

PHARMACOTHERAPIE DES INFECTIONS BACTERIENNES

Enseignant : F. Van Bambeke

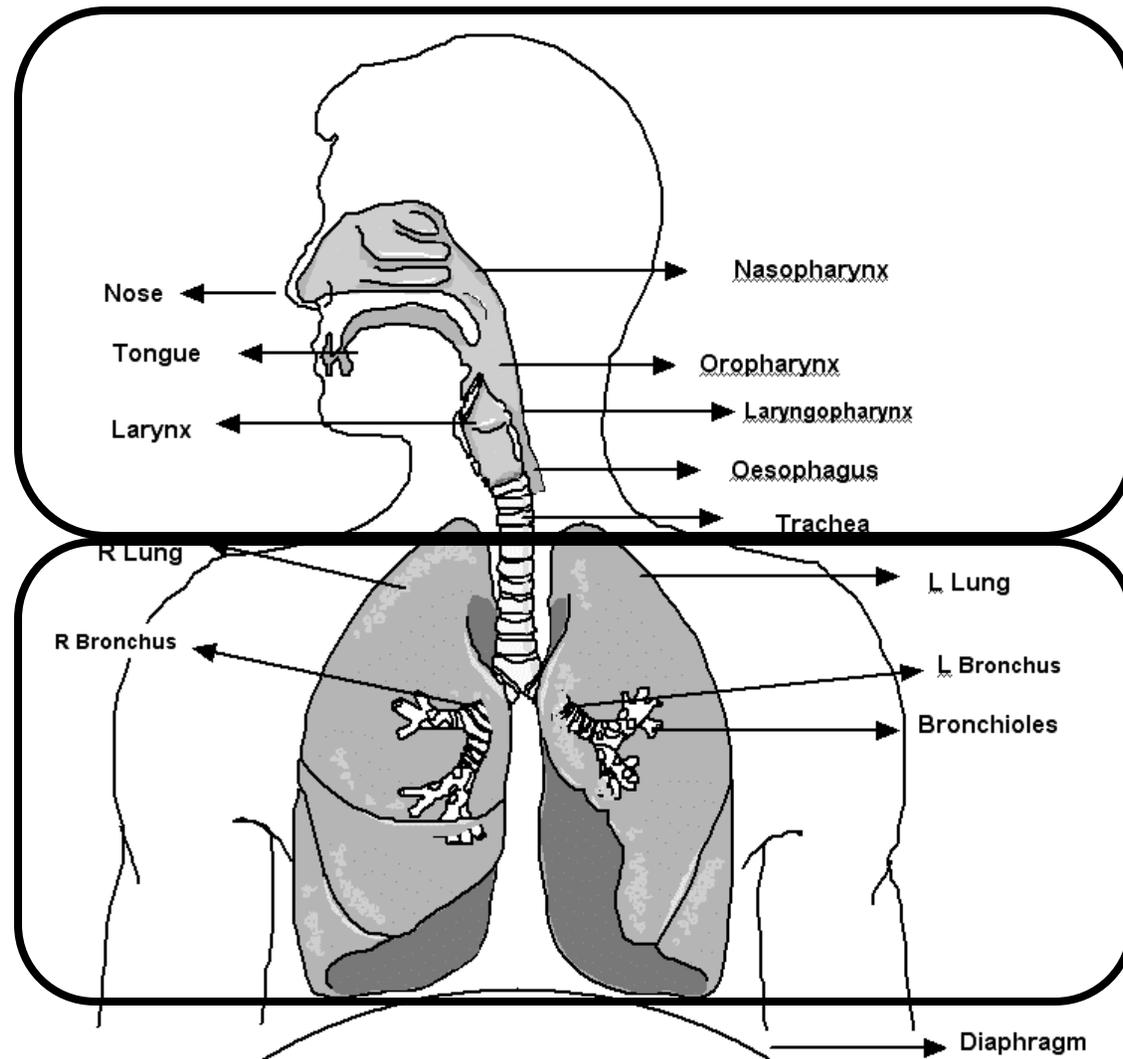
FARM2129 – année 2008-2009

INFECTIONS RESPIRATOIRES



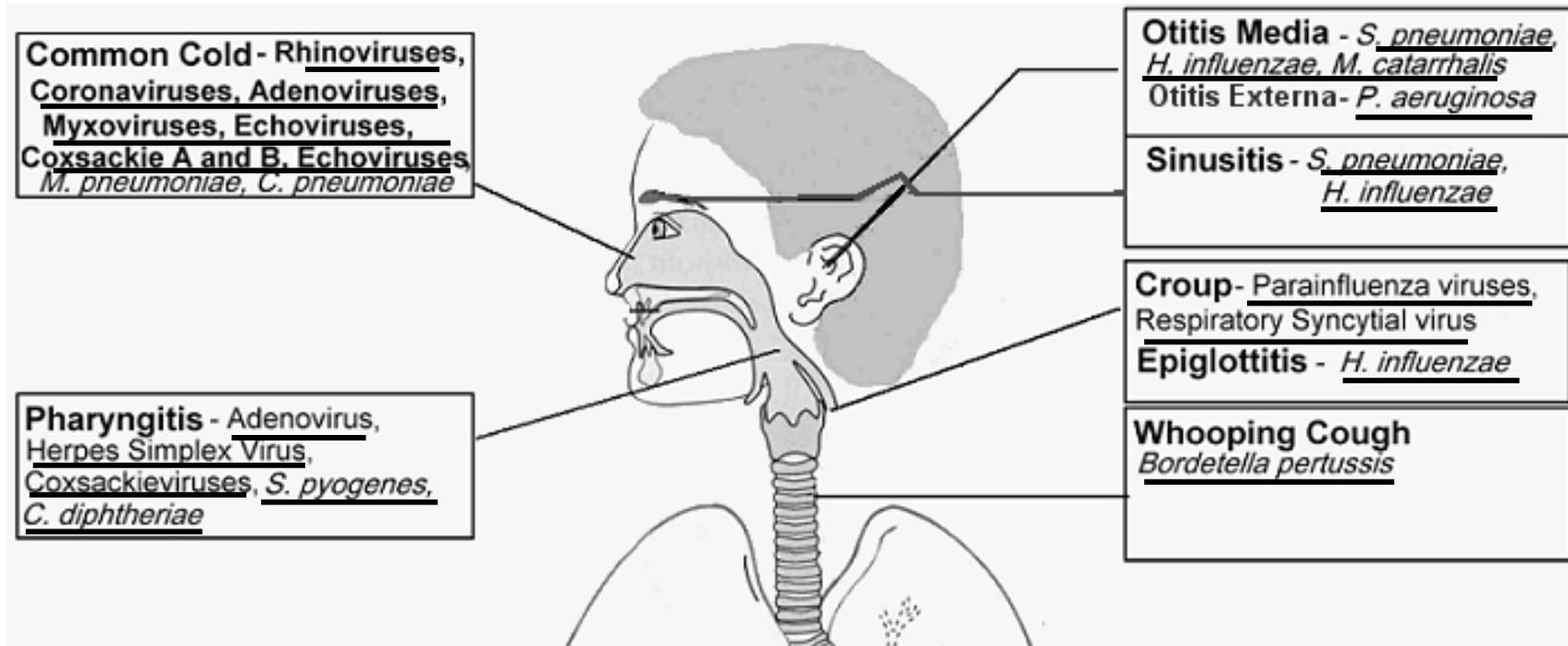
Anatomie des voies respiratoires

Voies
respiratoires
supérieures



Voies
respiratoires
inférieures

Infections des voies hautes



souvent virales ...parfois bactériennes

Principales bactéries respiratoires: résistance

Résistance chez les germes responsables d'infections respiratoires

	B-lactames	ML*	TET	CTX
<i>S. pneumoniae</i>	15 % (PBP)	30 %	28 %	20-50 %
<i>(H. influenzae)</i>	25 % beta-lactamase	peu sensible		
<i>(M. catarrhalis)</i>	70 % beta-lactamase			

* par mutation du ribosome, très rarement inductible → Rés. croisée à tous les MLS
chez *S. pyogenes*: efflux → Rés. croisée aux macrolides à 14 et 15 atomes

20-50 % des prescriptions antibiotiques
pour les infections respiratoires ???

L'otite externe

définition

inflammation de l'oreille externe; fréquent chez le petit enfant

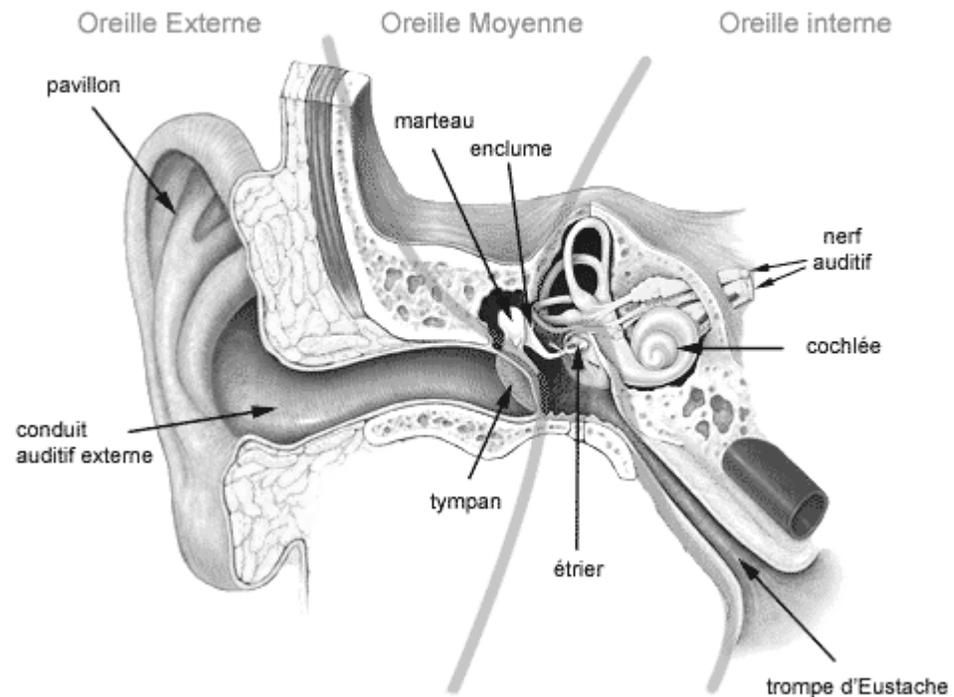
agents responsables

Staphylococcus aureus
(*Pseudomonas*)

