PHARMACOTHERAPIE DES INFECTIONS BACTERIENNES

Enseignant : F. Van Bambeke

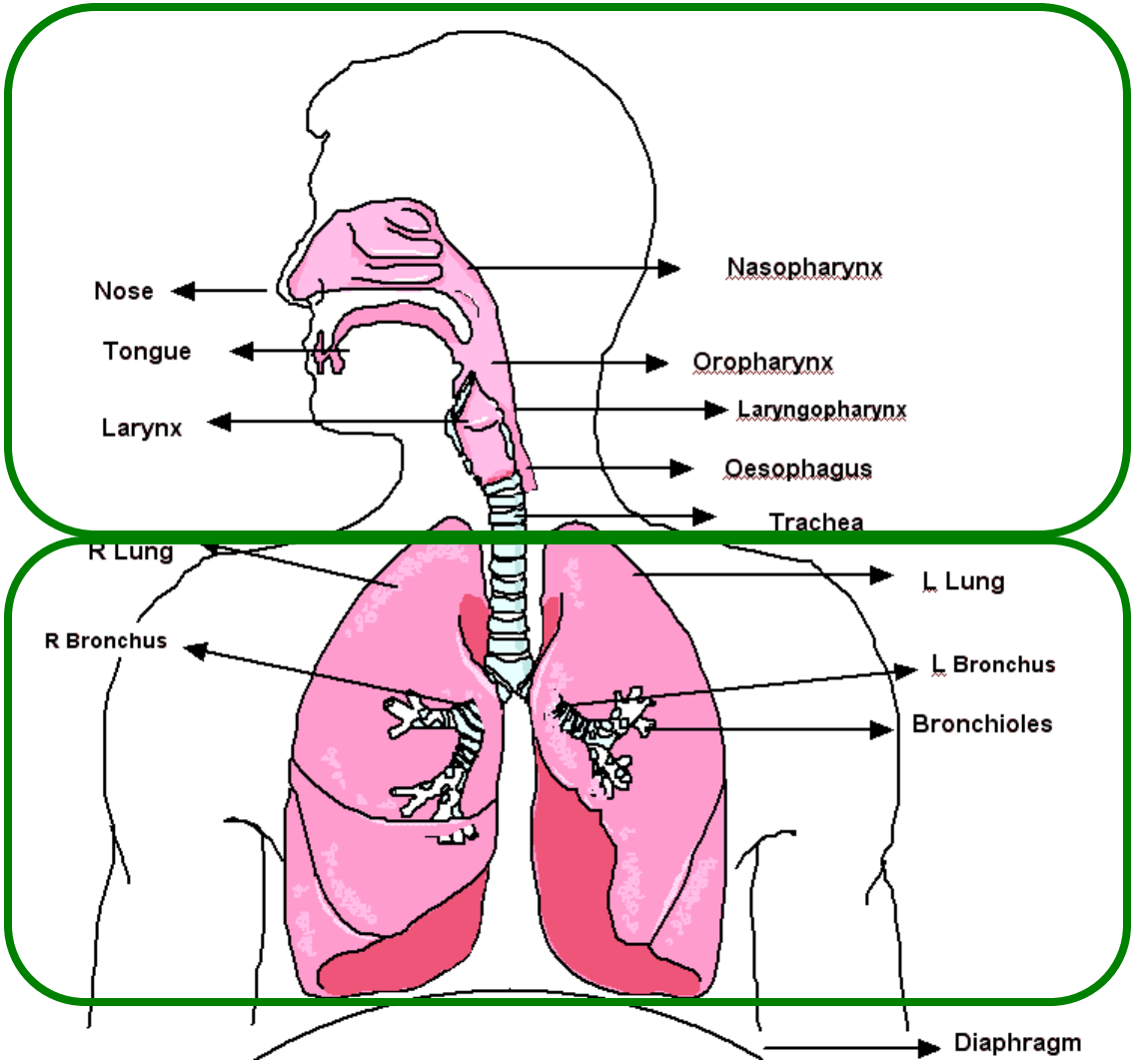
FARM2129 – année 2008-2009

INFECTIONS RESPIRATOIRES

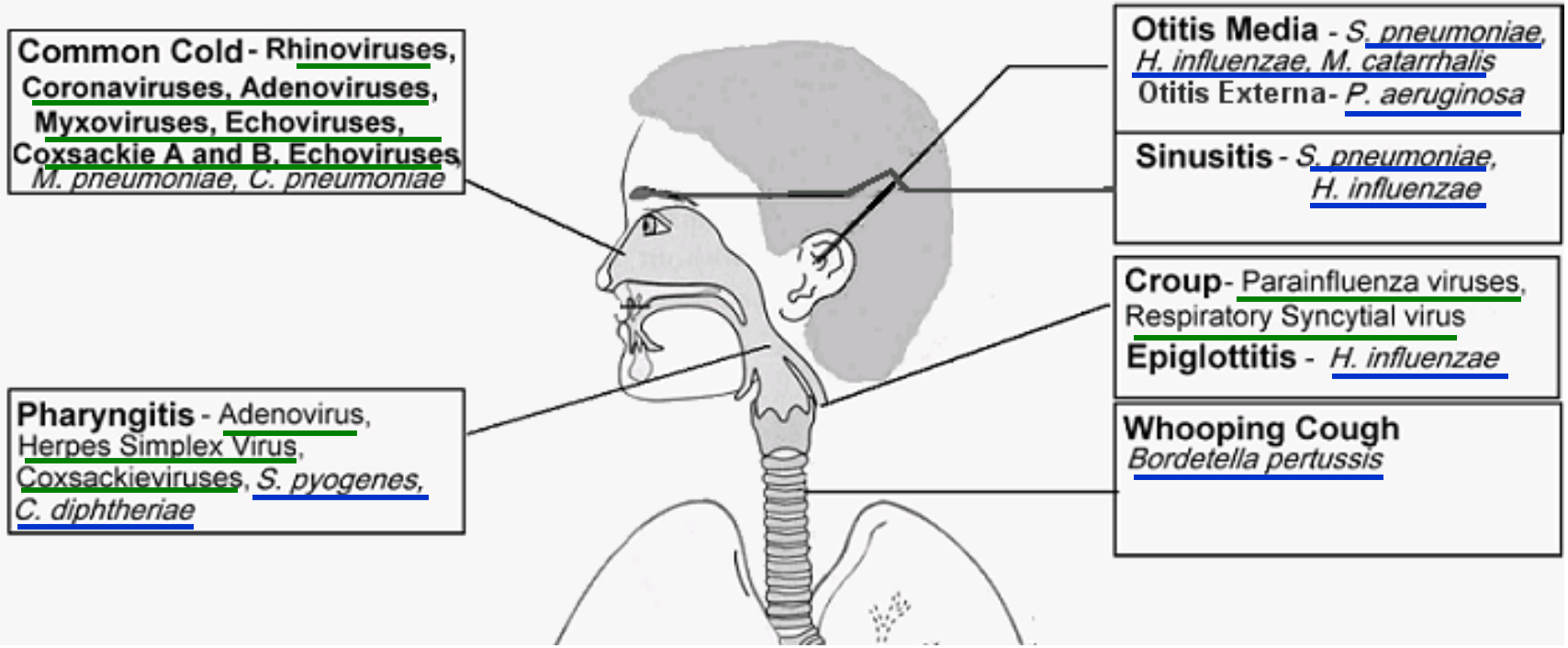
Anatomie des voies respiratoires

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
S. pneumoniae	15 % (PBP)	30 %	28 %	20-50 %
(H. influenzae)	25 % beta-lactamase	peu sensible		
(M. catarrhalis)	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

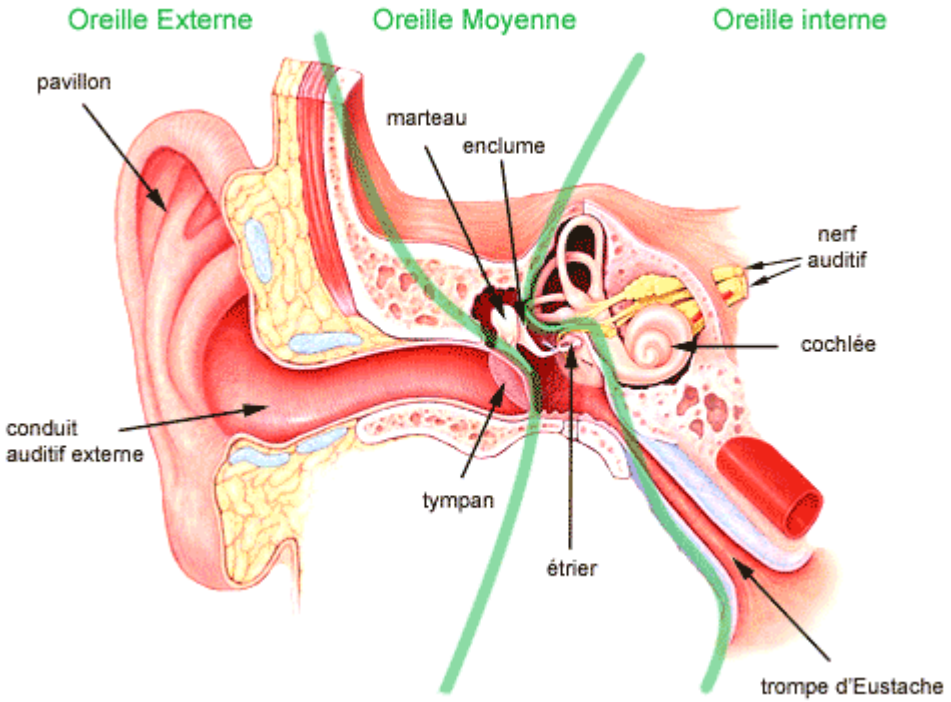
définition

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

agents responsables

Staphylococcus aureus

(Pseudomonas)

