

# PHARMACOTHERAPIE DES INFECTIONS BACTERIENNES

Enseignant : F. Van Bambeke

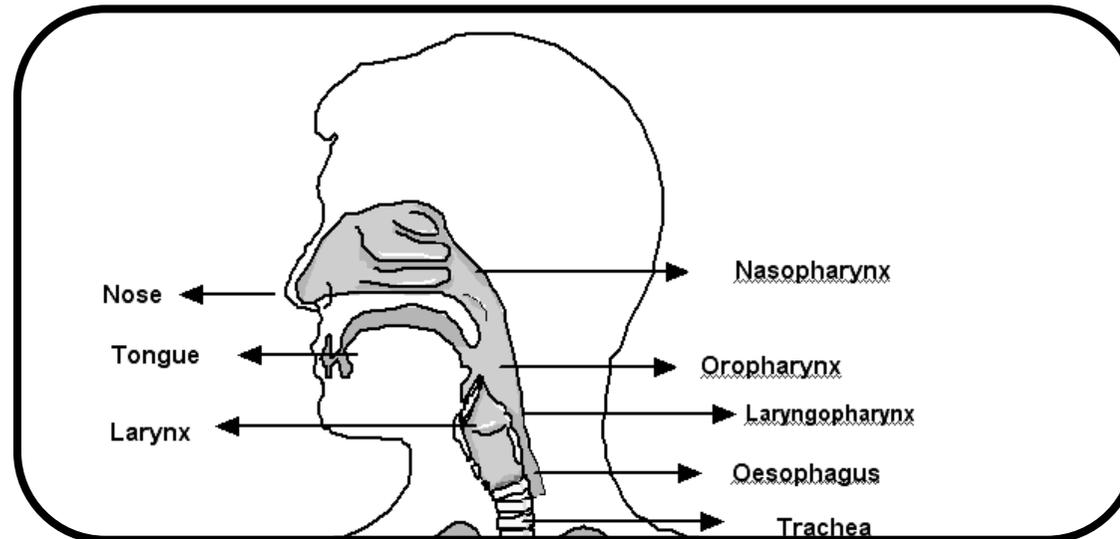
FARM2129 – année 2007-2008

# INFECTIONS RESPIRATOIRES

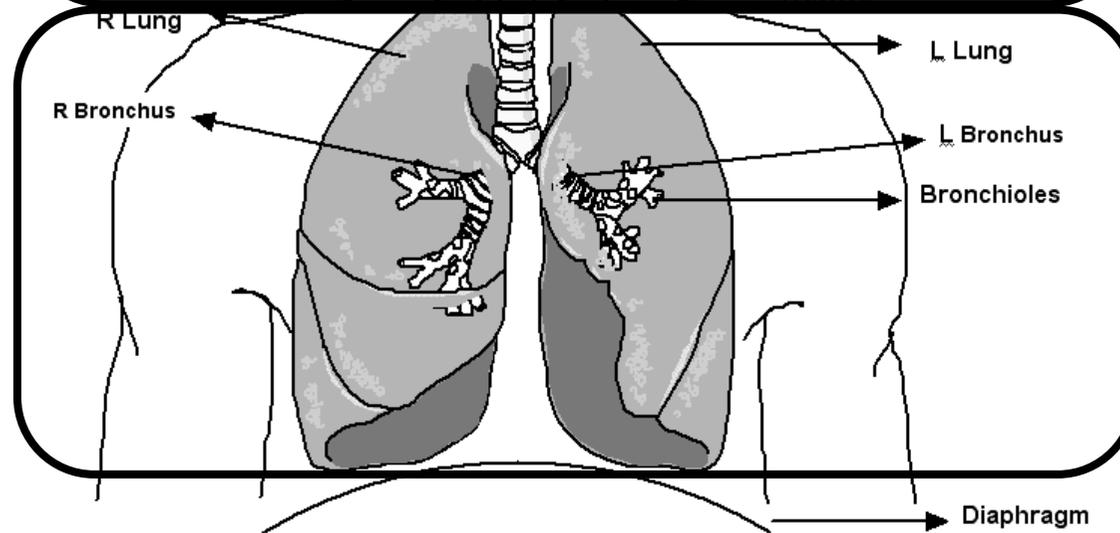