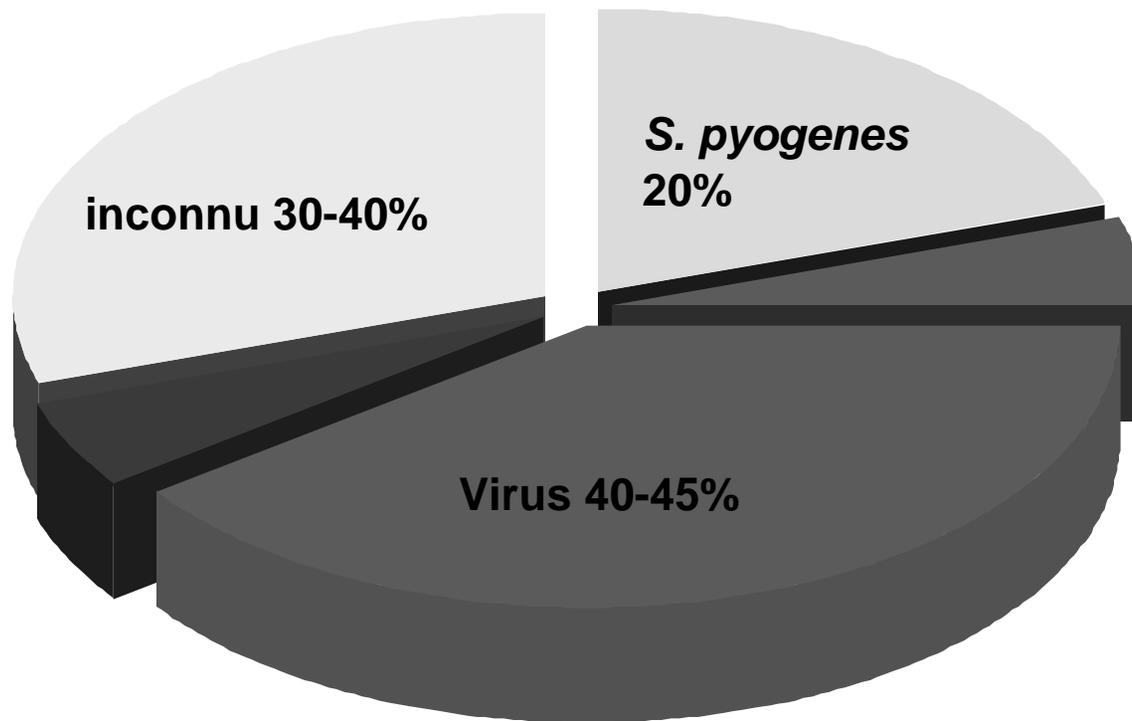
Traitement

En principe pas d'antibiotique;

**Pas de goutte contenant
des antibiotiques
sans avis médical
(perforation du tympan ?)**



La pharyngite: agents responsables



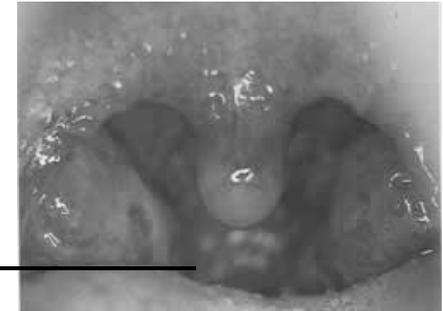
La pharyngite: signes cliniques

virus



adénopathie de la partie postérieure du cou
coexistence de conjonctivite, rhinite, bronchite
stomatite
diarrhée
toux

S. pyogenes



adénopathie cervicale antérieure
fièvre brutale
amygdales rouges
douleur en avalant
maux de tête
gonflement des ganglions

Critères de Centor*	Relation entre les critères de Centor et l'infection à streptocoque	
	Nombre de critères réunis	% de chances d'avoir une infection à streptocoque
- Fièvre > 38° - Absence de toux - Exsudat amygdalien - Adénopathies sous-mandibulaires	0	2-3
	1	3-7
	2	8-16
	3	19-34
	4	41-61 (seulement!)

* Ces critères ne devraient pas être utilisés chez des patients de moins de 15 ans ou lors d'une épidémie de pharyngites à streptocoques

La pharyngite: prise en charge

diagnostic :

culture: le plus fiable, mais > 24 h pour avoir les résultats

test antigénique: le plus rapide, mais moins sensible

traitement

but : prévention des complications (**devenues rares**)

infectieuses : amygdalite; phlegmon périamygdalien (infection redoutable pouvant se compliquer de thrombophlébite de la veine jugulaire); sinusite; otite moyenne; mastoïdite; ethmoïdite

non infectieuses: RAA (rhumatisme articulaire aigu) ou GNA (glomérulonephrite aiguë)

→ Un traitement antibiotique n'est plus recommandé systématiquement

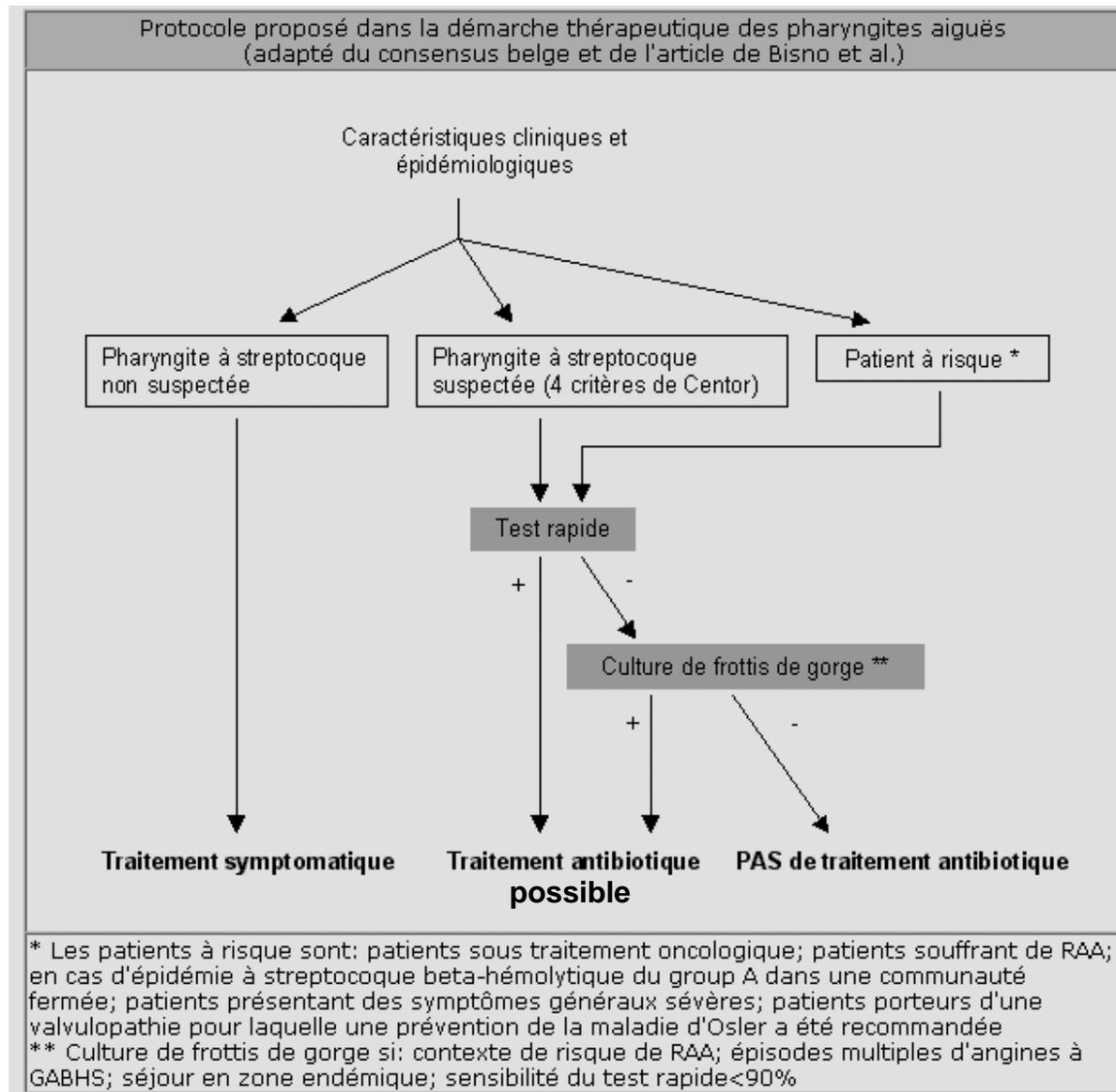
choix:

pénicilline V (pénicilline orale; le plus actif sur *S. pyogenes*)

alternative : (néo)macrolide

(16 atomes actifs sur *S. pyogenes* résistant par efflux)

La pharyngite: algorithme de traitement



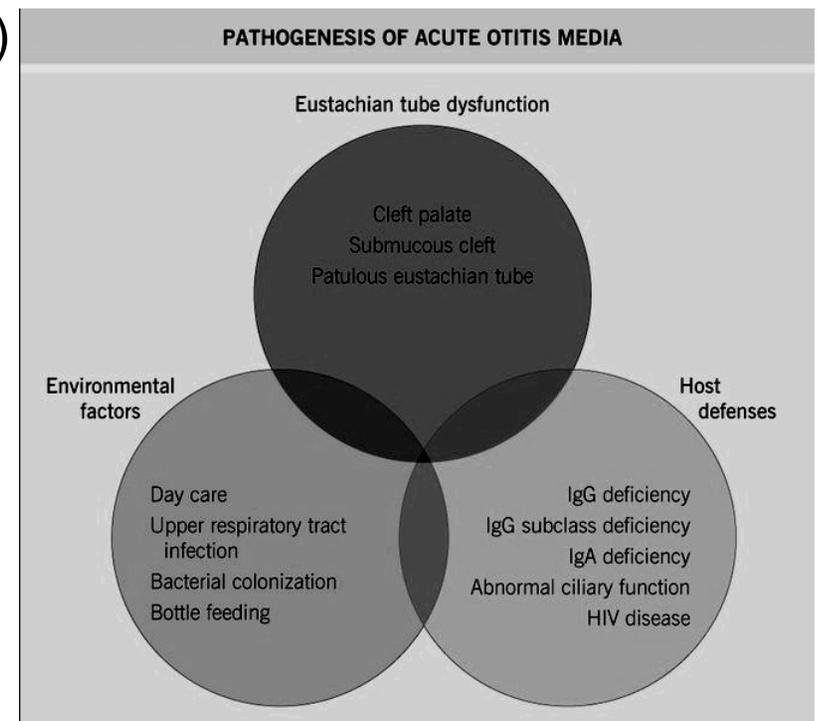
L'otite moyenne aiguë

définition

inflammation de l'oreille moyenne; fréquent chez le petit enfant

facteurs de risques

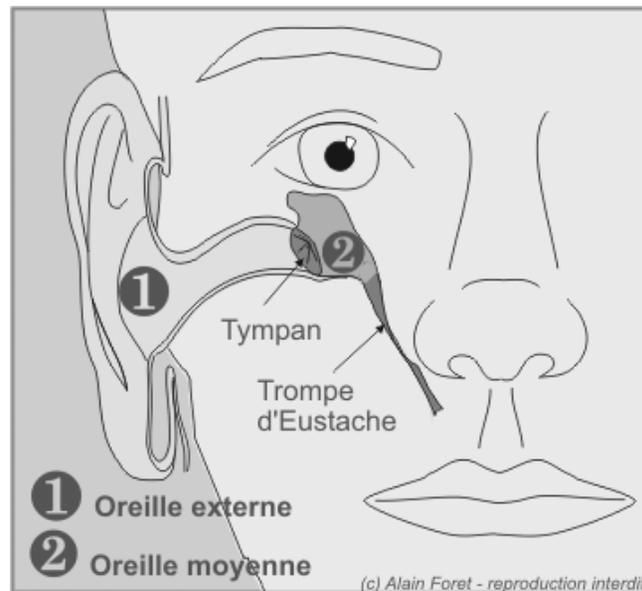
- anomalies anatomiques (trompe d'Eustache)
- infections respiratoires à répétition
- environnement de fumeurs
- collectivités (crèches)
- pas d'allaitement maternel
- immunité déficiente



Infectious Diseases - D. Armstrong & J. Cohen, Eds. 1999.