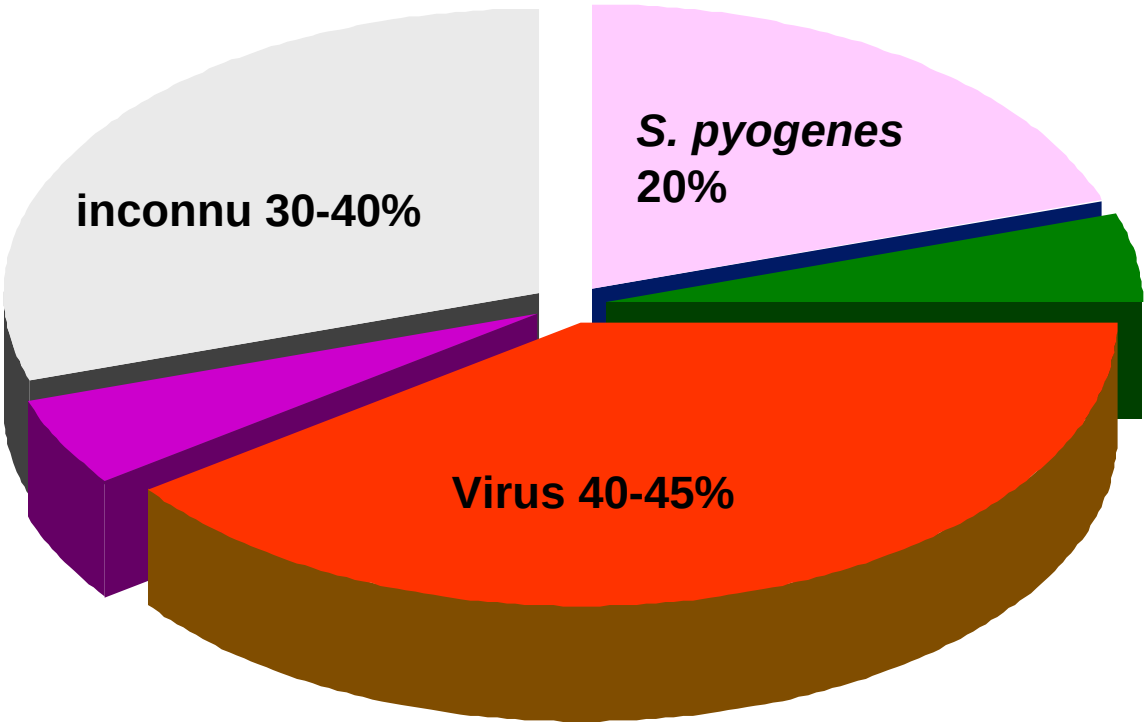


Traitement

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	
- Fièvre > 38° - Absence de toux - Exsudat amygdalien - Adénopathies sous-mandibulaires	*Nombre de critères réunis*	*% de chances d'avoir une infection à streptocoque*
	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		

www.antiinfectieux.org

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**

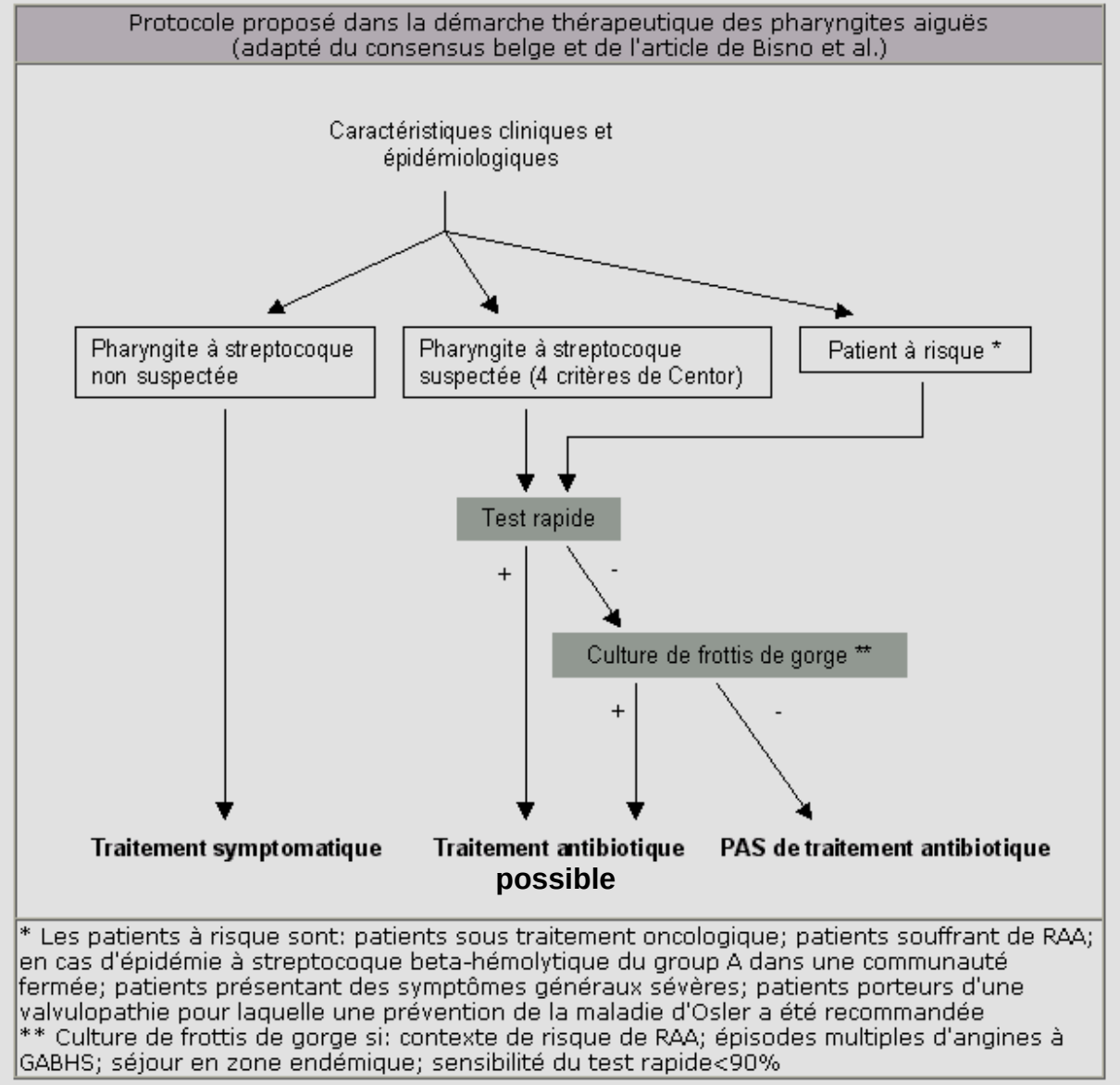
choix:

