- RPC nationales ou internationales établies par des experts et / ou des associations qui représentent non seulement les professionnels de la santé mais aussi les patients (niveau de l'individu) et la société (niveau de la population) et publiées sous une grande variété de formats...
- Le "*Guidelines International Network*" (G-I-N) est la plus grande base de données mondiale de RPCs (accessible sur la toile)...



The screenshot shows a Mozilla Firefox browser window displaying the Guidelines International Network Library website. The browser's address bar shows the URL <http://www.g-i-n.net/library>. The website features a blue and white header with the G-I-N logo and the text "Guidelines International Network". A navigation menu below the header includes links for HOME, ABOUT G-I-N, ACTIVITIES, LIBRARY (highlighted in green), EVENTS, NEWSLETTER, and MEMBERSHIP. Below the navigation menu, a breadcrumb trail reads "You are here: Home > Library". The main content area is titled "Library" and includes a sub-section "INTERNATIONAL GUIDELINE LIBRARY" with a description: "The International Guideline Library contains more than 7,000 (by April 2011) guidelines, evidence reports and related documents, developed or endorsed by G-I-N member organisations." A link "Read More..." is provided below the description. On the left side of the page, there is a sidebar with the following items: "International Guideline Library", "Health Topics Collection", and "Literature updates".

# Comment juger les RPC: l'instrument AGREE \*

- Développé avec l'aide d'un crédit européen
- Publié sous une première version en 2001
- Version 2 (mise à jour) publiée en 2010 (y compris sa traduction française)



<http://www.agreetrust.org/>

<http://www.agreetrust.org/index.aspx?o=1445>

\*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation

# Les 6 grand domaines

- I. **Domaine 1: Champ et objectifs**
- II. **Domaine 2: Participation des groupes concernés**
- III. **Domaine 3: Rigueur d'élaboration de la RPC**
- IV. **Domaine 4: Clarté et présentation**
- V. **Domaine 5: Applicabilité**
- VI. **Domaine 6: Indépendance éditoriale**

# Examen des domaines ...

## II. Participation des groupes concernés

1. Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de **tous** les groupes professionnels concernés.
2. Les opinions et les préférences de la **population cible** (patients, public, etc.) ont été identifiées.
3. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.



Avez-vous  
réellement pris les  
patients en compte ?



# Examen des domaines ...

## II. Participation des groupes concernés

1. Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de **tous** les groupes professionnels concernés.
2. Les opinions et les préférences de la **population cible** (patients, public, etc.) ont été identifiées.
3. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.



Avez-vous  
réellement pris les  
patients en compte ?

# Examen des domaines ...

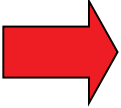
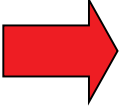
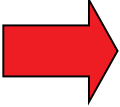
## III. Rigueur d'élaboration de la RPC

1. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.
2. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.
3. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.
4. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.
5. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération
6. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.
7. La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.
8. **Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.**

essentiel !

# Examen des domaines ...

## V. Applicabilité

- 
1. La RPC décrit les **éléments facilitant son application et les obstacles.**
  2. La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations **en pratique.**
  -  3. Les **répercussions potentielles** de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinées.
  -  4. La RPC propose des **critères de suivi et/ou de vérification.**



Quels sont les critères que vous mettez en place ?

# L'indépendance éditoriale est davantage que déclarer .

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE  
UPDATED 2013

Almirall  
AstraZeneca  
Boehringer Ingelheim  
Chiesi  
Forest Laboratories  
GlaxoSmithKline  
Grupo Ferrer  
Merck Sharp and Dohme  
Mylan  
Nonin Medical  
Novartis  
Pearl Therapeutics  
Pfizer  
Quintiles  
Takeda

GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF COPD (UPDATED 2013)

GOLD BOARD OF DIRECTORS	GOLD SCIENCE COMMITTEE*
Marc Decramer, MD, Chair Hankelnke-Universität Leuven Leuven, Belgium	Jorgen Vestbo, MD, Chair Haukeland University Hospital, Haukeland, Denmark and University of Lund Malmoe, Sweden, UK
Jorgen Vestbo, MD, Vice Chair Osaka University Hospital Osaka, C. Denmark (and University of Manchester, Manchester, UK	Alvaro Aguil, MD Thorax Institute, Hospital Clinic Univ. Barcelona, Barcelon, Spain
Jean Bourbeau, MD McGill University Health Centre Montreal, Quebec, Canada	Antonio Anzueto, MD University of Texas Health Science Center San Antonio, Texas, USA
Bartolome R. Celli, MD Bigham and McHenry Hospitals Rochester, Massachusetts, USA	Peter J. Barnes, MD National Heart and Lung Institute London, England, UK
David S.C. Hui, MD The Chinese University of Hong Kong Hong Kong, ROC	Marc Decramer, MD Hankelnke-Universität Leuven Leuven, Belgium
M. Nazama Lopez-Jones, MD Universidad de la República Arequena, Uruguay	Leonardo M. Fabbri, MD University of Modena & Reggio Emilia Modena, Italy
Masaharu Nishimura, MD Hokkaido University School of Medicine Sapporo, Japan	Paul Jones, MD St George's Hospital Medical School London, England, UK
Roberto Rodrigo-Roldan, MD Hospital Clinic, University of Barcelona Barcelona, Spain	Fernando Martinez, MD University of Michigan School of Medicine Ann Arbor, Michigan, USA
Robert A. Stockley, MD University Hospitals Birmingham Birmingham, UK	Masaharu Nishimura, MD Hokkaido University School of Medicine Sapporo, Japan
Olaf Vogelmeier, MD University of Giepen and Marburg Marburg, Germany	Nicola Roche, MD Hele-Curie Paris, France
GOLD SCIENCE DIRECTOR Shuanne S. Hays, PhD Harcover University, USA	Roberto Rodrigo-Roldan, MD Thorax Institute, Hospital Clinic Univ. Barcelona, Barcelon, Spain
	Donald Orr, MD St. Paul's Hospital Vancouver, Canada
	Robert Stockley, MD University Hospitals Birmingham, UK
	Olaf Vogelmeier, MD University of Giepen and Marburg Marburg, Germany