L'otite moyenne aiguë: physiopathologie

- oreille moyenne : cavité d'air entre $\left\{ \begin{array}{l} \text{tympan} \\ \text{nasopharynx (trompe d'Eustache)} \end{array} \right.$
flore du nasopharynx
- trompe d'Eustache \Rightarrow régulation de la pression
drainage des sécrétions OM \rightarrow nasopharynx
protection \leftrightarrow sécrétions de l'oropharynx

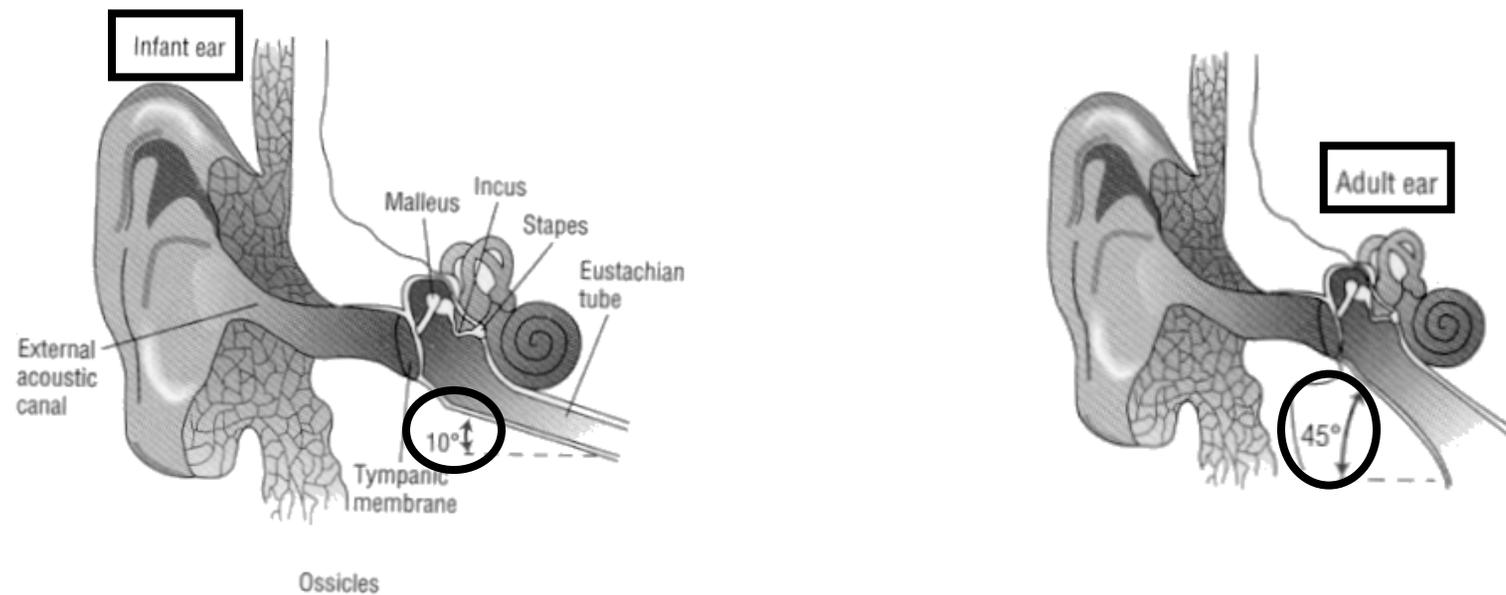


L'otite moyenne aiguë: physiopathologie

- différences adulte ↔ enfant

angulation de la trompe d'Eustache
→ drainage insuffisant

muscle maintenant la trompe d'Eustache ouverte moins efficace



Di Piro, 1999, the pharmacological basis of therapeutics

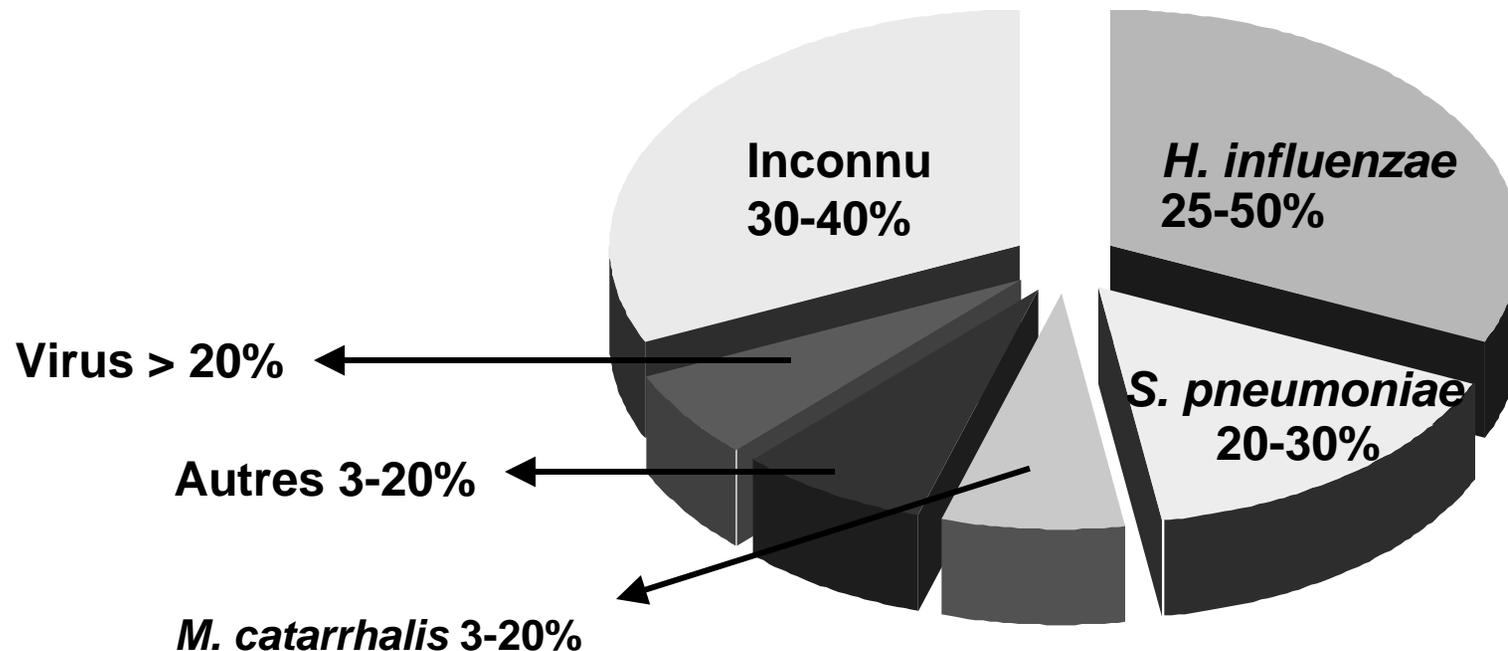
L'otite moyenne aiguë: agents responsables

virus: 30 %

pathogènes respiratoires

pathogènes entériques :
Mycoplasma, Chlamydia

Haemophilus influenzae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Moraxella catarrhalis
E. coli; Pseudomonas



L'otite moyenne aiguë: signes cliniques

signes cliniques

Signes spécifiques	<ul style="list-style-type: none">- Ootalgie (caractère pulsatile majoré par la traction du pavillon), et signes liés chez le jeune enfant- Otorrhée: sa présence indique une infection de l'oreille
Signes non spécifiques	<ul style="list-style-type: none">* Essentiellement lorsque l'otite est précédée d'une infection des voies respiratoires supérieures (c'est-à-dire dans la majorité des cas):<ul style="list-style-type: none">- Fièvre- Troubles digestifs: diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, manque d'appétit- Troubles du sommeil, irritabilité* Chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 3 mois, les signes d'appel peuvent être atypiques: agitation, léthargie, vomissements, diarrhée, fièvre souvent absente, hypo- ou hyperthermie, convulsions
Otoscopie	<ul style="list-style-type: none">- Indispensable pour poser le diagnostic- Signes otoscopiques: tympan épais, oedématié, couleur lie de vin, disparition des repères anatomiques, puis tympan rouge, bombant, surtout dans le quadrant postéro-inférieur- 4 stades évolutifs sont décrits: otite congestive ou catarrhale; otite inflammatoire ou exsudative; otite suppurée; otite perforée- Chez le nouveau-né la couleur du tympan ne constitue pas un bon critère de diagnostic d'OMA

Complications

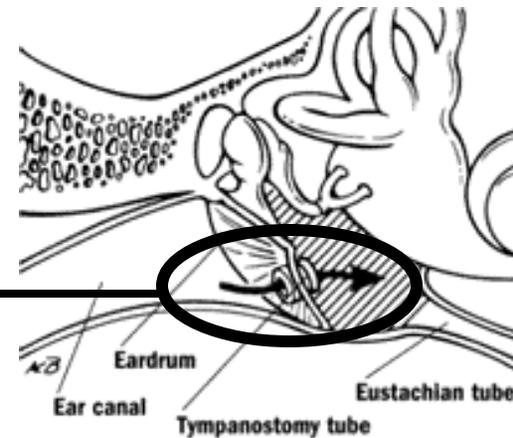
perte d'acuité auditive

écoulement persistant

rare : mastoïdite, méningite, abcès cérébral

L'otite moyenne aiguë: approche non pharmacologique

drains pour restaurer le drainage



Ear tubes



Oreille droite. Otite séro-muqueuse avec important épanchement séro-muqueux dans l'oreille moyenne bien visible et reconnaissable par sa couleur jaunâtre



Oreille gauche. Drain trans-tympanique central bien toléré et perméable.