# Anatomie des voies respiratoires

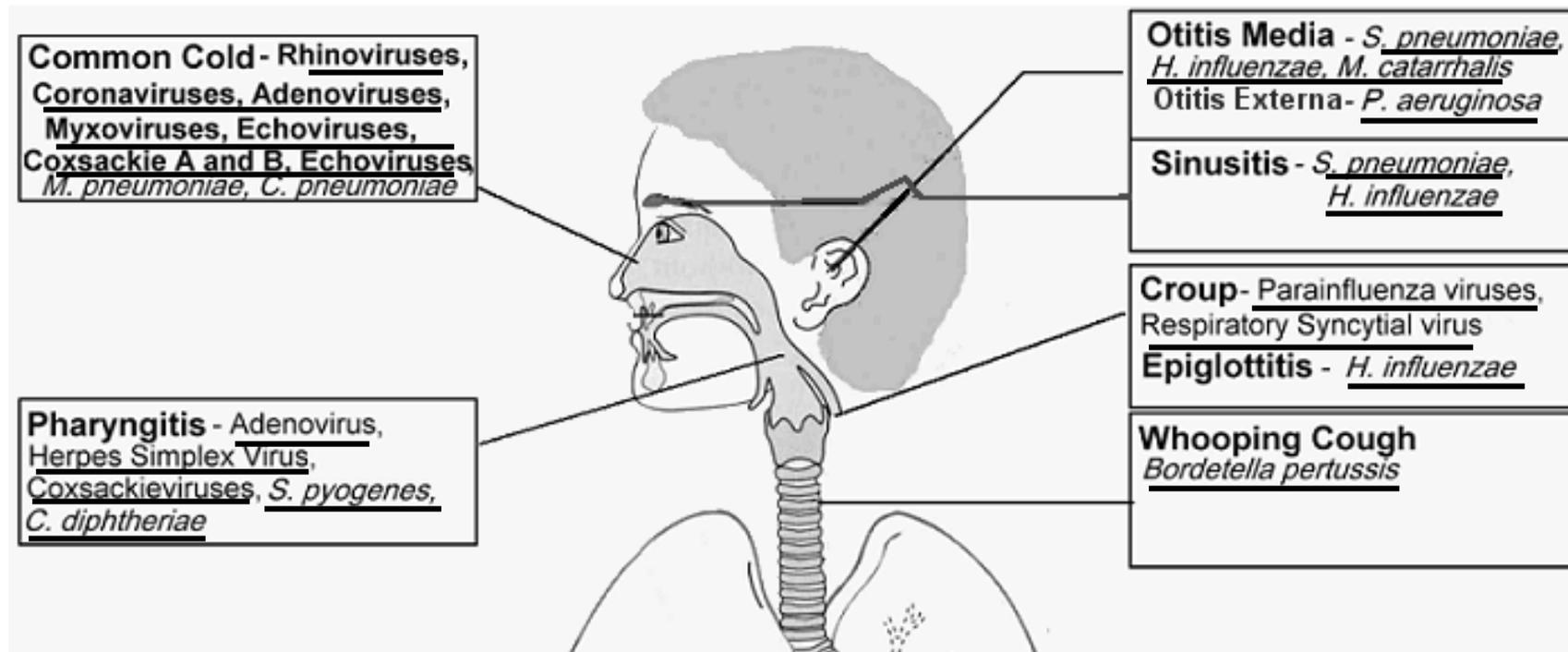
Voies  
respiratoires  
supérieures



Voies  
respiratoires  
inférieures



# Infections des voies hautes



souvent virales ...parfois bactériennes