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



www.antiinfectieux.org

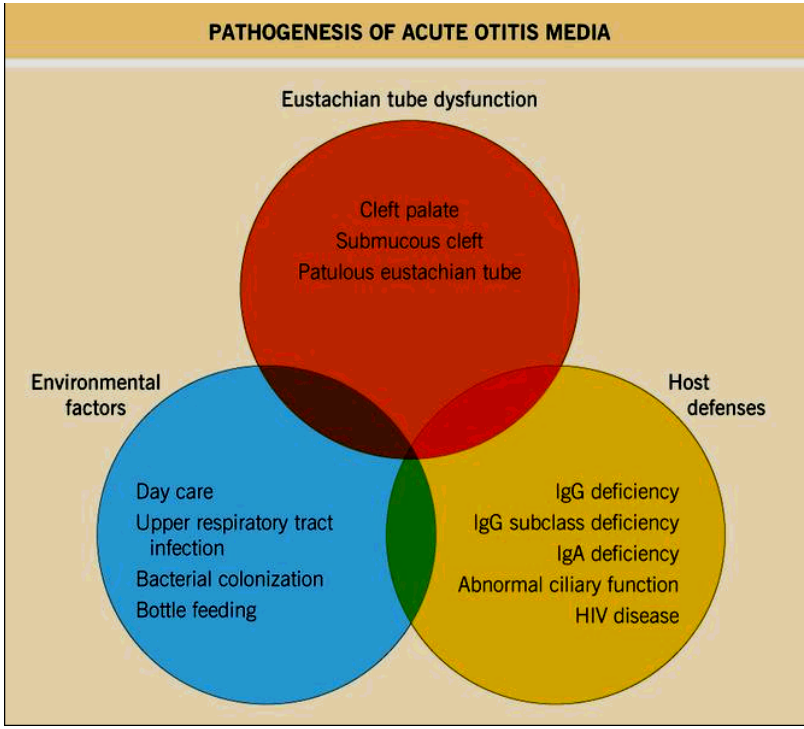
L’otite moyenne aiguë

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 deficiente

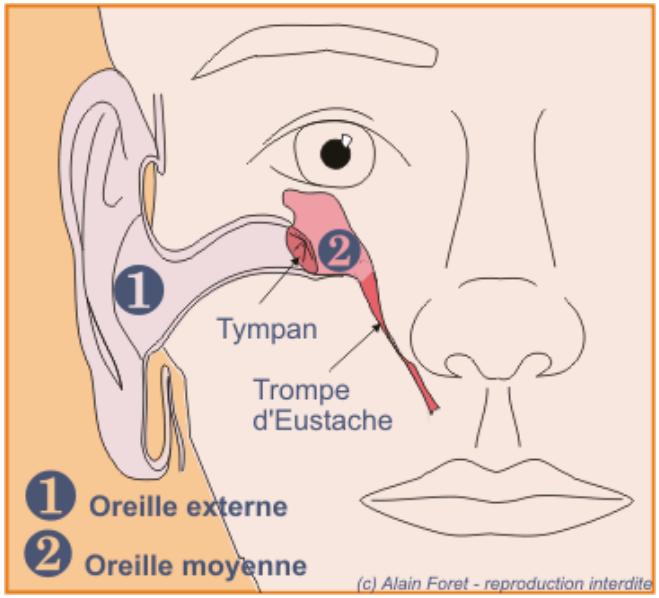


Infectious Diseases - D. Armstrong & J. Cohen, Eds. 1999.

L’otite moyenne aiguë: physiopathologie

- oreille moyenne : cavité d’air entre { tympan / nasopharynx (trompe d’Eustache) }
  flore du nasopharynx

- trompe d’Eustache ⇒ régulation de la pression
  drainage des sécrétions OM → nasopharynx
  protection ↔ sécrétions de l’oropharynx

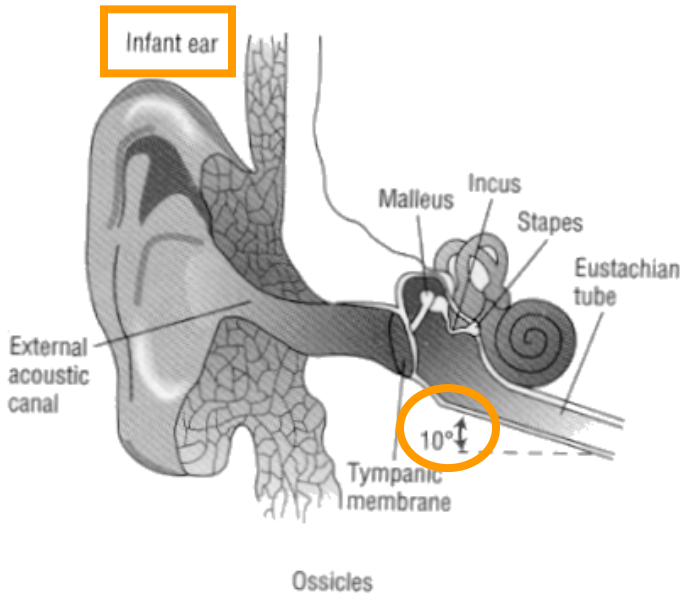


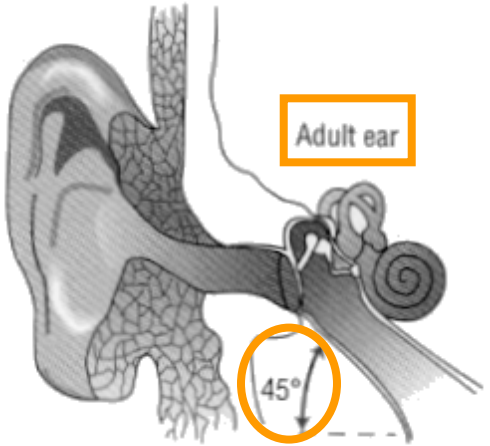
L’otite moyenne aiguë: physiopathologie

- 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

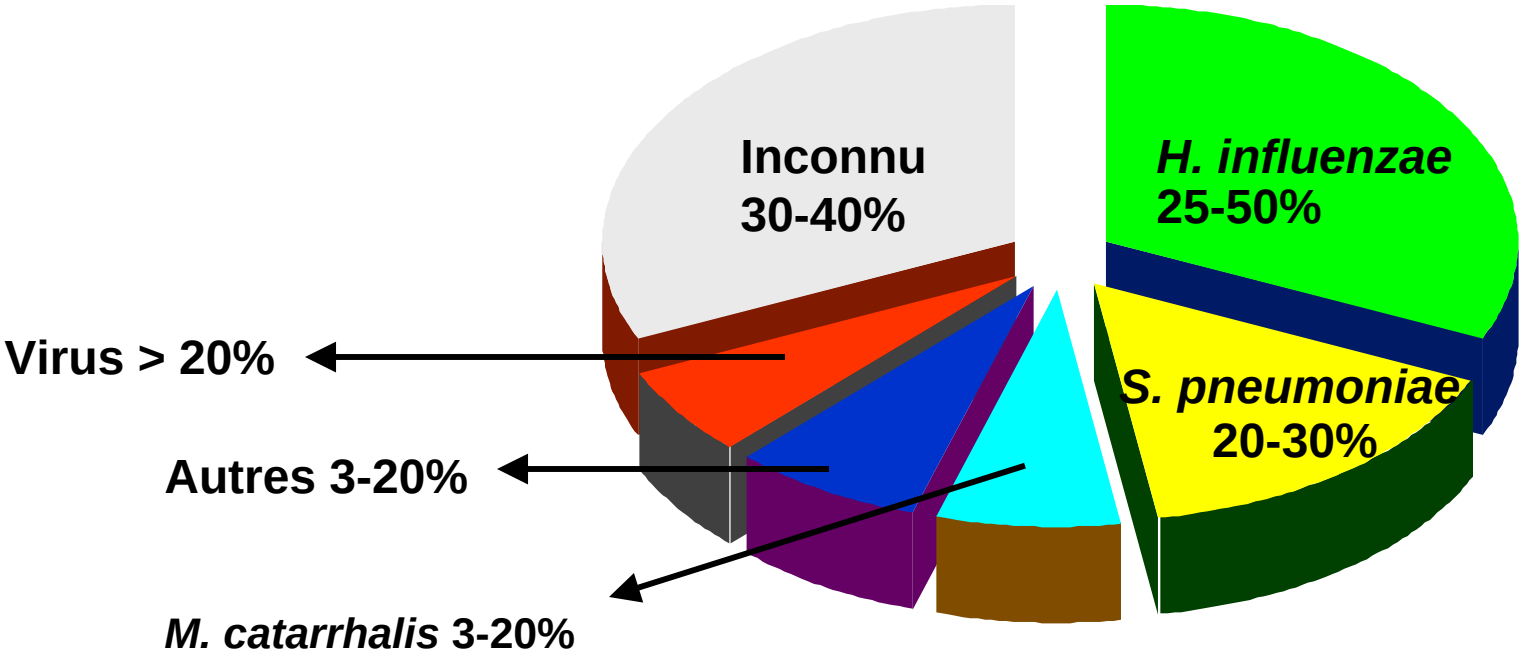
virus: 30 %

pathogènes respiratoires

Haemophilus influenzae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Moraxella catarrhalis

pathogènes entériques *:*
Mycoplasma, Chlamydia

E. coli; Pseudomonas



L’otite moyenne aiguë: signes cliniques

signes cliniques

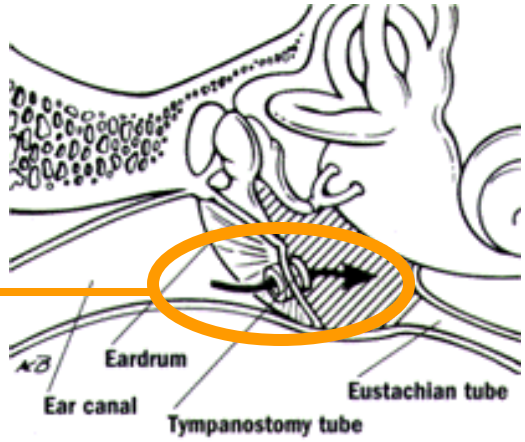
Signes spécifiques	- Otalgie (caractère pulsatile majoré par la traction du pavillon), et signes liés chez le jeune enfant - Otorrhée: sa présence indique une infection de l'oreille
Signes non spécifiques	* Essentiellement lorsque l'otite est précédée d'une infection des voies respiratoires supérieures (c'est-à-dire dans la majorité des cas): - 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	- 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’accuité auditive
écoulement persistant
rare : mastoïdite, méningite, abcès cérébral