L'otite moyenne aiguë: prise en charge pharmacologique

traitement

guérison spontanée: 80 % des cas si *M. catarrhalis*
 50 % des cas si *H. influenzae*
 25 % des cas si *S. pneumoniae*

but du traitement : contrôle de la douleur
 éradication de l'infection
 prévention des complications

traitement symptomatique:

- analgésiques : paracétamol ou ibuprofène
- gouttes otiques : PAS d'indication dans l'OMA !
 (Risque d'allergie et d'ototoxicité si tympan perforé)
- décongestionnants : PAS d'efficacité démontrée (voies nasale ou orale)
 (Risque de toxicité chez l'enfant est non négligeable)

L'otite moyenne aiguë: prise en charge pharmacologique

traitement

traitement antibiotique

- Pour qui ?



oui
(< 6 mois)



oui si pas d'amélioration
après 24 - 48 h



généralement
inutile

- Quoi ?
premier choix (empirique) = β -lactame (amoxi) + inhib. β -lactamase
cefuroxime axétil à dose élevée
premier choix (*S. pneumoniae*) = amoxi à dose élevée
- Durée ?
5 jours à 10 jours (otite récidivante, tympan perforé, enfant < 2 ans)

L'otite moyenne aiguë: prise en charge pharmacologique

traitement

Modalités du traitement antibiotique (durée: 5-7 jours)

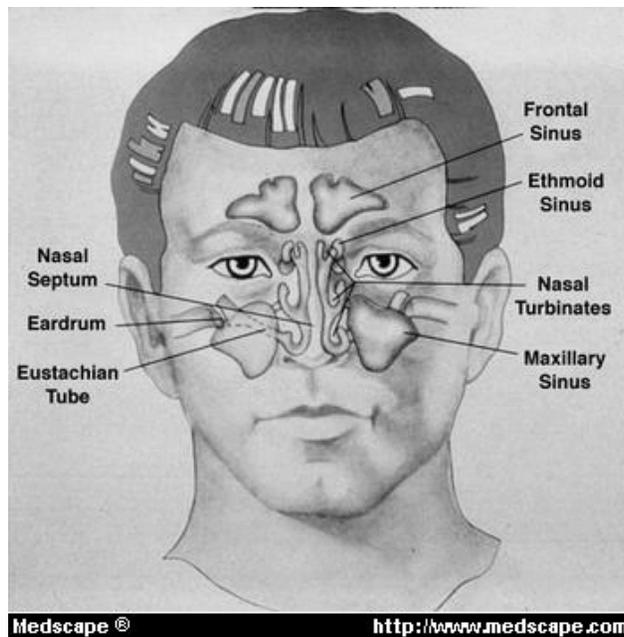
position	antibiotique	Dose adulte	Dose enfant
1er choix	amoxicilline	1 g 3x/jour	100 mg/kg/jr en 3-4 prises
Si allergie Pen non IgE médiée	cefuroxime axetil	0.5 g 3x/jour	30-50 mg/kg/jr en 3 prises
Si allergie IgE médiée	co-trimoxazole	1 600/320 mg par jour en 2 prises	1-5 ans: 40/8 mg/kg/jr en 2 prises 6-12 ans: 800/160 mg par jour en 2 prises
	<u>Néomacrolide</u> azithromycine clarithromycine roxithromycine	500 mg/jr pdt 3J 500-1000 mg/jr en 2 pr. 300 mg/Jr en 1 pr.	10 mg/kg J1 puis 5 mg/kg pdt 4J 15 mg/kg/Jr en 2 prises

La sinusite aiguë: physiopathologie

sinus = cavités remplies d'air
communiquant avec les voies respir. supérieures
drainées par des tubes (osties)

infection favorisée par un dysfonctionnement de

- ouverture des osties (rétention de sécrétions)
- épithélium mucociliaire (inflammation)



La sinusite aiguë: agents responsables

virus 15 %

pathogènes respiratoires:

S. pneumoniae

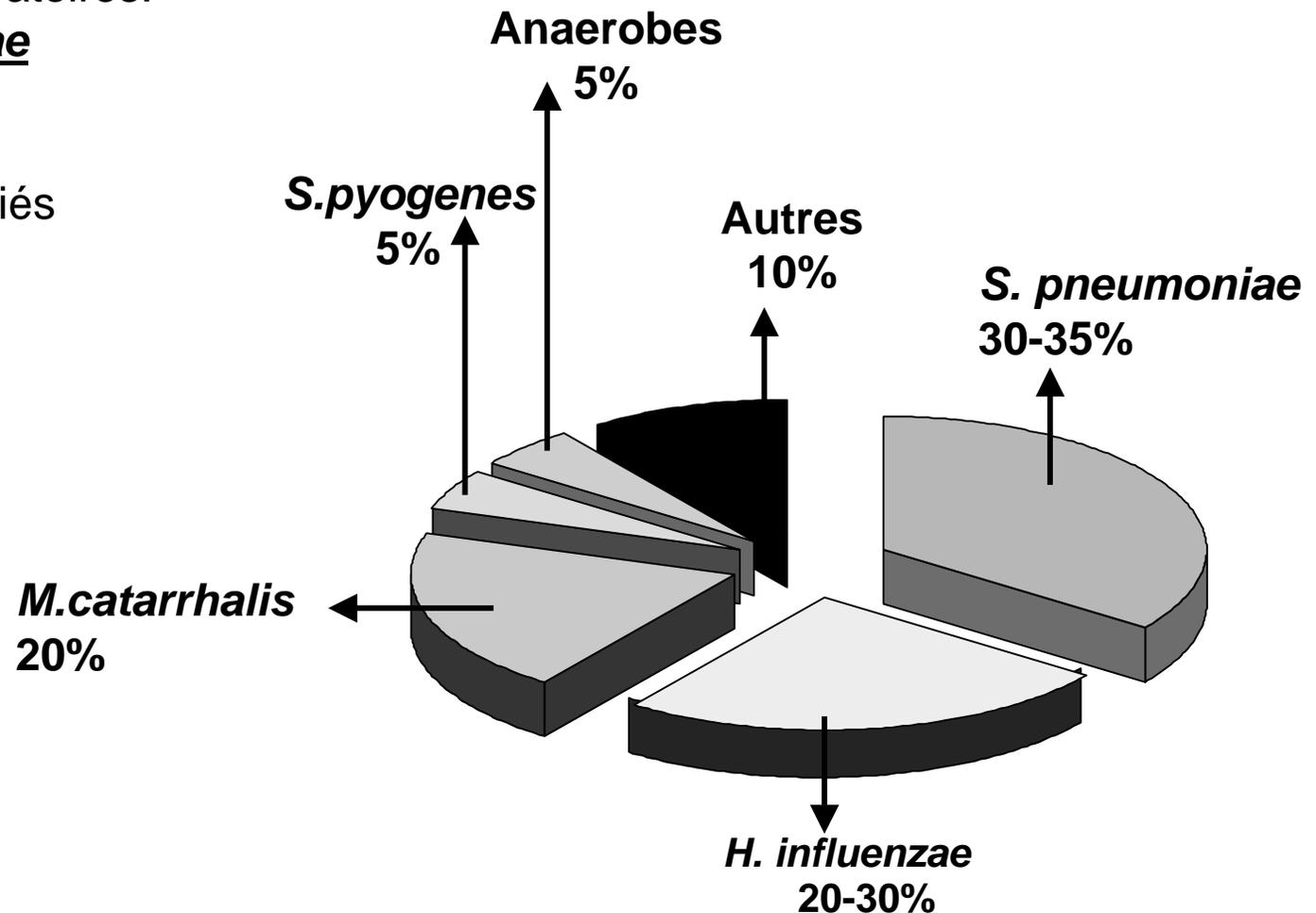
H. influenzae

M. catarrhalis

anaérobies associés

(*S. aureus*)

(*S. pyogenes*)



La sinusite aiguë: signes cliniques

Tableau 2: Symptômes de la sinusite aiguë

Symptômes	Caractéristiques
Douleur	<ul style="list-style-type: none">- Supportable, dépendante de la qualité du drainage vers les fosses nasales- Souvent absente pendant la nuit; apparaît après 1-2h en position debout ou dans l'après-midi- Exacerbée lorsque le patient se mouche ou se penche en avant- Avantages: elle est bien localisée par le patient; sa localisation (lien) et les circonstances qui la modifient sont souvent caractéristiques- Inconvénients: la douleur ne renseigne que sur une anomalie de la pression dans les sinus; elle n'indique donc pas s'il y a surinfection par les bactéries pyogènes.- <i>Sinus maxillaires</i>: font mal au niveau de la joue ou des molaires de la mâchoire supérieure- <i>Sinus frontaux</i>: donnent une douleur latérale au niveau du front- <i>Sinus ethmoïdaux antérieurs</i>: font mal dans l'intérieur de l'oeil- <i>Sinus ethmoïdaux postérieurs et sphénoïdaux</i>: provoquent une douleur médiane au vertex ou à l'occiput
Obstruction nasale et rhinorrhée	Inefficace pour distinguer s'il s'agit d'une simple rhinite ou si l'inflammation des fosses nasales se complique d'inflammation d'un ou de plusieurs sinus
Fièvre et autres signes généraux	<ul style="list-style-type: none">- Fièvre peu fréquente- Inefficace pour distinguer s'il s'agit d'une simple rhinite ou si l'inflammation des fosses nasales se complique d'inflammation d'un ou de plusieurs sinus

La probabilité d'étiologie bactérienne augmente lorsque les symptômes suivants sont présents:

- Signes cliniques d'infection respiratoire basse qui durent au moins 10 jours
- Signes cliniques d'infection respiratoire basse qui deviennent plus sévères après 5 jours
- Douleurs maxillaires
- Mauvaise réponse aux décongestionnants

La sinusite aiguë: approche pharmacologique

Traitement

- buts : soulager les symptômes
diminuer l'inflammation
restaurer la ventilation des sinus
éradiquer l'infection



- traitement symptomatique:

décongestionnants: ↘ oedème local, ↗ drainage et ventilation
préférer l'usage local
éviter l'utilisation à long terme
(risque de tolérance et de congestion rebond)

analgésiques: paracétamol, ibuprofène, naproxène

La sinusite aiguë: approche pharmacologique

Traitement

- traitement antibiotique:
 - guérison spontanée chez > 50 % des patients
 - antibiotique (5-7 jours) si :
 - prolongation des symptômes non spécifiques au niveau de tractus respiratoire supérieur (par exemple toux sans amélioration pendant plus de 10 à 14 jours)
 - symptômes plus sévères au niveau du tractus respiratoire, tels que fièvre > 39°, oedème de la face, douleur faciale

position	antibiotique	Dose adulte	Dose enfant
1er choix	amoxicilline	1 g 3x/jour	100 mg/kg/jr en 3-4 prises
Si allergie Pen non IgE médiée	cefuroxime axetil	0.5 g 3x/jour	30-50 mg/kg/jr en 3 prises
Si allergie IgE médiée	moxifloxacine	400 mg 1 x/jour	
	co-trimoxazole azithromycine clarithromycine		40/8 mg/kg/jr en 2 prises 10 mg/kg J1 puis 5 mg/kg pdt 4J 15 mg/kg/Jr en 2 prises