\*Copies of forms for GOLD Committee are posted in the GOLD Website, www.goldcopd.org



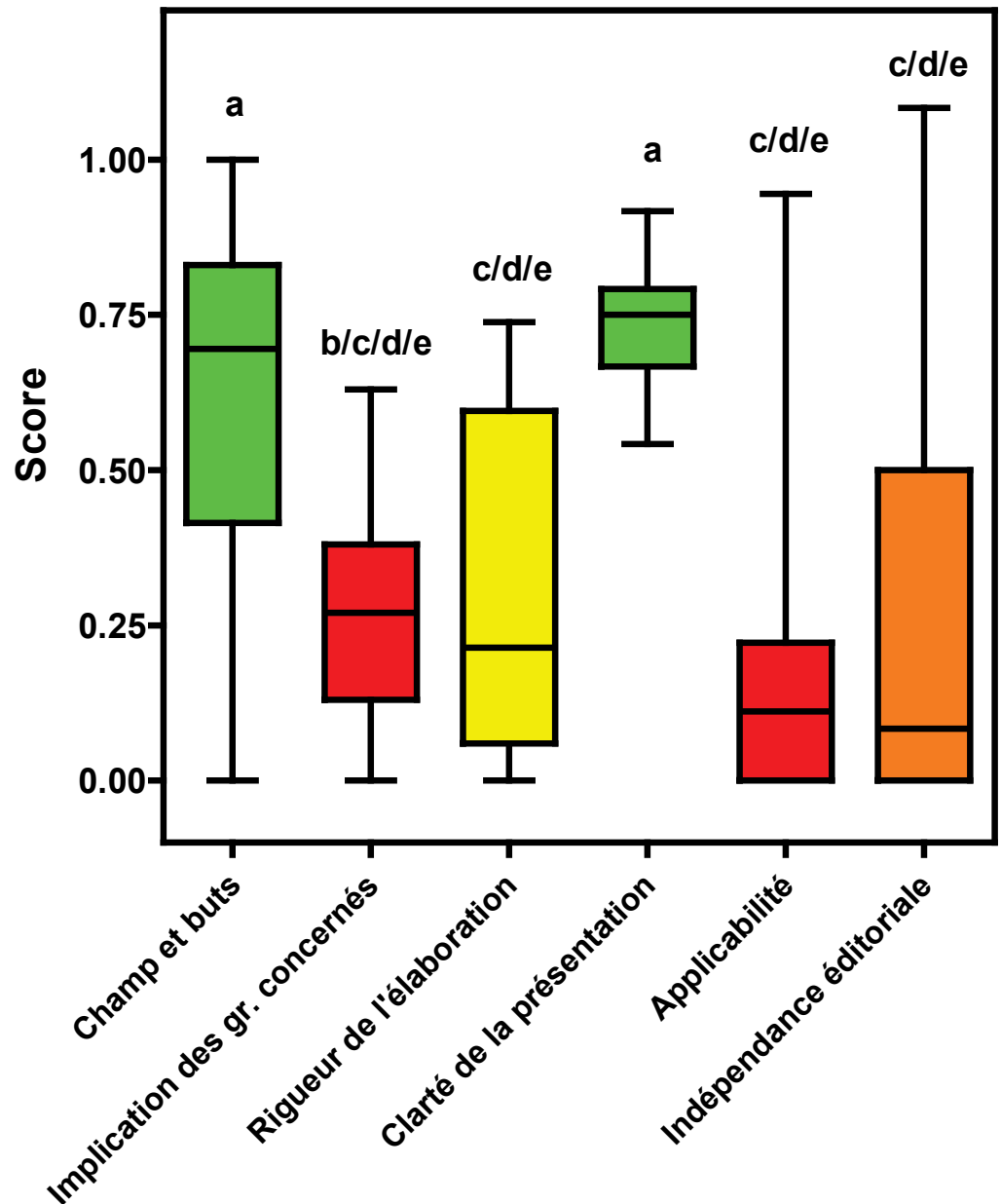
Institut en charge du remboursement des médicaments