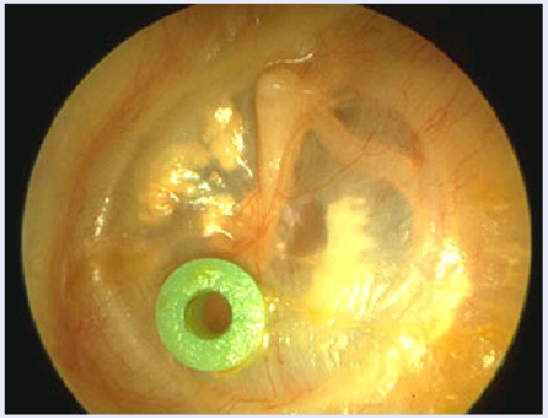
L’otite moyenne aiguë: approche non pharmacologique

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*

buts 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'ototoxocité 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

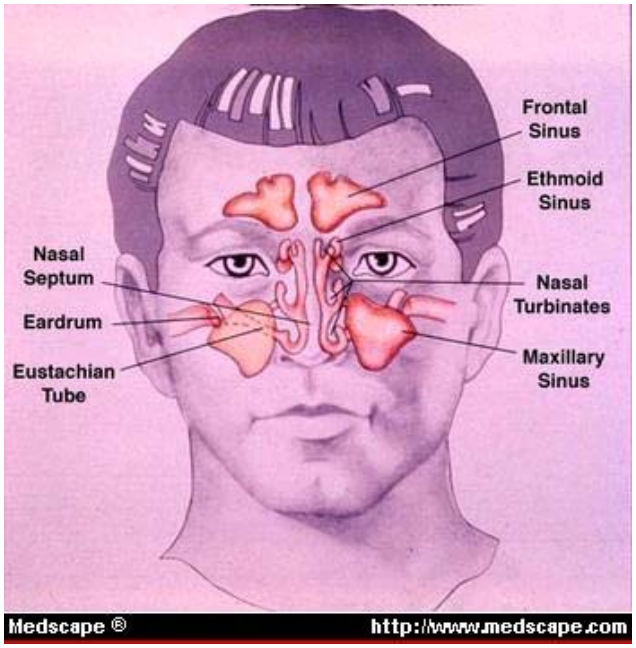
Modalités du traitement antibiotique (durée: 5-7 jours)

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
	Néomacrolide 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

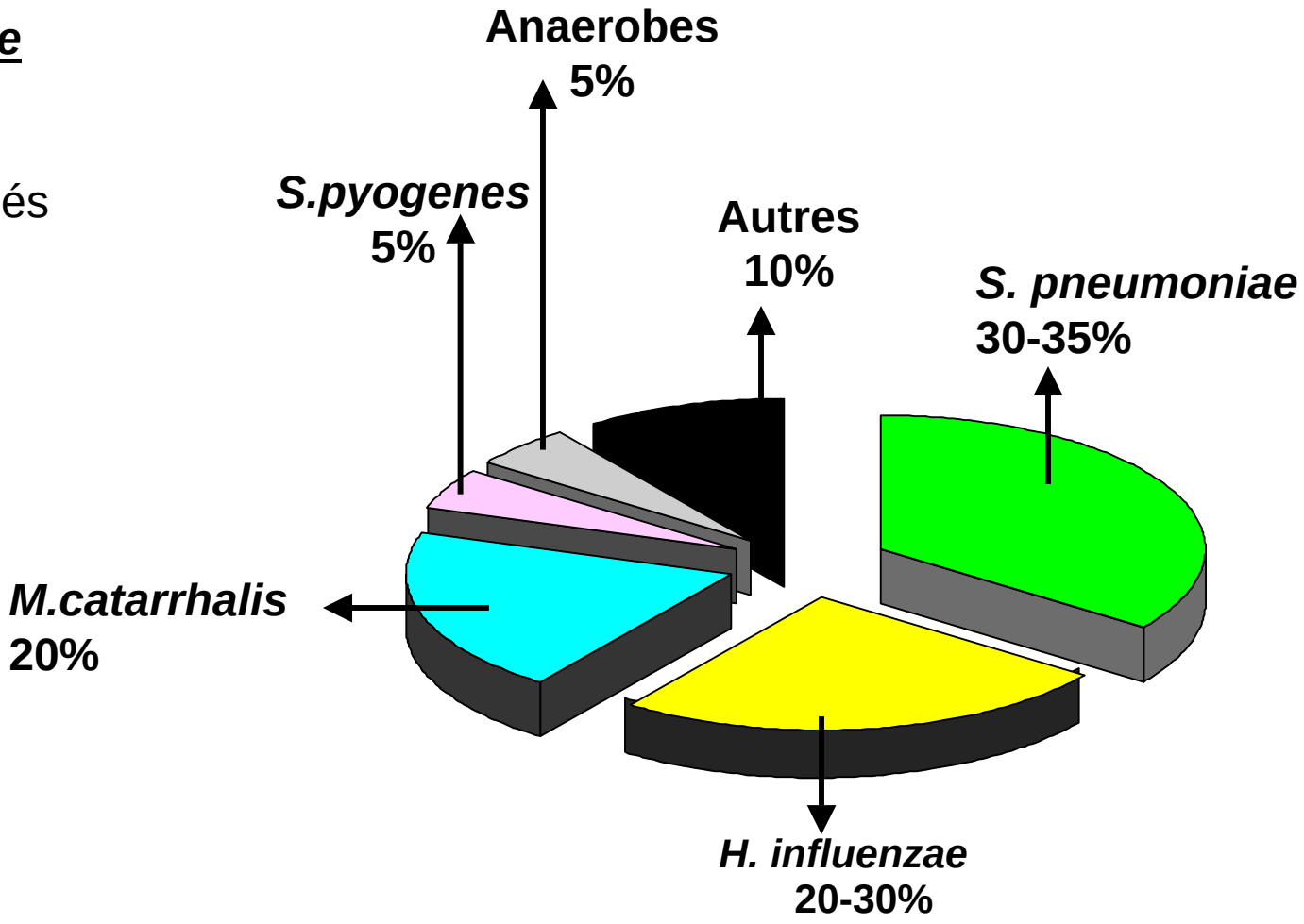
H. influenzae

M. catarrhalis

anaérobies associés

(S. aureus)

(S. pyogenes)



La sinusite aiguë: signes cliniques

Tableau 2: Symptômes de la sinusite aiguë	
Symptômes	**Caractéristiques**
Douleur	- 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. - *Sinus maxillaires*: font mal au niveau de la joue ou des molaires de la mâchoire supérieure - *Sinus frontaux*: donnent une douleur latérale au niveau du front - *Sinus ethmoïdaux antérieurs*: font mal dans l'intérieur de l'oeil - *Sinus ethmoïdaux postérieurs et sphénoïdaux*: 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	- 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

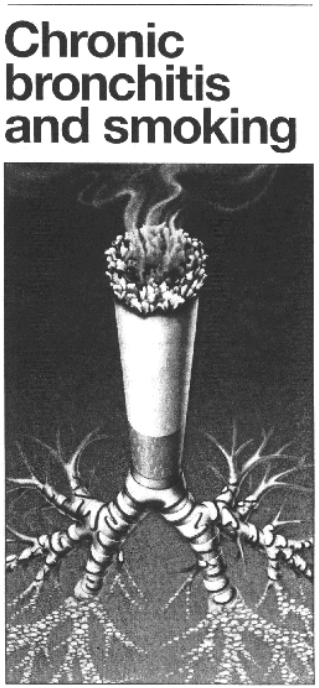
Traitement

• 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



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

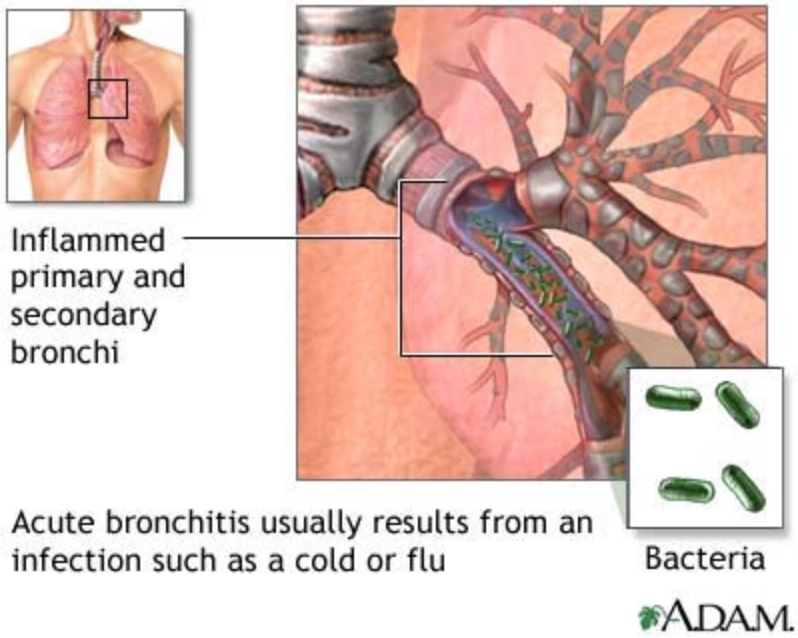
Br. chronique: **virus**
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Neisseria spp
Streptococcus pneumoniae.
Chlamydia - Mycoplasma
Pseudomonas