La bronchite

Chronic
bronchitis
and smoking

définition:

inflammation des membranes muqueuses recouvrant les bronches

→ aiguë: enfant - adulte

→ chronique: adulte (cigarette et autres polluants !)

agents responsables:

Br. aiguë : **virus**

rarement: *Mycoplasma pneumoniae*

Chlamydia pneumoniae

Bordetella pertussis

Br. chronique: **virus**

Haemophilus influenzae

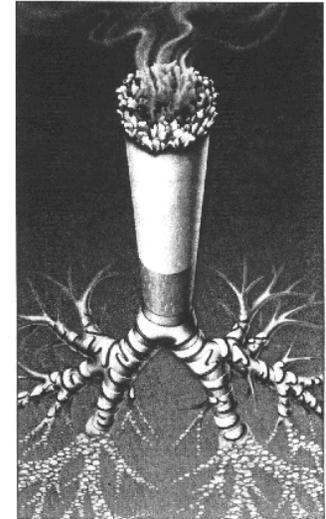
Moraxella catarrhalis

Neisseria spp

Streptococcus pneumoniae.

Chlamydia - Mycoplasma

Pseudomonas



La bronchite aiguë : physiopathologie

pathogènes respiratoires

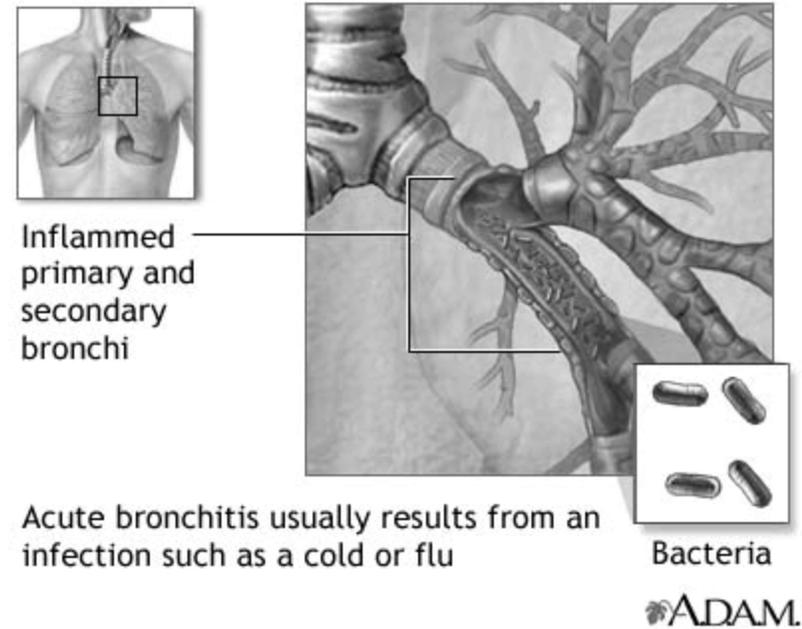
→ dommage de l'épithélium

→ libération de cytokines

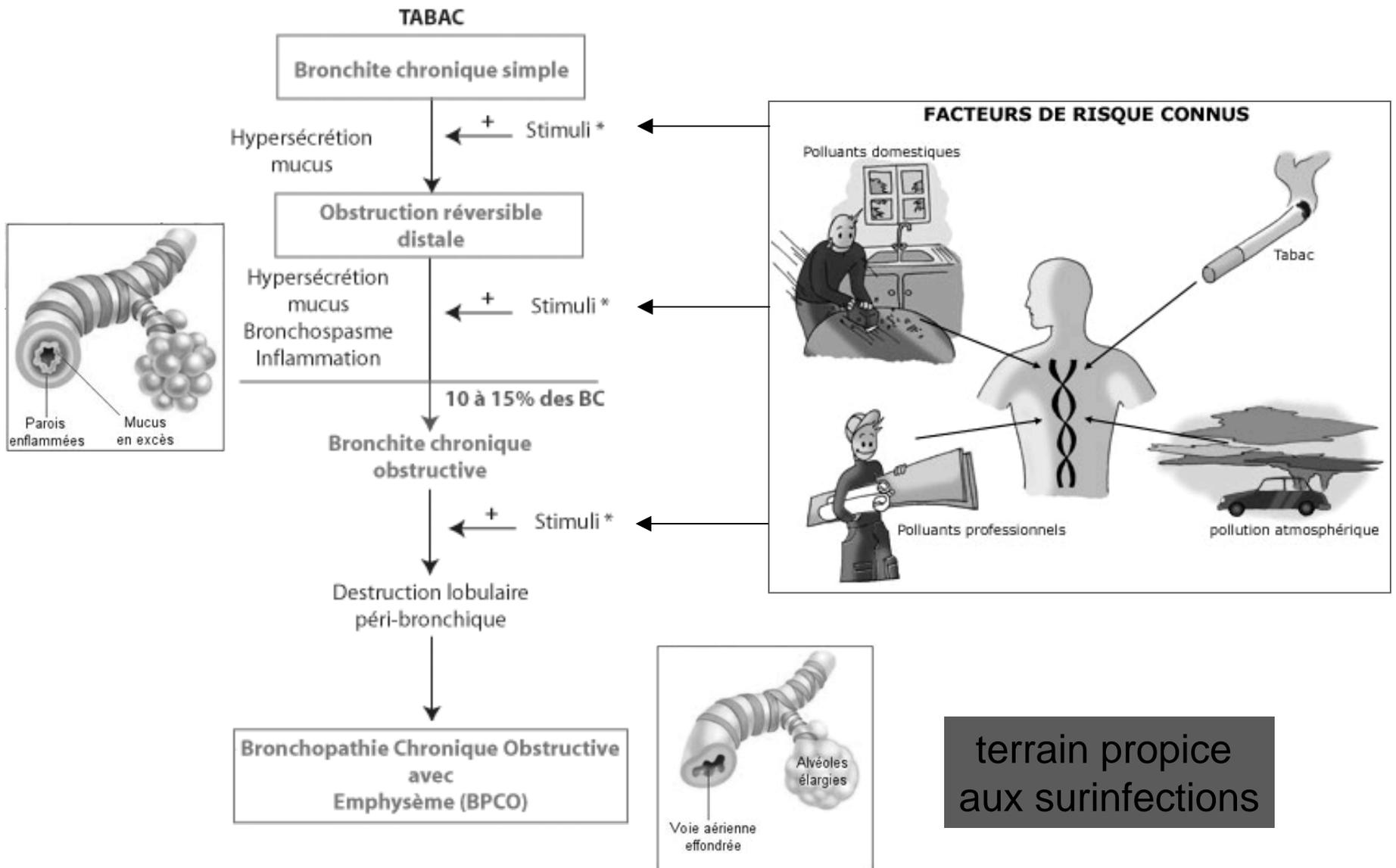
→ inflammation

→ sécrétions

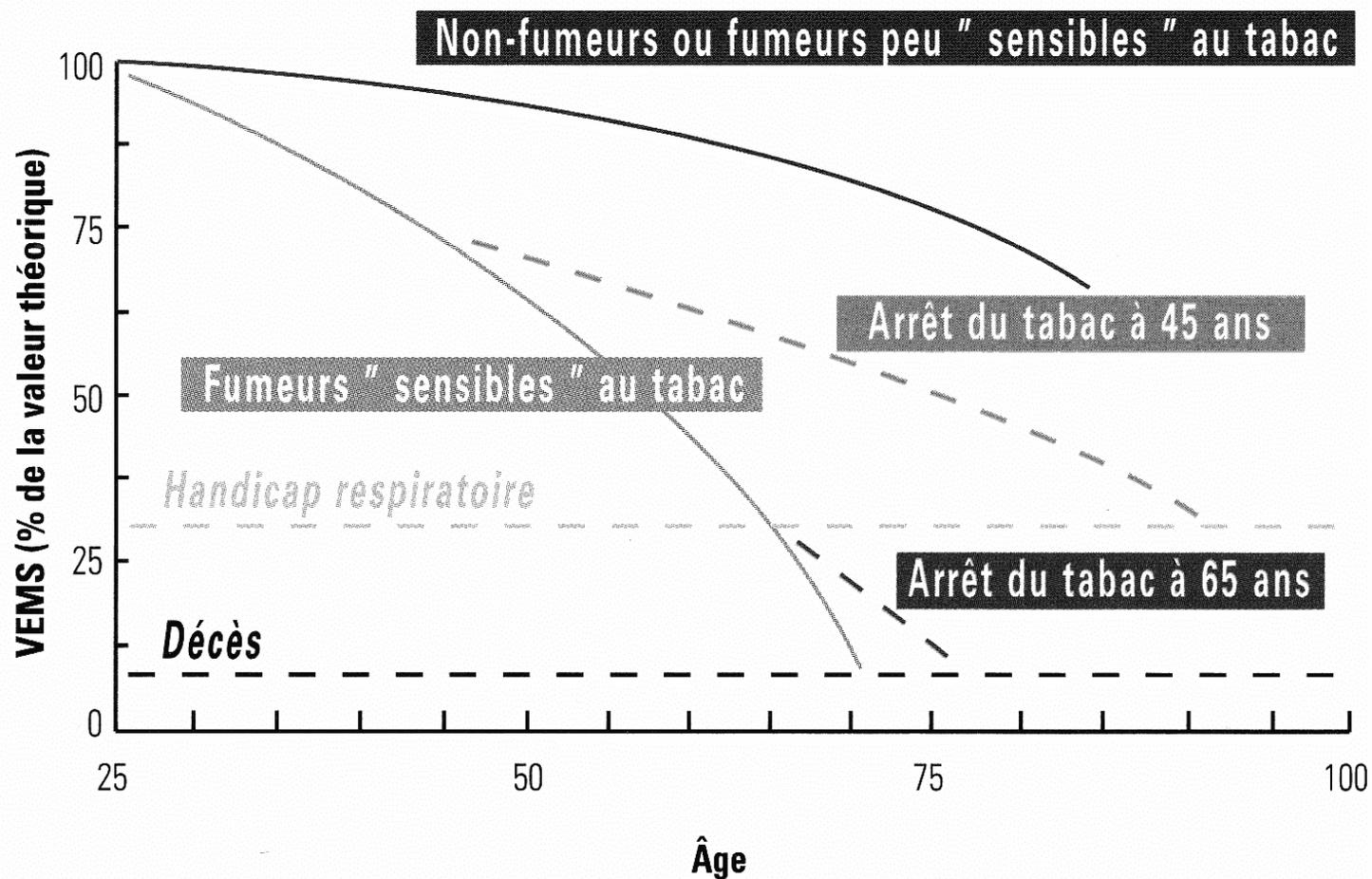
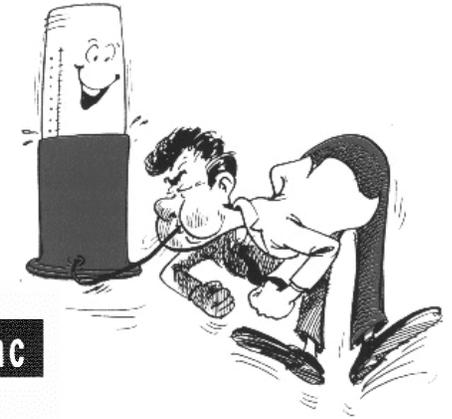
→ réduction de la motilité