Inhibiteurs de la pompe à protons et statines

Utilisation et prescription

# Analyse de 30 RPCs avec l'instrument AGREE

- Scores établis par deux chercheurs travaillant indépendamment avec réconciliation en cas de divergences majeures (kappa-test > 0.7t)
- Les données sont présentées sous forme de "boites à moustaches" (du plus abs au plus haut avec les valeurs des percentiles 25, 50 et 75).
- Les items avec des lettres différentes sont statistiquement significativement différents ( $p < 0.05$  par un test de Kruskal-Wallis test avec comparaisons multiples selon Dunn)



# RPCs: sont-elles suivies ?

- Nous savons que même des RT cliniques simples ne sont pas suivies, ce qui soulève la question de leur utilité....

## Exemple 1: médecine générale

### BMC Family Practice



Research article

Open Access

#### **The attitude of Belgian social insurance physicians towards evidence-based practice and clinical practice guidelines**

Annemie Heselmans\*<sup>1</sup>, Peter Donceel<sup>1</sup>, Bert Aertgeerts<sup>1,2</sup>, Stijn Van de Velde<sup>1,2</sup> and Dirk Ramaekers<sup>1,2,3</sup>

*BMC Family Practice* 2009, **10**:64

**Conclusion:** Although the majority of physicians were positive towards EBM and welcomed more guidelines, the use of evidence and clinical practice guidelines in insurance medicine is low at present. It is in the first place important to eradicate the perceived inertia which limits the use of EBM and to further investigate the EBM principles in the context of insurance medicine. Available high-quality evidence-based resources (at the moment mainly originating from other medical fields) need to be structured in a way that is useful for insurance physicians and global access to this information needs to be ensured.

Heselmans A, et al. BMC Fam Pract 2009;10:64.

# RPCs: sont-elles suivies ?

## Exemple 2: médecine hospitalière

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2008) **62**, 189–195

doi:10.1093/jac/dkn143

Advance Access publication 8 April 2008

JAC

### Opposing expectations and suboptimal use of a local antibiotic hospital guideline: a qualitative study

Pieter-Jan Cortoos<sup>1\*</sup>, Karel De Witte<sup>2</sup>, Willy E. Peetermans<sup>3</sup>, Steven Simoons<sup>1</sup> and Gert Laekeman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Centre for Pharmaceutical Care and Pharmaco-economics, Katholieke Universiteit Leuven, O&N 2, Herestraat 49, PB 521, B-3000 Leuven, Belgium; <sup>2</sup>Centre for Organisation and Personnel Psychology, Katholieke Universiteit Leuven, Tiensestraat 102, PB 3725, B-3000 Leuven, Belgium; <sup>3</sup>University Hospitals of Leuven, Department of General Internal Medicine and Infectious Diseases, Herestraat 49, PB 7003, B-3000 Leuven, Belgium