# Principales bactéries respiratoires: résistance

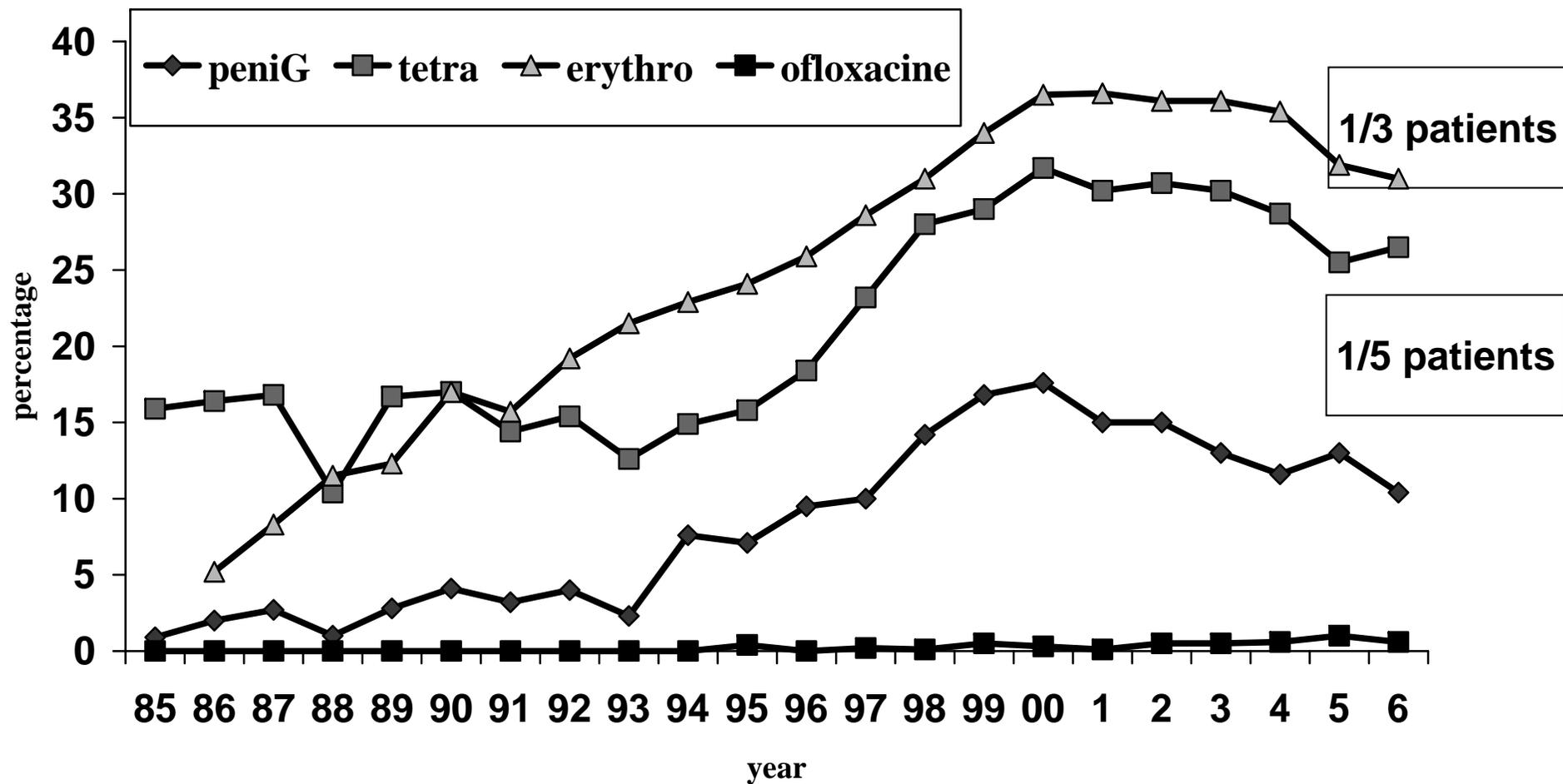
## Résistance chez les germes responsables d'infections respiratoires

	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 ???