La bronchite chronique : physiopathologie



La bronchite chronique : tabac et fonction respiratoire



La bronchite : symptômes

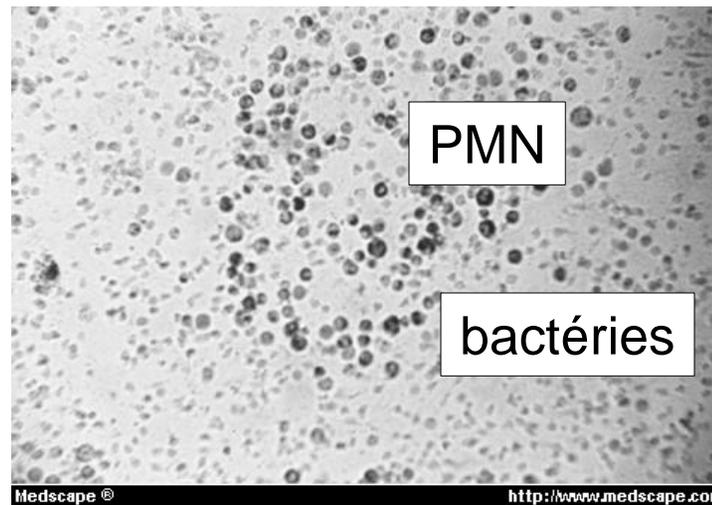


Bronchite aiguë:

- toux aiguë, sans signe d'infection des voies supér.
- fièvre (peu)
- (sputum)

Bronchite chronique:

- toux chronique
- difficultés de respiration, sifflements
- sputum



La bronchite aiguë: traitement

Traitement symptomatique !

- Analgésique-antipyrétique à action antiinflammatoire (aspirine -ibuprofen)
- Antitussifs

SI persistance > 6 jours : antibiotique (amoxicilline [ou macrolide])

La bronchite chronique : traitement

Prévention:



Arrêt du tabac



Vaccination (grippe; pneumonie)

Traitement symptomatique (par voie locale [aérosol])

Bronchodilatateurs:

agonistes β
anticholinergiques
(théophylline)

Anti-inflammatoires

corticostéroïdes

Fluidifiants des sécrétions

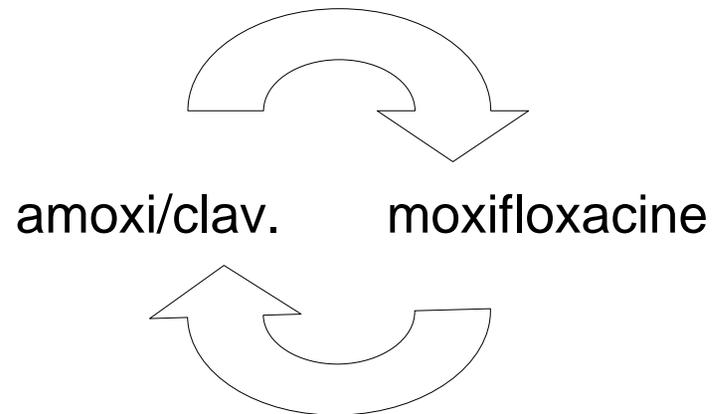
N-acétyl-cystéine

La bronchite chronique : traitement

SI surinfection : antibiotique

- premier choix: beta-lactame (amoxi / (clav) ou cephalo II
- alternative si allergie IgE médiée: moxifloxacine

- si > 3 exacerbations/ an : alternance



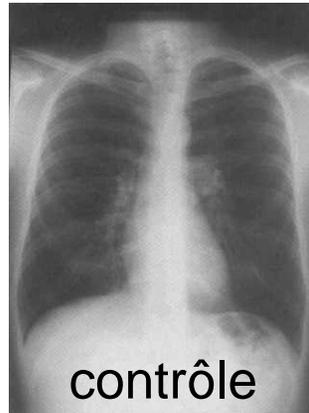
La pneumonie communautaire

définition

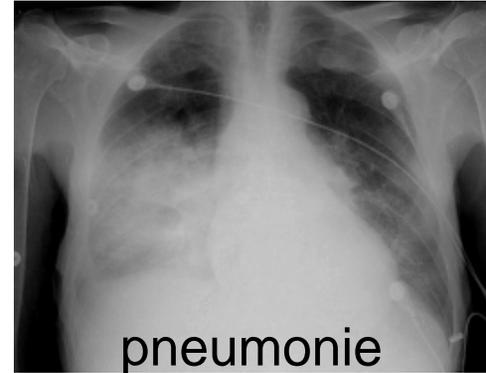
infection pulmonaire contractée en dehors de l'hôpital

diagnostic

radio du thorax



contrôle



pneumonie

agents responsables

S. pneumoniae

H. influenzae

Atypiques: *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia* (intracellulaires !)

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

pneumonie atypique

patient jeune
toux non productive
température variable
prodrome grippal
symptômes extrathoraciques

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

La pneumonie communautaire : traitement

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

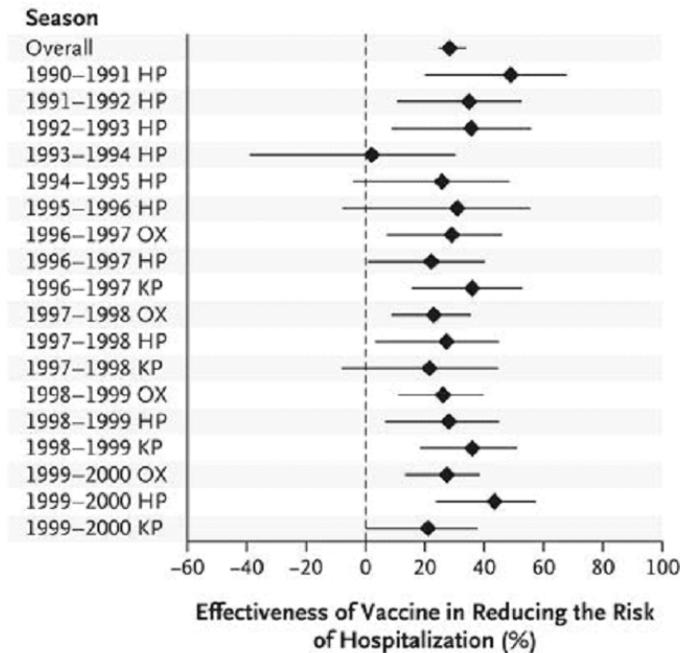
La pneumonie communautaire : traitement

Prévention : vaccination contre la grippe et contre le pneumocoque

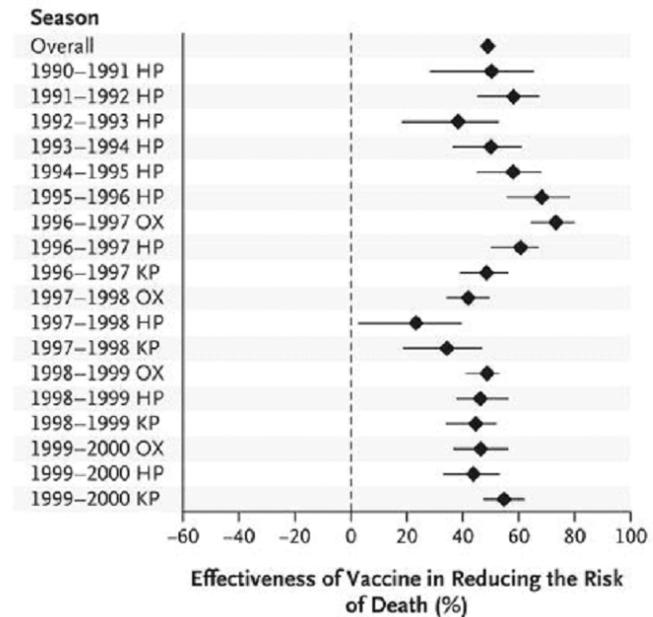


Effectiveness of the Influenza Vaccine in Reducing the Risk of Hospitalization for Pneumonia or Influenza (Panel A) and Death (Panel B)

A



B



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

La pneumonie communautaire : traitement antibiotique

traitement	premier choix	alternative
1. <i>S. pneumoniae</i>	Amoxi ou cephalo II	fluoroquinolone respiratoire, kétolide
2. <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Gram (-)	Amoxi/clav (+ macrolide si atypique)	fluoroquinolone respiratoire cephalo II
3. <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Gram (-)	Peni G ou amoxi/clav ou cephalo II (+ macrolide si atypique) IV (hautes doses)	fluoroquinolone respiratoire
4. <i>S. pneumoniae</i> Gram (-) <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>Legionella</i>	céphalo III ou amoxy/clav IV (hautes doses) + macrolide ou FQ IV (+ AG ou FQ si <i>Pseudomonas</i>)	