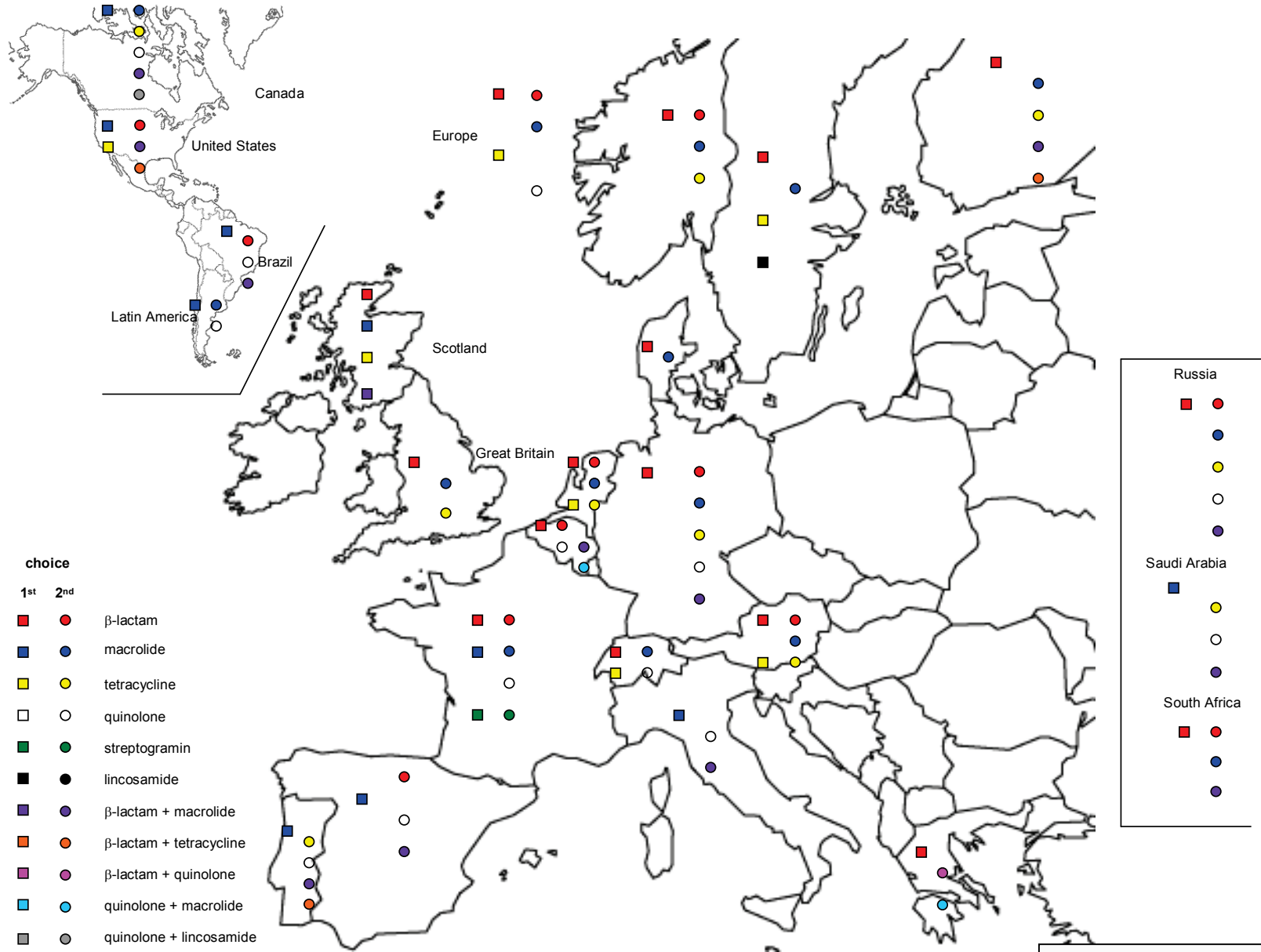
**Conclusions: Locally developed hospital guidelines experience the same barriers as other guidelines. Within one hospital, prescribers have to be seen as a number of different target groups instead of a homogeneous population. For an optimal effect, interventions will have to consider these differences. Also, in order to improve local guideline use and antibiotic consumption, supervisors have to be aware of how their role as opinion leaders can influence residents. Lastly, active guideline distribution and promotion remains critical to ensure efficient guideline use. Future research should focus on how to adapt interventions to these different target groups.**

# RPCs: sont-elles homogènes ?

- Elles ne doivent pas l'être si:
  - les formes d'une maladie sont différentes entre zones géographiques ou groupes de patients
  - dans le cas des maladies infectieuses, si l'épidémiologie est différente entre zones considérées
  - si la disponibilité des médicaments n'est pas uniforme...
  - si les ressources et moyens médicaux et pharmaceutiques sont différents
- Cependant, les variations observées sont souvent **nettement plus importantes** que ces considérations ne le laissent penser...