La bronchite aiguë : physiopathologie

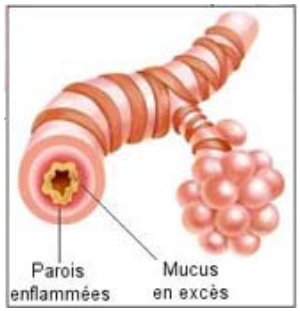
pathogènes respiratoires

→ dommage de l'épithélium

→ libération de cytokines
→ inflammation
→ sécrétions
→ réduction de la motilité



La bronchite chronique : physiopathologie



TABAC

Bronchite chronique simple

Hypersécrétion mucus

\+ Stimuli *

Obstruction réversible distale

Hypersécrétion mucus
Bronchospasme
Inflammation

\+ Stimuli *

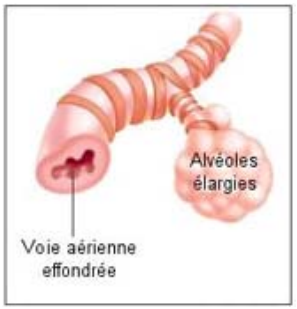
10 à 15% des BC

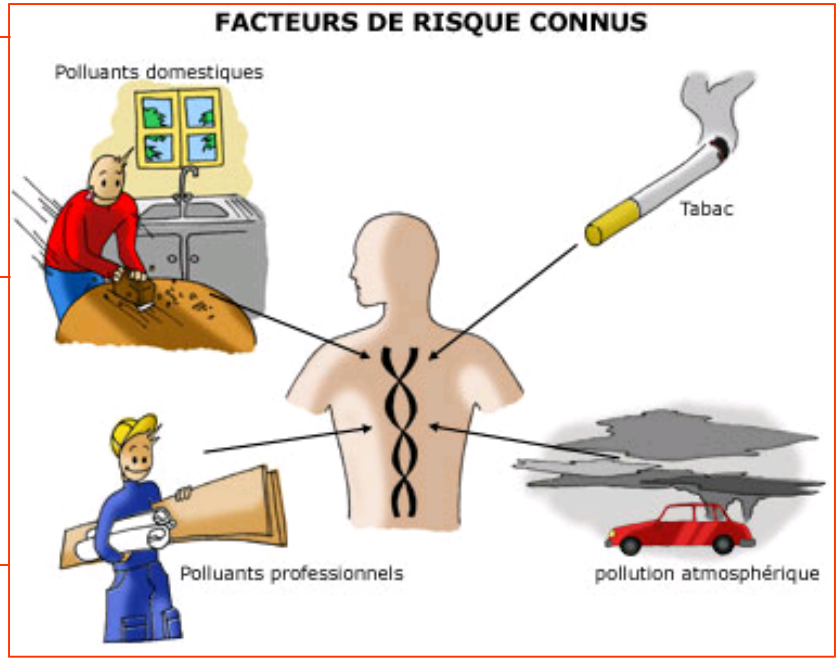
Bronchite chronique obstructive

\+ Stimuli *

Destruction lobulaire péri-bronchique

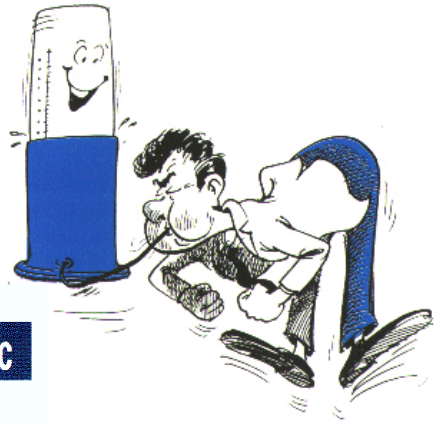
Bronchopathie Chronique Obstructive avec Emphysème (BPCO)

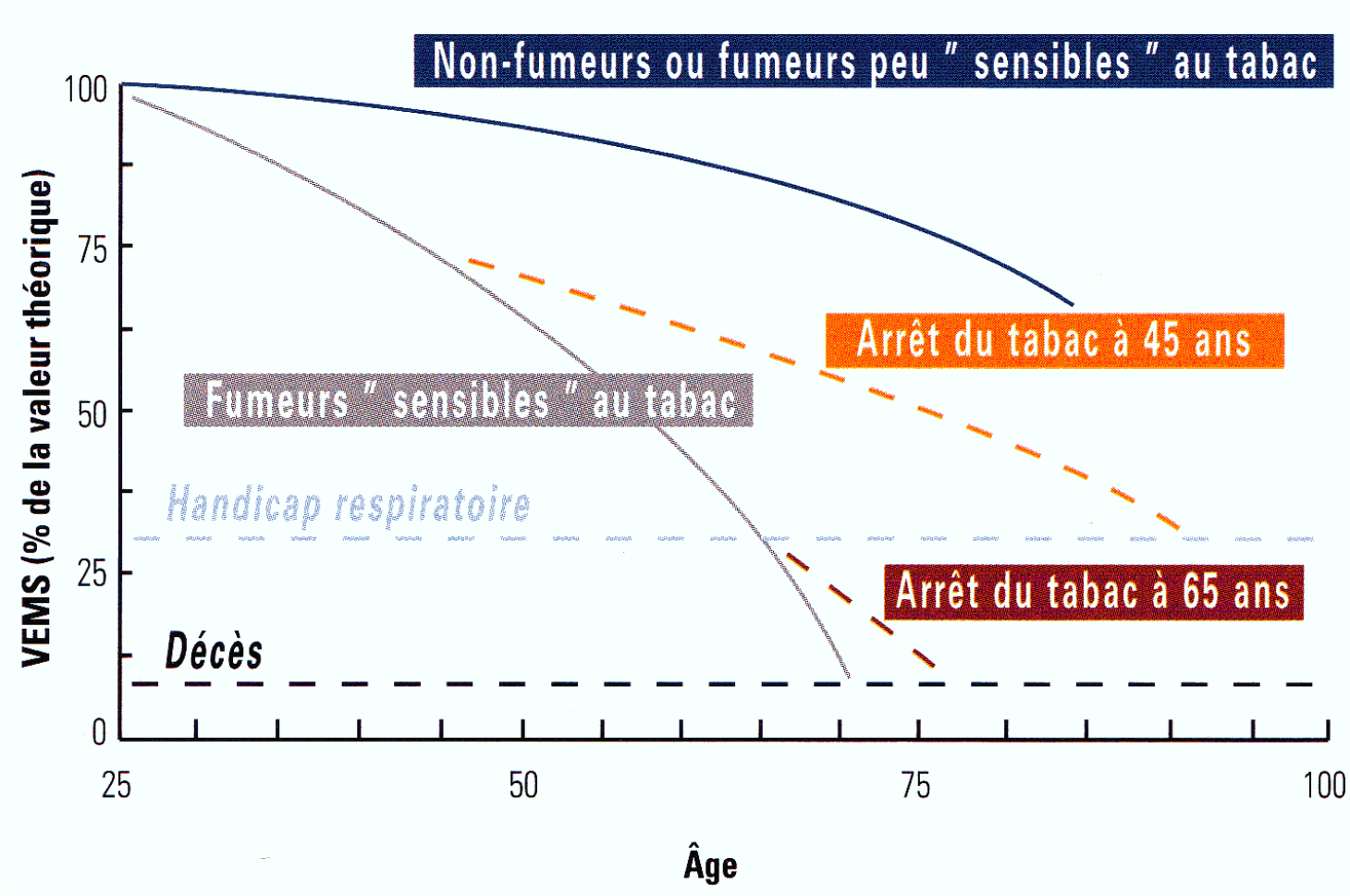




terrain propice aux surinfections

La bronchite chronique : tabac et fonction respiratoire





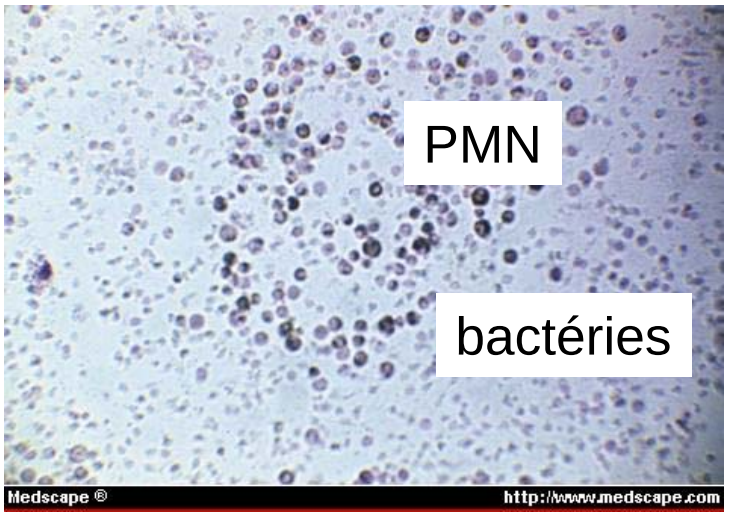
La bronchite : symptômes

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 (amoxycilline [ou macrolide])

La bronchite chronique : traitement

Prévention:

Arrêt du tabac

Vaccination (grippe; pneumonie)