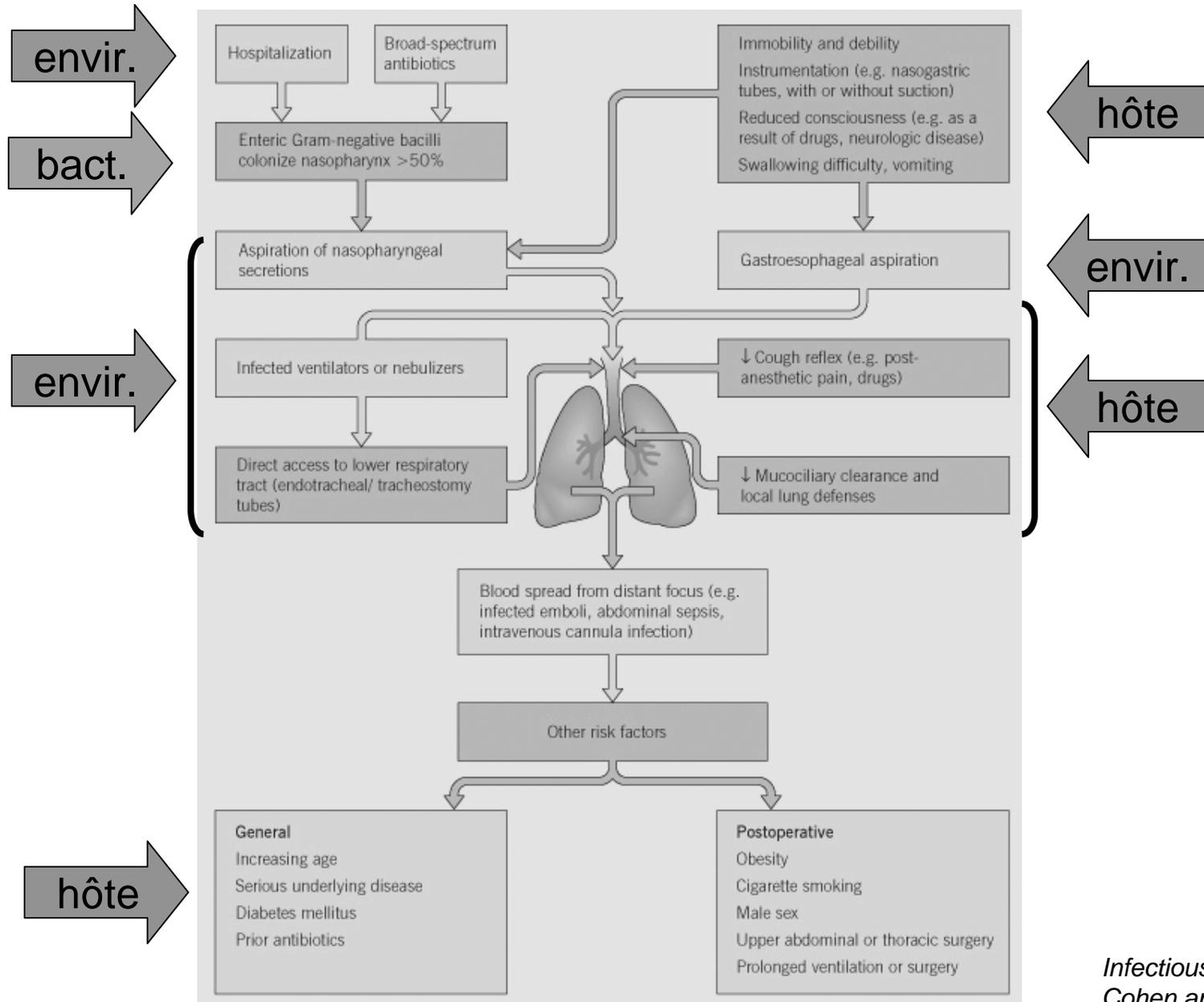
La pneumonie nosocomiale

définition: pneumonie acquise à l'hôpital
causée par des germes hospitaliers [souvent Gram (-)]

germes responsables: *Pseudomonas aeruginosa*
K. pneumoniae
Enterobacter spp.
S. aureus

traitement cephalo III) + aminoglycoside
 piperacilline /tazobactam
 ticarcilline/clav

La pneumonie nosocomiale: physiopathologie

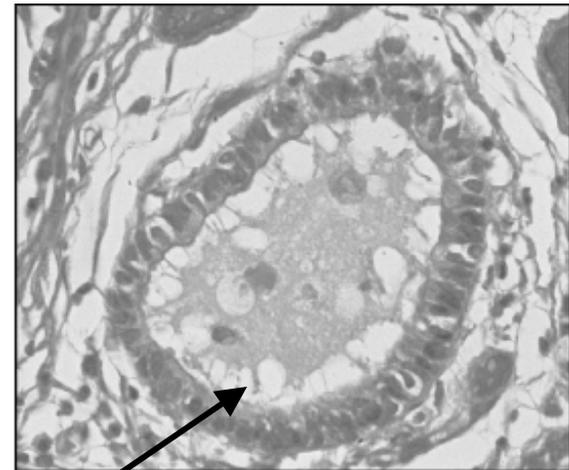
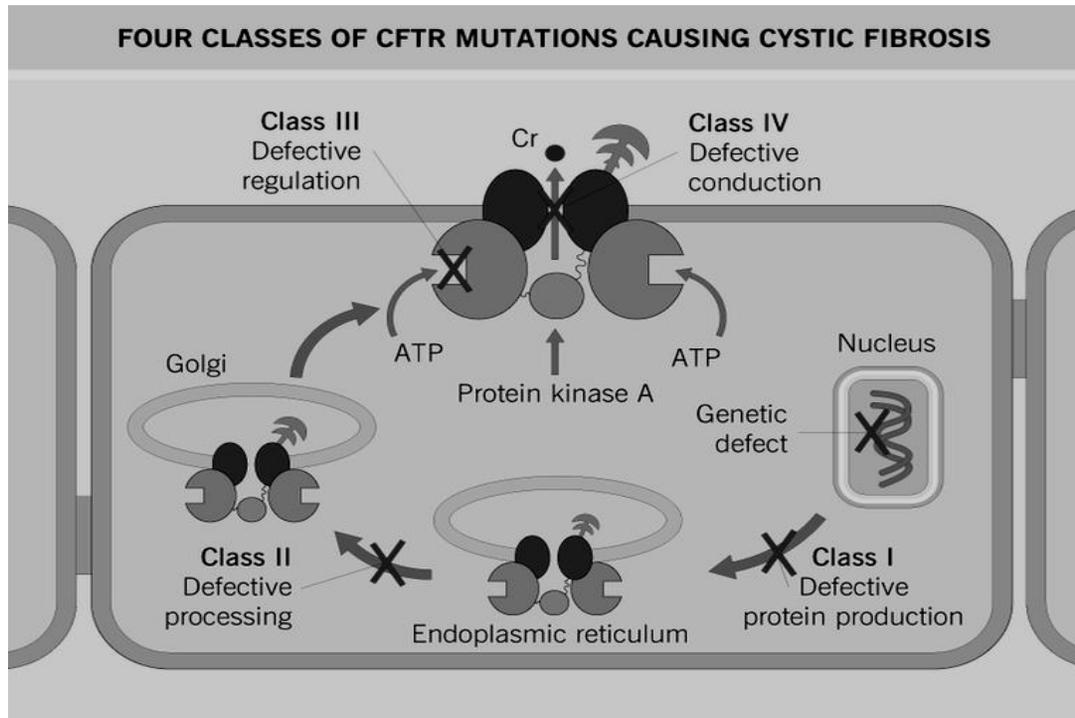


*Infectious Diseases -
Cohen and Powderly - 2004.*

Infections pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose

Définition de la mucoviscidose:

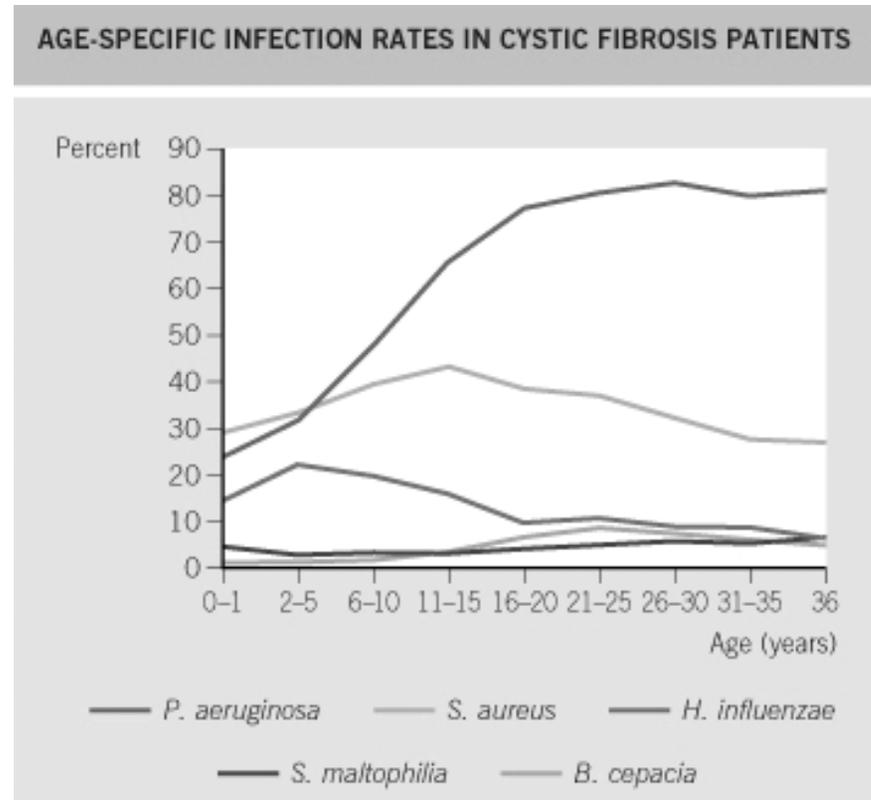
maladie génétique caractérisée par une mutation du gène CFTR (canal Cl⁻)



→ Sécrétions visqueuses → infections bronchopulmonaires
insuffisance digestive

Infections pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose

Infections chez les patients mucoviscidosiques:



Population jeune,
bactéries de type nosocomial, souvent multirésistantes ...

Quels antibiotiques ?

AB	Classe, voie d'administration
amikacine tobramycine	Aminoglycosides, IV - nébulisation
colimycine	Polymyxine, IV – nébulisation
ciprofloxacine	Fluoroquinolone; IV ou oral
aztreonam ceftazidime meropenem temocillin pip/tazobactam	Beta-lactames, IV

Seule
indication
pédiatrique
des FQ



Patients jeunes et polymédiqués : comment améliorer la qualité de vie ?



A. Malfroot

Quelles voies d'administration ?

Voie intraveineuse :
Milieu hospitalier; qualité de vie ?