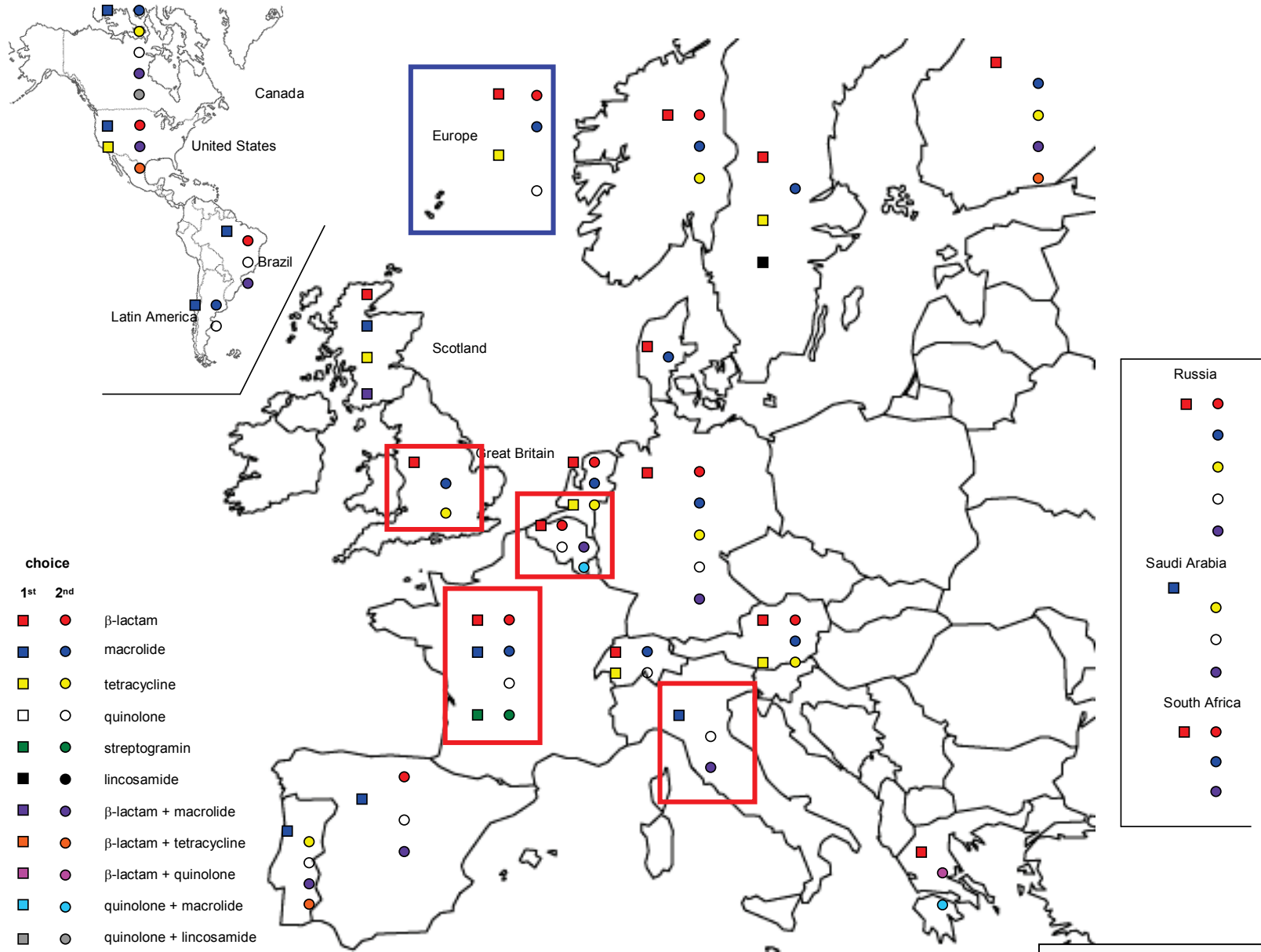


# PAC et RPCs: beaucoup de variations



Carbonnelle *et al.*, in preparation

# PAC et RPCs: variations même entre pays proches



Carbonnelle *et al.*, in preparation

# Un court résumé des variations des RPCs pour la PAC de sévérité modérée (traitement empirique)

+ = 1<sup>ère</sup> line (+) = alternative

Organization <sup>a</sup> (country or region)	β-lactame <sup>b</sup>	macrolide	tetracycl.	quinolone <sup>c</sup>	strepto-gramine <sup>d</sup>	β-lactame + macrolide	β-lactame + tetracycl.
ERS/ESCMID <sup>1</sup> Europe	+	(+)	+	(+)			
AFSSAPS <sup>2</sup> France	+	+		(+)	+		
BTS <sup>3</sup> Great Britain	+	(+)	(+)				
PESC <sup>4</sup> Germany	+	(+)	(+)	(+)		(+)	
SEPAR <sup>5</sup> Spain	(+)	+		(+)		(+)	
SPP <sup>6</sup> Portugal		+	(+)	(+)		(+)	(+)
IDSA/ATS <sup>7</sup> (Etats-Unis)	+	+	+	+			

\* liste complète ((30 guidelines) disponible sur demande

<sup>a</sup> voir diapos de réserve pour la définition des acronymes

<sup>b</sup> amoxicilline le plus souvent citée

<sup>c</sup> levofloxacin ou moxifloxacin (pas la ciprofloxacine !)

<sup>d</sup> pristinamycine

1. Woodhead *et al.* Clin Microbiol Infect 2011; 17(Suppl. 6): E1–E59 – doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x

2. Rev. Mal. Resp. 2003; 20:462-469 ([http://www.em-consulte.com/showarticlefile/143561/pdf\\_51690.pdf](http://www.em-consulte.com/showarticlefile/143561/pdf_51690.pdf))

3. [http://www.thecprj.org/journ/vol19/19\\_1\\_21\\_27.pdf](http://www.thecprj.org/journ/vol19/19_1_21_27.pdf)

4. [http://media.econtext.de/v1/stream/16-](http://media.econtext.de/v1/stream/16-236/acbdd299911a2e9c099c465d9d011062/1274968644/16/236.econtext)



[236/acbdd299911a2e9c099c465d9d011062/1274968644/16/236.econtext](http://media.econtext.de/v1/stream/16-236/acbdd299911a2e9c099c465d9d011062/1274968644/16/236.econtext)

5 Arch Bronconeumol. 2005;41(5):272-89 (<http://www.archbronconeumol.org/en/pdf/13075322/S300/>)

6. [http://www.sppneumologia.pt/sites/sppneumologia.pt/files/pdfs/RPP\\_2005\\_3\\_243\\_Praticas.pdf](http://www.sppneumologia.pt/sites/sppneumologia.pt/files/pdfs/RPP_2005_3_243_Praticas.pdf)

7. Mandell *et al.* Clinical Infectious Diseases 2007; 44:S27–72

## Une comparaison de deux RPCs séparées par un océan

Situation clinique	Recommandations Nord-américaines	Recommandations anglaises
<p>Antibiothérapie initiale pour des patients adultes avec PAC de sévérité faible ou modérée et traités hors de l'hôpital</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• patients sans pathologie cardiopulmonaire et/ou élément(s) péjoratif(s) → <b>macrolide seul</b></li> <li>• patients avec pathologie cardiopulmonaire et/ou élément(s) péjoratif(s):             <ul style="list-style-type: none"> <li>– monothérapie avec une <b>fluoroquinolone</b></li> <li>– combinaison d'une <b>β-lactame (haute dose) et d'un macrolide ou une tétracycline.</b></li> </ul> </li> </ul>	<p><b>L'amoxicilline orale est préférée</b></p> <p>En cas de contre-indication de la forme orale, les choix suivants incluent:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>l'amoxicilline IV ou</b></li> <li>• <b>la benzylpénicilline, ou</b></li> <li>• <b>la clarithromycine</b></li> </ul> 