Traitement symptomatique (par voie locale [aérosol])

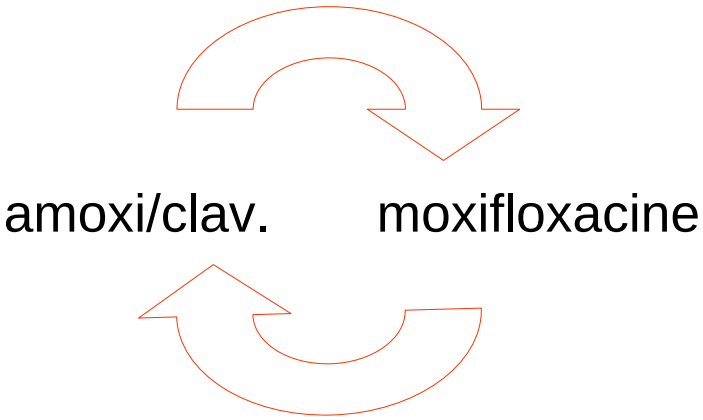
Bronchodilatateurs:	agonistes β
	anticholinergiques
	(théophylline)
Anti-inflammatoires	corticostéroïdes
Fluidifiants des sécrétions	N-acétyl-cystéine

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



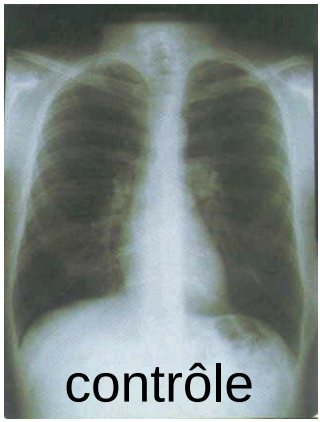
La pneumonie communautaire

définition

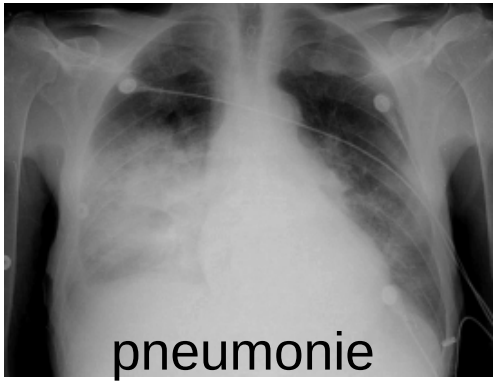
infection pulmonaire contractée en dehors de l'hôpital

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	pneumonie atypique
patient âgé	patient jeune
toux productive	toux non productive
expectoration purulente	
température élevée, frissons	température variable
dyspnée	prodrome grippal
douleur pleurale	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

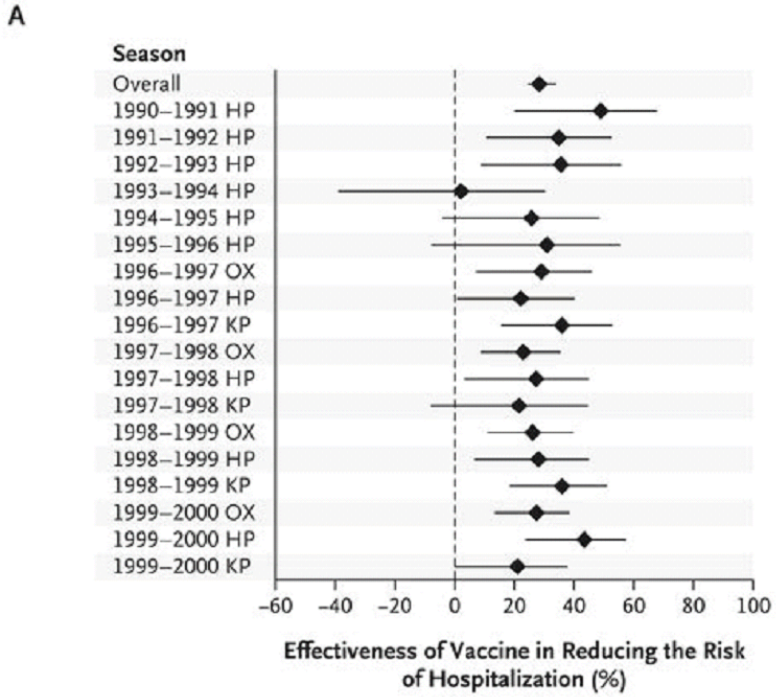
3. Pneumonie communautaire nécessitant une hospitalisation

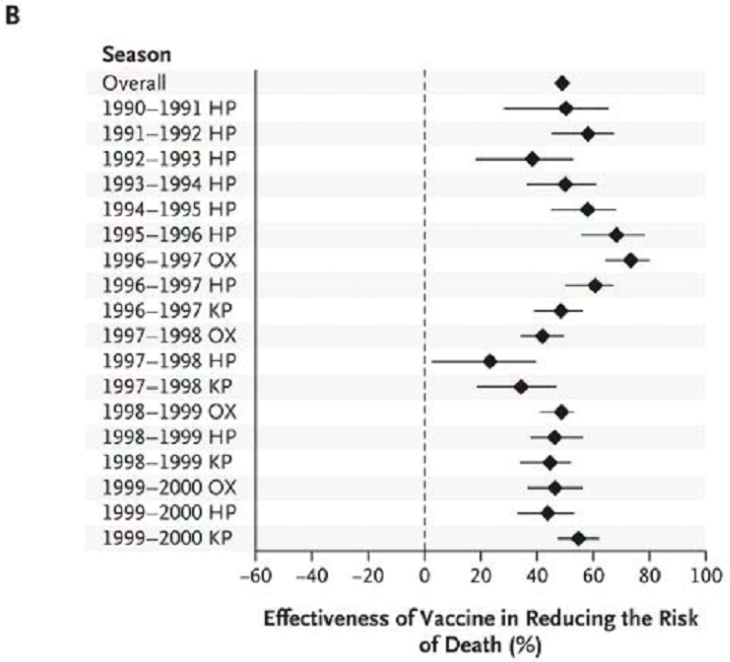
4. Pneumonie communautaire nécessitant une hospitalisation aux soins intensifs:
   - fréquence respiratoire < 30/min et insuffisance respiratoire sévère
   - anomalies radiologiques profondes
   - choc

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)





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

La pneumonie communautaire : traitement antibiotique

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

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
piperacilline /tazobactam
ticarcilline/clav
} + aminoglycoside

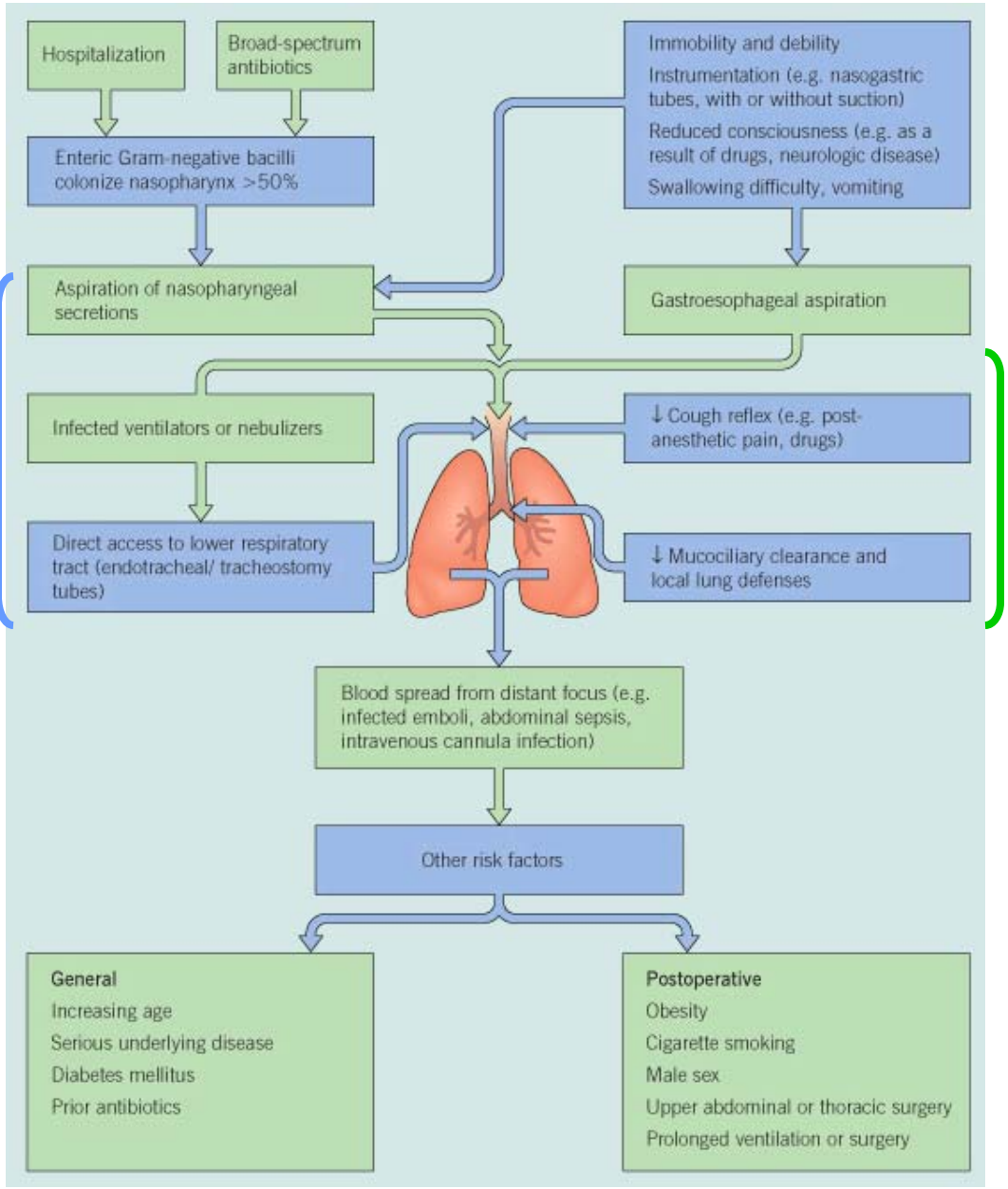
La pneumonie nosocomiale: physiopathologie

envir.

bact.

envir.

hôte



hôte

hôte

envir.