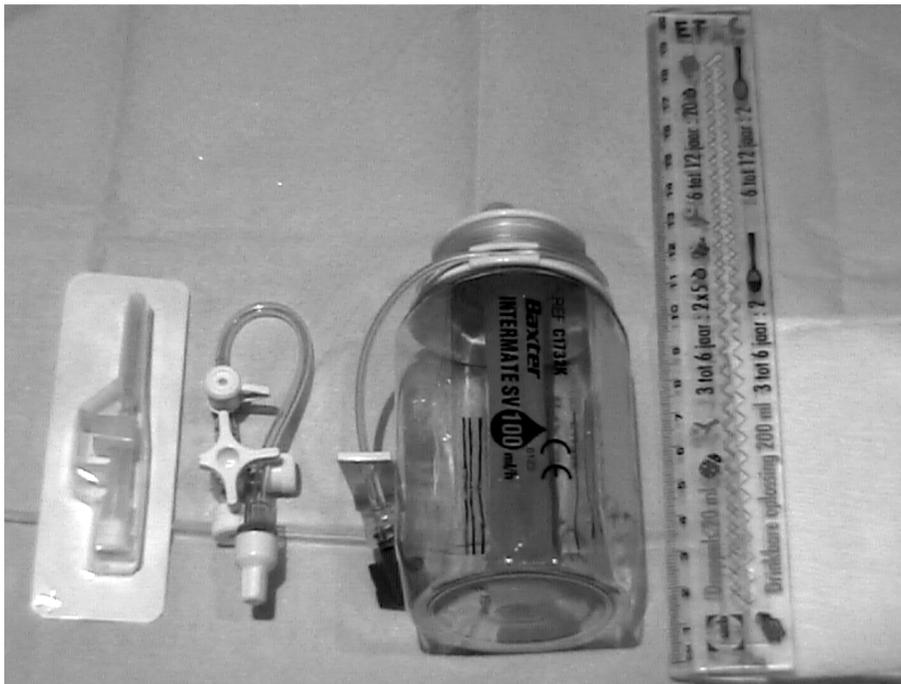
IV classique



Porta-cath

Quelles voies d'administration ?

Pompes portables :
permet une administration en ambulatoire
permet de pratiquer l'infusion continue pour les beta-lactames



Quelles voies d'administration ?

Nébulisation :
permet une administration en ambulatoire
évite la voie injectable traumatisante
Permet une administration locale



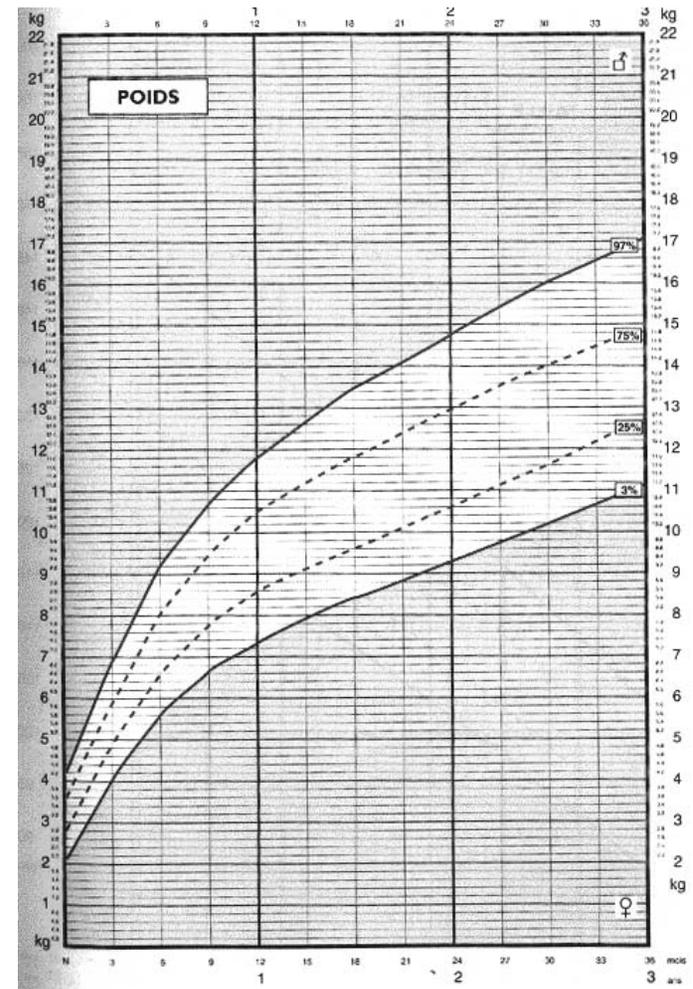
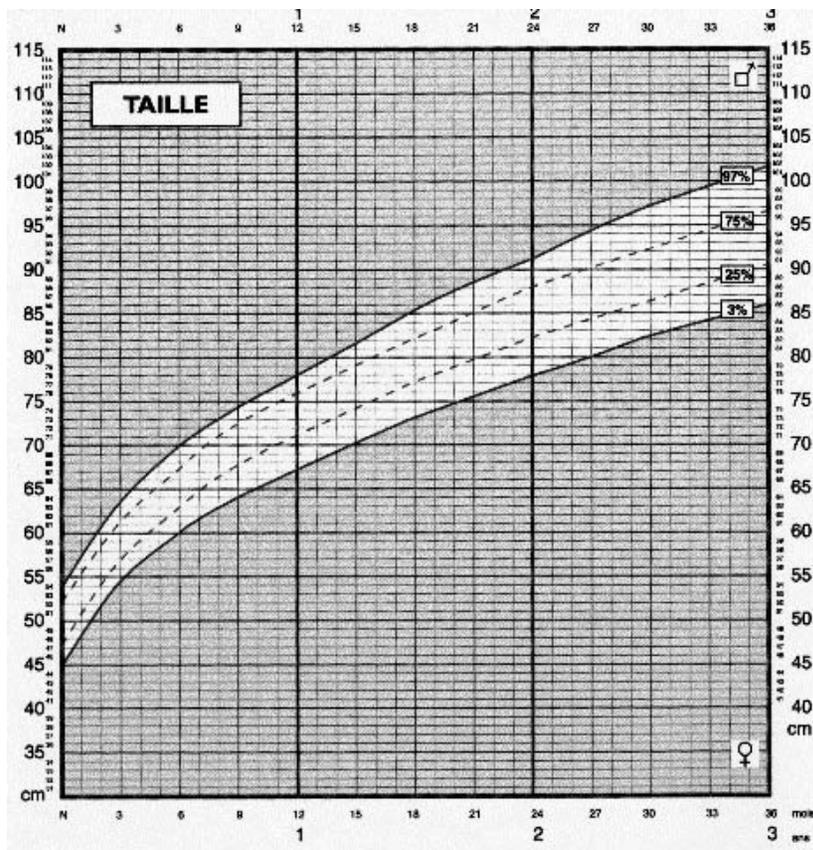


Demandez conseil à votre pharmacien....

- conseiller la vaccination (grippe, streptocoque) chez les personnes à risque
- conseiller des traitements symptomatiques
- recherche de facteurs de risque
- confirmer (si la question est posée) qu'un antibiotique n'est pas toujours nécessaire dans les infections respiratoires
- insister sur l'importance de suivre le traitement antibiotique complètement (durée et dose) s'il est prescrit
- connaître les signes d'amélioration / de détérioration
- vérifier l'adéquation du choix thérapeutique pour le patient considéré (dose chez les enfants !)
- conseils relatifs à la conservation des sirops pédiatriques

Dosages pédiatriques

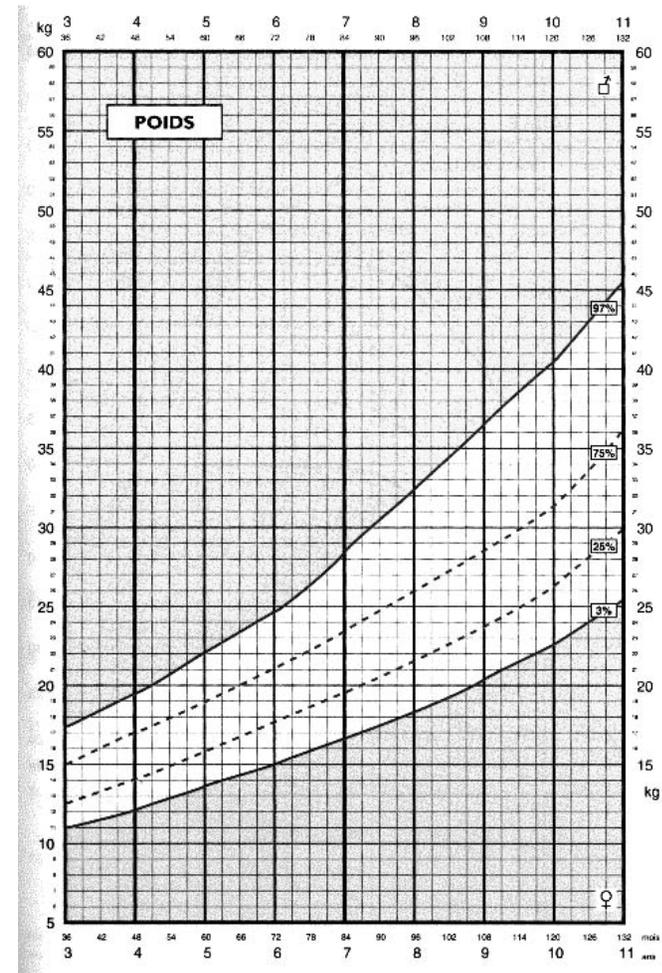
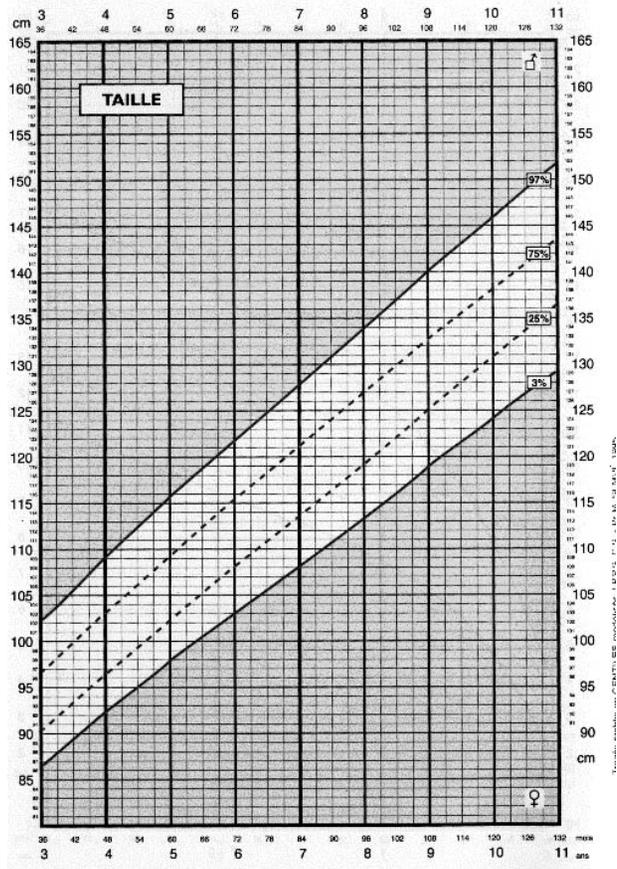
Dosages pédiatriques - 0-3 ans



<http://www.bioltrop.org/09-diagautre/poids-taille-age.htm>

Dosages pédiatriques

Dosages pédiatriques – 3-11 ans



<http://www.bioltrop.org/09-diagautre/poids-taille-age.htm>