Adapté et traduit de NM.S. Niederman: Community-acquired pneumonia; *In* Infectious Diseases (3d edition; J. Cohen, W. Powderly & S. Opal, eds), chap. 27 Elsevier/Mosby, 2010 (ISBN 978-0-323-04579-7). Available on line at <http://www.expertconsult.com>

# Et si nous devions y ajouter la France ...

Sit

**Tableau 3 : Antibiothérapie probabiliste des Pneumonies Aiguës Communautaires de l'adulte en ambulatoire, sans signe de gravité**

**Sujet présumé sain, sans signe de gravité**

*Suspicion de pneumocoque (début brutal)*

*Doute entre pneumocoque et bactéries « atypiques »<sup>3</sup>*

*Suspicion de bactéries « atypiques »<sup>3</sup>*

**Sujet avec co-morbidité(s) ou sujet âgé ambulatoire (hors institution) sans signe de gravité**  
[sujet âgé en institution cf .Tableau 4]

**Premier choix**

*privilégier le traitement efficace sur S.pneumoniae*

**Amoxicilline**

Amoxicilline ou pristinamycine ou télichromycine<sup>2</sup>

Macrolide

Amoxicilline / acide clavulanique ou FQAP (lévofloxacine)<sup>\*</sup> ou ceftriaxone<sup>\*</sup>

\* IV, IM ou SC, si voie orale impossible

\*\* Hospitalisation : la pristinamycine et la télichromycine étant actives sur le pneumocoque et les bactéries atypiques, leur échec doit conduire à une réévaluation diagnostique et thérapeutique

ditions  
ses

orale est

Mais en Belgique, nous ne recommandons que la moxifloxacine

icilline, ou  
nycine

An  
init  
pa  
av  
sé  
mo  
ho

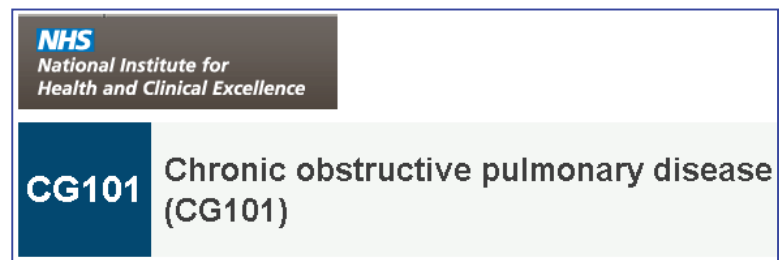
Adap  
chap

adapté de .Rev. Mal. Resp. 2003; 20:462-469  
([http://www.em-consulte.com/showarticlefile/143561/pdf\\_51690.pdf](http://www.em-consulte.com/showarticlefile/143561/pdf_51690.pdf))

# Mais qu'en est-il des RPCs pour les E-BOPC ?



2004



2010



2013

- <http://www.thoracic.org/clinical/copd-guidelines/resources/copddoc.pdf>
- <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>
- [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2013\\_Feb20.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf)

# Comparaison de RPCs pour les antibiotiques dans les EBPCO

## ATS / ERS 2004

- Les antibiotiques peuvent être prescrits en cas de changement des caractères du sputum (purulence et/ou volume)
- Le choix doit se fonder sur les données locales de résistance bactérienne avec (par ordre) la combinaison "**amoxicilline/ac. clavulanique**", une **fluoroquinolone respiratoire** (gatifloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine), et, en présence de *Pseudomonas* spp. et/ou d' *Enterobacteriaceae* spp., une combinaison de plusieurs antibiotiques

## BTS / NICE 2010

- une méta-analyse de 9 essais cliniques n'a montré qu'une différence faible mais statistiquement significative en faveur des antibiotiques vs. un placebo.
- Seuls les patients du type Type 1 d'Anthonisen (le plus grave) bénéficient vraiment d'un antibiotique (en termes de résolution des symptômes)
- les patients recevant un **macrolide** montrent le taux le plus faible de risque de mortalité (OR 0.58, IC<sub>95%</sub> 0.47 à 0.73) et les fluoroquinolones présentent le risque le plus élevé (OR 0.98, IC<sub>95%</sub> 0.84 to 1.15) \*.