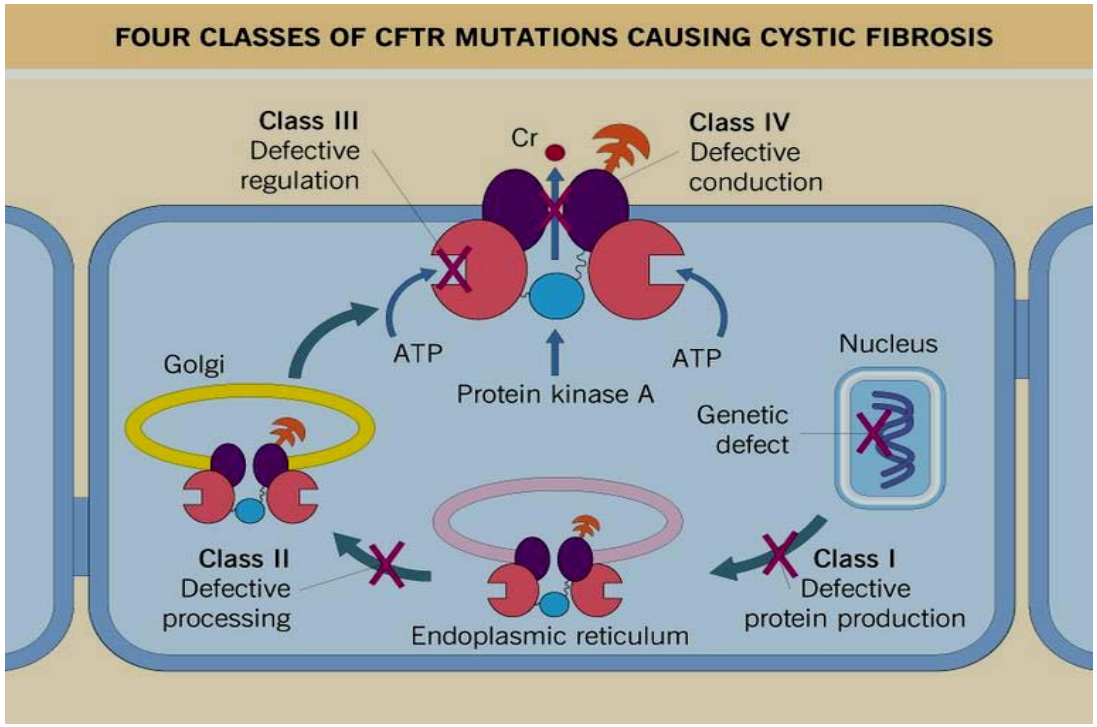
hôte

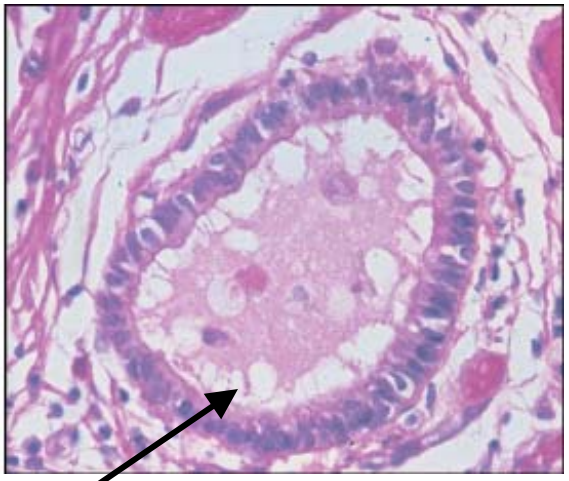
Infectious Diseases - Cohen and Powderly - 2004.

Infections pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose

Définition de la mucoviscidose:

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



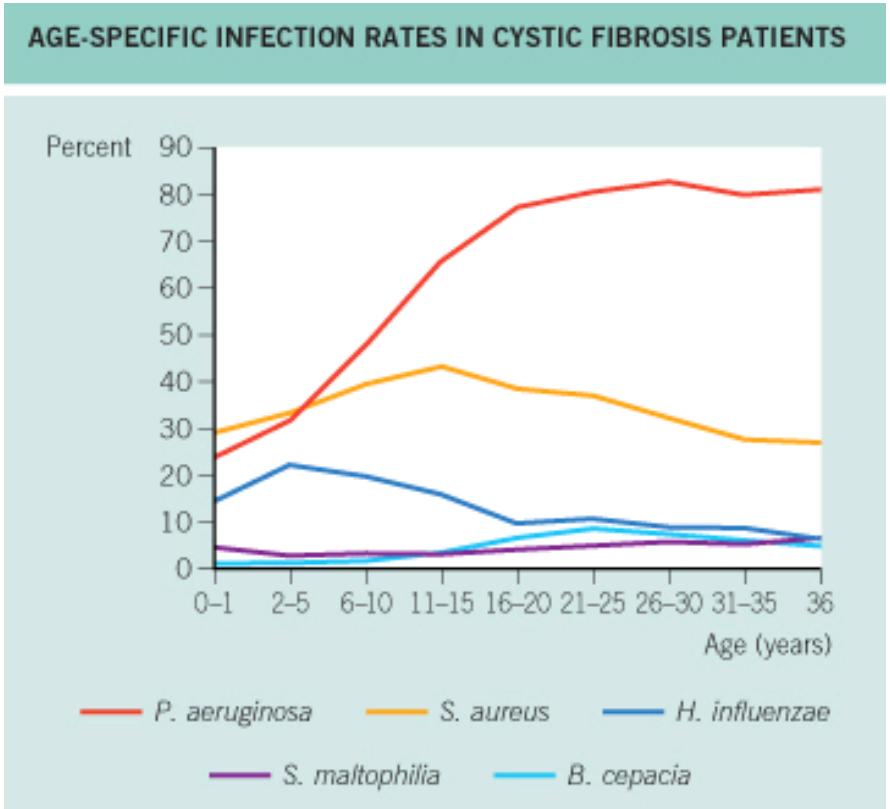


→ Sécrétions visqueuses → infections bronchopulmonaires
insuffisance digestive

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

Infections pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose

Infections chez les patients mucoviscidosiques:



Population jeune,
bactéries de type nosocomial, souvent multirésistantes …

Infectious Diseases – Cohen & Powderly, Eds. 2004.

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

ACADEMISCH ZIEKENHUIS
VRIJE UNIVERSITEIT BRUSSEL

Quelles voies d'administration ?

Voie intraveineuse :

Milieu hospitalier; qualité de vie ?

IV classique

Porta-cath

A. Malfroot

ACADEMISCH ZIEKENHUIS
VRIJE UNIVERSITEIT BRUSSEL

Quelles voies d'administration ?

Pompes portables :

permet une administration en ambulatoire

permet de pratiquer l'infusion continue pour les beta-lactames

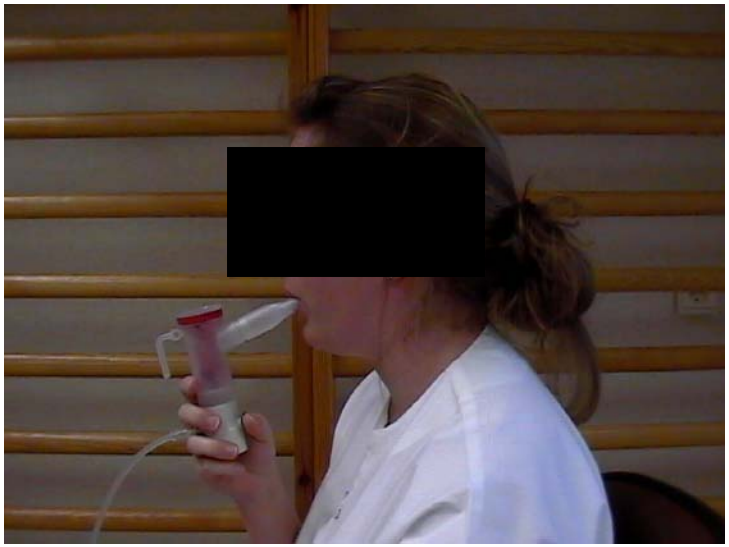
A. Malfroot

ACADEMISCH ZIEKENHUIS
VRIJE UNIVERSITEIT BRUSSEL

Quelles voies d'administration ?