## GOLD 2013

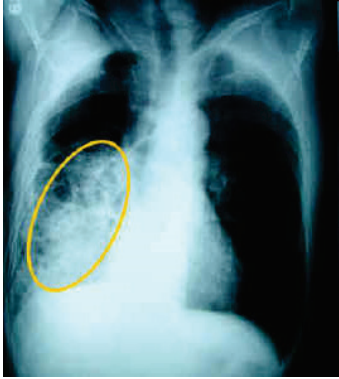
- l'usage des antibiotiques lors des exacerbations demeure controversé, ... mais une revue systématique montre une réduction de risque de mortalité à court terme de 77%
- Le choix de l'antibiotique doit être fondé sur les données locales de résistance

# Questions à poser lorsque vous élaborez des RPC dans le domaine des maladies infectieuses (la PAC prise comme exemple)

- Quel est votre degré de **certitude diagnostique** ?
- **Quels sont les principaux pathogènes et quel est leur niveau de résistance actuel ?**
- Votre thérapie initiale est-elle empirique ou documentée ?
- Quel est le **niveau d'effets indésirables acceptable** dans votre population ?
- Quels sont les patients que vous traitez en majorité ?
- le **coût** est-il (**vraiment**) **important** ?
- Quels sont vos vrais choix ?



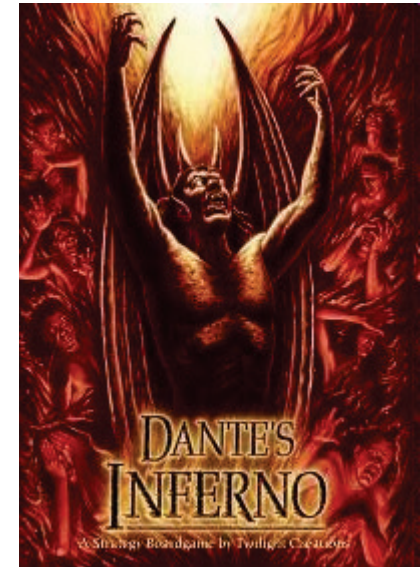
# Et les effets indésirables ?



thérapie ?



Effet indésirables?



# Tous les antibiotiques ont des effets indésirables \*

Classe	Médicament	Effets indésirables fréquents et/ou graves
β-lactames	amoxicilline	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Réactions anaphylactiques</b></li><li>• Digestif: colite associée à <i>Clostridium difficile</i>, diarrhée, nausées</li><li>• SNC: agitation, anxiété, insomnie, confusion, convulsions, modification du comportement, vertiges.</li></ul>
	amoxicilline plus acide clavulanique	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Réactions anaphylactiques</b></li><li>• Digestif: colite associée à <i>Clostridium difficile</i>, diarrhée, nausées</li><li>• Toxicité hépatique, y compris hépatites et ictères cholestatiques</li><li>• SNC: agitation, anxiété, insomnie, confusion, convulsions, modification du comportement, vertiges</li></ul>
	céfuroxime	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Réactions anaphylactiques et éruptions cutanées</b></li><li>• Néphrotoxicité (aggravée par les diurétiques de l'anse)</li><li>• Toxicité hépatique</li><li>• Colite associée à <i>Clostridium difficile</i></li></ul>
	ceftriaxone	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Réactions anaphylactiques et éruptions cutanées</b></li><li>• Digestif: colite associée à <i>Clostridium difficile</i>, diarrhée, nausées</li><li>• Perturbations hématologiques (éosinophilie, leucopénie, granulopénie, thrombocytopénie)</li><li>• Toxicités hépatiques et biliaires (précipitation sous forme de sel de Ca<sup>++</sup>)</li><li>• SNC: céphalées, vertiges</li></ul>

\* sur base de l'analyse de la notice (RCP) ou son équivalent

# Tous les antibiotiques ont des effets indésirables

\*

Classe	Médicaments	Effets indésirables fréquents et/ou graves
Macrolides	clarithromycine	<ul style="list-style-type: none"><li>• Réactions anaphylactiques</li><li>• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i></li><li>• <b>Interactions médicamenteuses (CYP450)</b></li><li>• <b>Toxicité hépatique, y compris hépatites et ictères cholestatiques</b></li><li>• <b>Palpitations, arythmies et allongements de l'intervalle QTc</b></li><li>• Digestif: diarrhées, nausées, vomissements, dysgueisie</li><li>• SNC: céphalées, confusion,...</li></ul>
	azithromycine	<ul style="list-style-type: none"><li>• Réactions anaphylactiques</li><li>• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i></li><li>• Interactions médicamenteuses (CYP450), moins fréquentes que pour les autres macrolides</li><li>• <b>Toxicité hépatique, y compris hépatites et ictères cholestatiques</b></li><li>• Digestif: diarrhées, nausées, douleurs abdominales</li><li>• SNC: fatigue, vertiges, ...</li><li>• Génito-urinaire: néphrite, vaginite</li></ul>
	télithromycine	<ul style="list-style-type: none"><li>• Réactions anaphylactiques et réactions cutanées allergiques</li><li>• Colites associées au <i>Clostridium difficile</i></li><li>• <b>Hepatotoxicité</b></li><li>• Troubles visuels</li><li>• <b>Prolongation de l'intervalle QTc</b></li><li>• <b>Interactions médicamenteuses (CYP450)</b></li><li>• Digestif: diarrhée, nausées, vômissements, dysgueisie</li><li>• SNC: céphalées, vertiges, pertes de connaissance</li><li>• Insuffisance respiratoire en cas de myasthénie (<i>myastenia gravis</i>)</li></ul>

\* sur base de l'analyse de la notice (RCP) ou son équivalent

# Tous les antibiotiques ont des effets indésirables

\*

Classe	Médicaments	Effets indésirables fréquents et/ou graves
fluoroquinolones	lévofloxacin	<ul style="list-style-type: none"><li>• Réactions anaphylactiques et réactions cutanées allergiques</li><li>• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i></li><li>• Toxicité hématologique</li><li>• <b>Toxicité hépatique **</b></li><li>• SNC: céphalée, insomnie, vertiges, convulsions</li><li>• <b>Système musculosquelettique: tendinopathies</b></li><li>• Neuropathie périphérique</li><li>• Prolongation de l'intervalle QTc et observations isolées de Torsades de pointes</li><li>• <b>Digestif: nausées, diarrhées</b></li></ul>
	moxifloxacin	<ul style="list-style-type: none"><li>• Réactions anaphylactiques et réactions cutanées allergiques</li><li>• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i></li><li>• <b>Système musculosquelettique: tendinopathies</b></li><li>• Neuropathie périphérique</li><li>• Prolongation de l'intervalle QTc et observations isolées de Torsades de pointe</li><li>• SNC: céphalées, insomnies, vertiges, convulsions</li><li>• <b>Digestif: nausées, diarrhées</b></li></ul>

\* sur base de l'analyse de la notice (RCP) ou son équivalent

\*\* voir adaptation 2012 du RCP du TAVANIC (lévofloxacin) par l'Agence Européenne du Médicament (EMA)  
[Assessment report for Tavanic and associated names - 31 July 2012 - EMA/543953/2012 - Patient Health Protection]

# Tous les antibiotiques ont des effets indésirables

\*

Classe	Médicaments	Effets indésirables fréquents et/ou graves
tétracyclines	doxycycline	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Réactions anaphylactiques et éruptions cutanées</b></li><li>• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i></li><li>• Digestif: anorexie, glossite, dysphagie, nausées, vomissements, diarrhées</li><li>• <b>œsophagite et ulcérations œsophagiennes</b></li><li>• Hématologie: anémie hémolytique, neutropénie, thrombocytopénie, éosinophilie</li><li>• Hépatotoxicité</li><li>• <b>Phototoxicité</b></li></ul>

\* sur base de l'analyse de la notice (RCP) ou son équivalent



## Conclusions :

- Tous les antibiotiques utilisés dans les infections respiratoires sont associés à des toxicités connues
- Le point essentiel sera donc de reconnaître les patients à risque (exclusions)
- Ceci doit permettre une évaluation correcte du rapport bénéfice / risque propre à chaque patient dans son environnement spécifique

# Tous les antibiotiques ont des effets indésirables

\*

Classe	Médicaments	Effets indésirables fréquents et/ou graves
tétracyclines	doxycycline	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Réactions anaphylactiques et éruptions cutanées</b></li><li>• Colites associées à <i>Clostridium difficile</i></li><li>• Digestif: anorexie, glossite, dysphagie, nausées, vomissements, diarrhées</li><li>• <b>œsophagite et ulcérations œsophagiennes</b></li><li>• Hématologie: anémie hémolytique, neutropénie, thrombocytopénie, éosinophilie</li><li>• Hépatotoxicité</li><li>• <b>Phototoxicité</b></li></ul>

\* sur base de l'analyse de la notice (RCP) ou son équivalent



Ne dites  
jamais ceci ...

## Conclusions :

- Tous les antibiotiques utilisés dans les infections res des toxicités connues
- Le point essentiel sera donc de reconnaître les patie
- Ceci doit permettre une évaluation correcte du rappo à chaque patient dans son environnement spécifique

**DON'T WORRY!**



**This won't HURT a BIT!**

# Les trois grands "points d'attention" dans les RPCs



Sont-elles régulièrement adaptées et modernisées ?

Ne sont-elles pas trop dogmatiques

Peuvent-elles réellement être utilisées par les patients

# Conclusions (et points à discuter)

- Les RPC sont intéressantes et probablement utiles
- Leur écriture est un exercice difficile et leur mise en œuvre un projet de longue haleine (ce qui n'est pas inattendu)
- Elles DOIVENT rester ouvertes afin de faire place aux situations locales ou spéciales, et de façon prioritaire, aux changements épidémiologiques
- En tout état de cause, la décision doit rester celle du médecin, mais celui-ci doit faire des choix rationnels et fondés sur l'évidence clinique telle qu'elle s'applique au patient traité
- La responsabilité sociétale ne peut pas être négligée (et, en particulier, le risque d'émergence e résistance).
- Le cadre économique est également important mais il faut se rapeler que les coûts d'acquisition des antibiotiques sont nettement inférieurs à ceux de beaucoup d'autres médicaments, surtout en cas de traitement court et efficace \*

\* les aspects économiques n'ont pas été abordés ici, mais posez des questions; l'efficacité et les traitements courts ont été abordés précédemment...