Nébulisation :

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



A. Malfroot

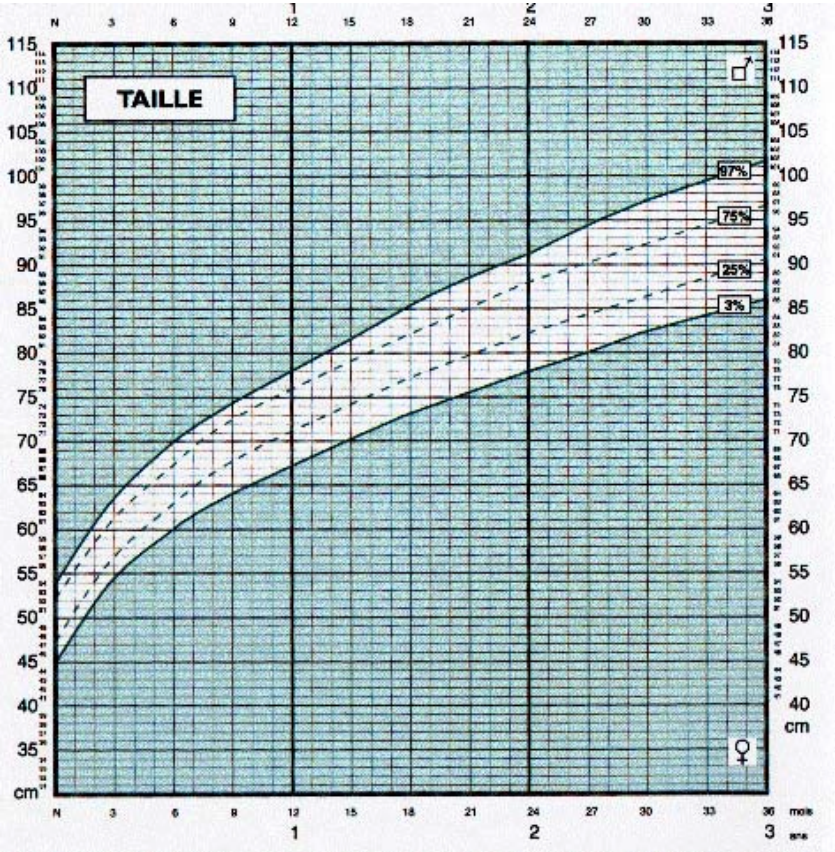
ACADEMISCH ZIEKENHUIS
VRIJE UNIVERSITEIT BRUSSEL

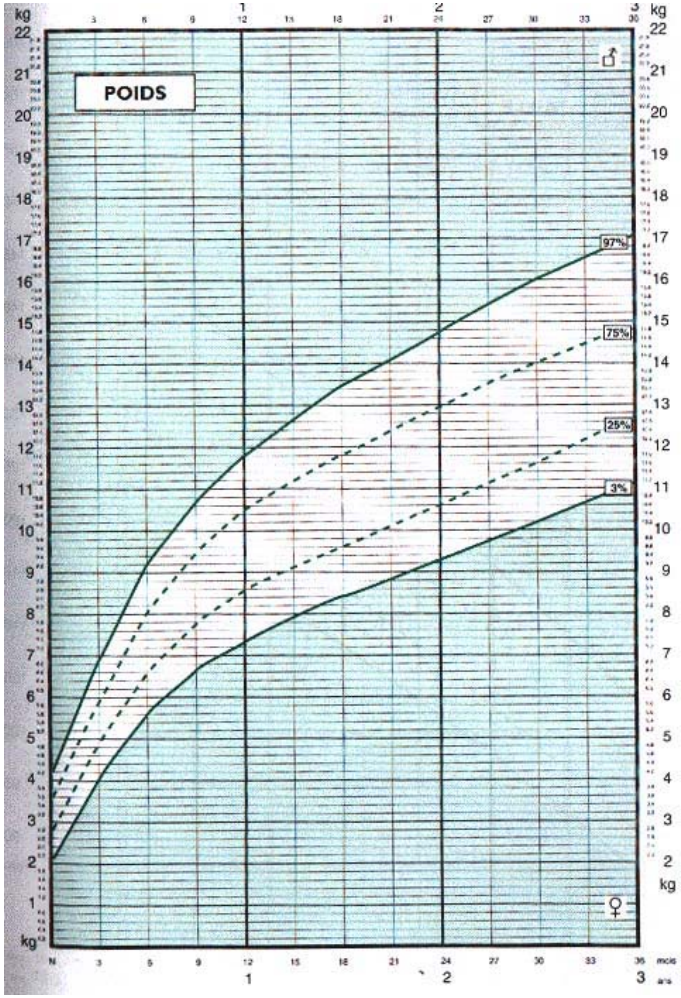
Demandez conseil à votre pharmacien….

- 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

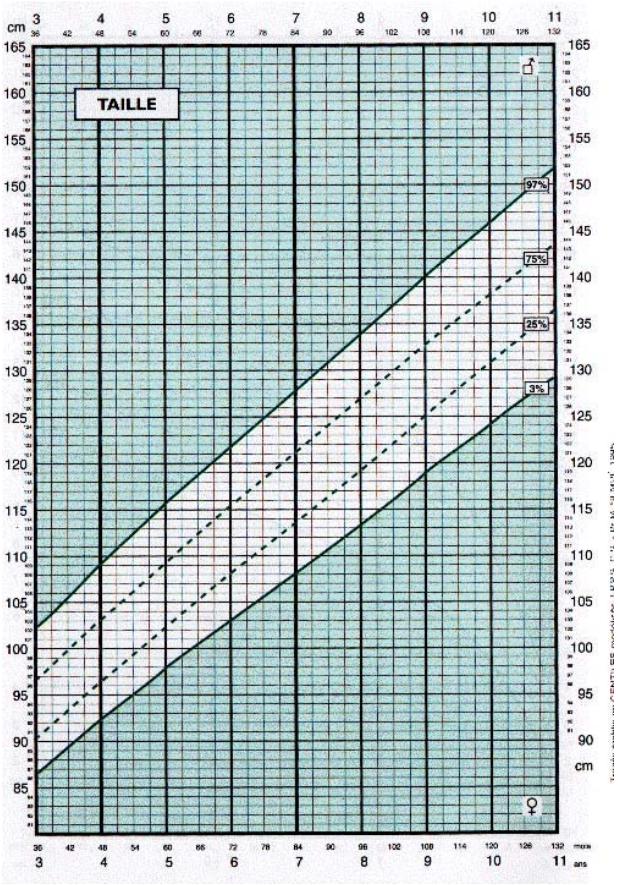


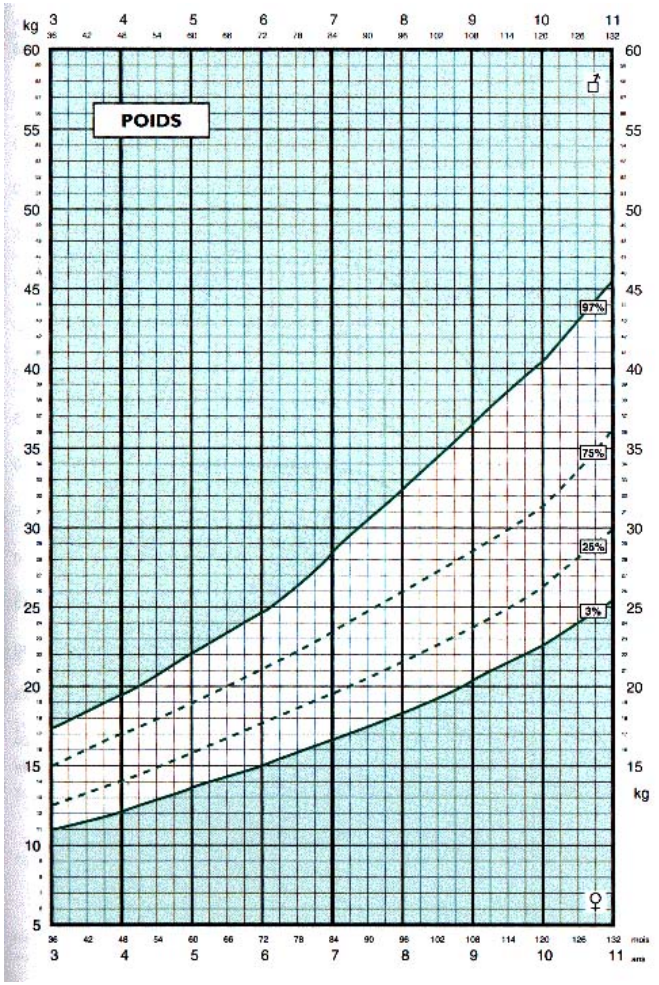


http://www.bioltrop.org/09-diagautre/poids-taille-age.htm

Dosages pédiatriques

Dosages pédiatriques – 3-11 ans





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