# Résistance chez *S. pneumoniae*



Données du centre de référence de la KUL

# L'otite externe

## définition

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

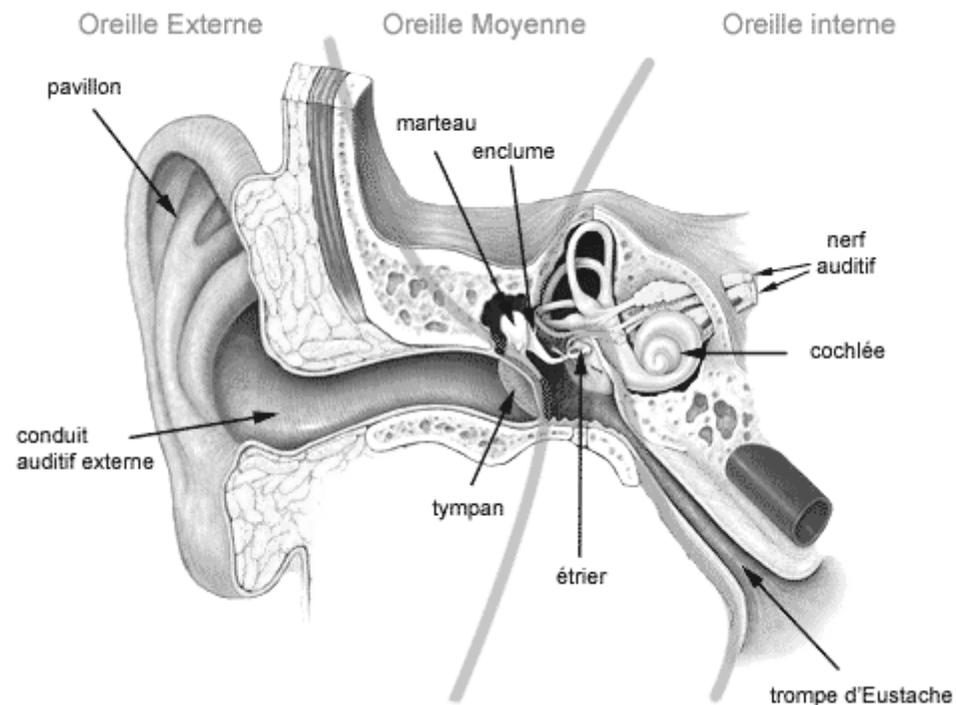
## agents responsables

*Staphylococcus aureus*  
(*Pseudomonas*)

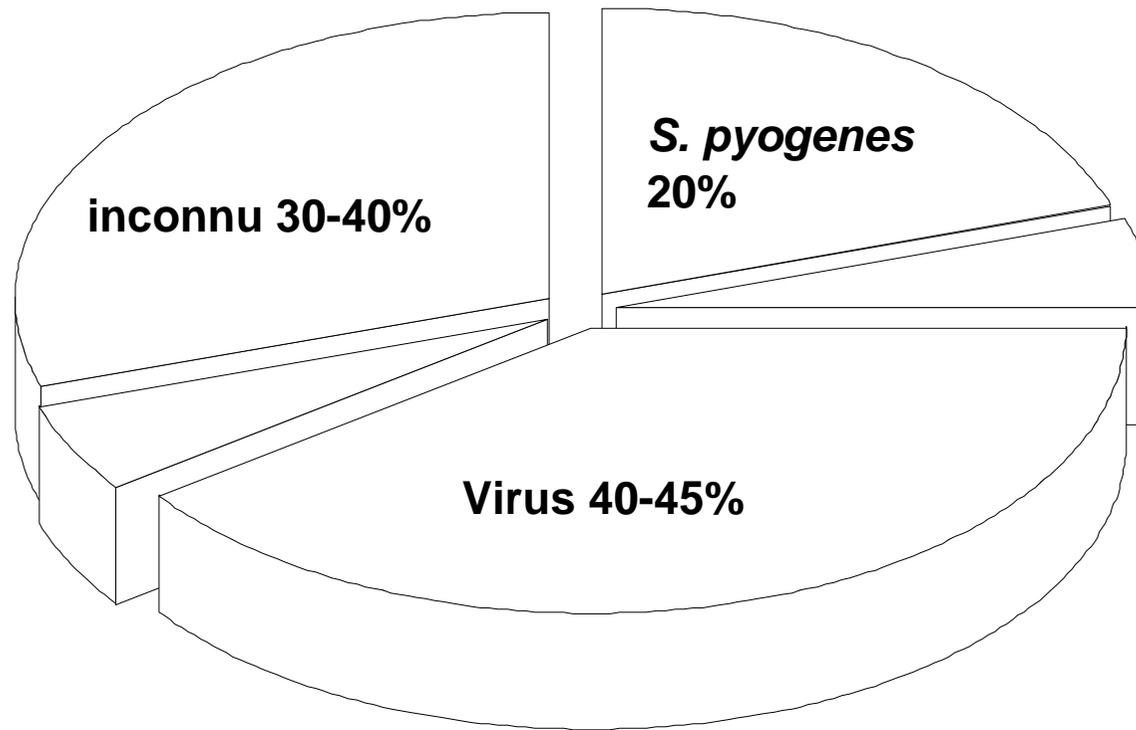
## Traitement

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 ou GNA

**→ Un traitement antibiotique n'est plus recommandé systématiquement**

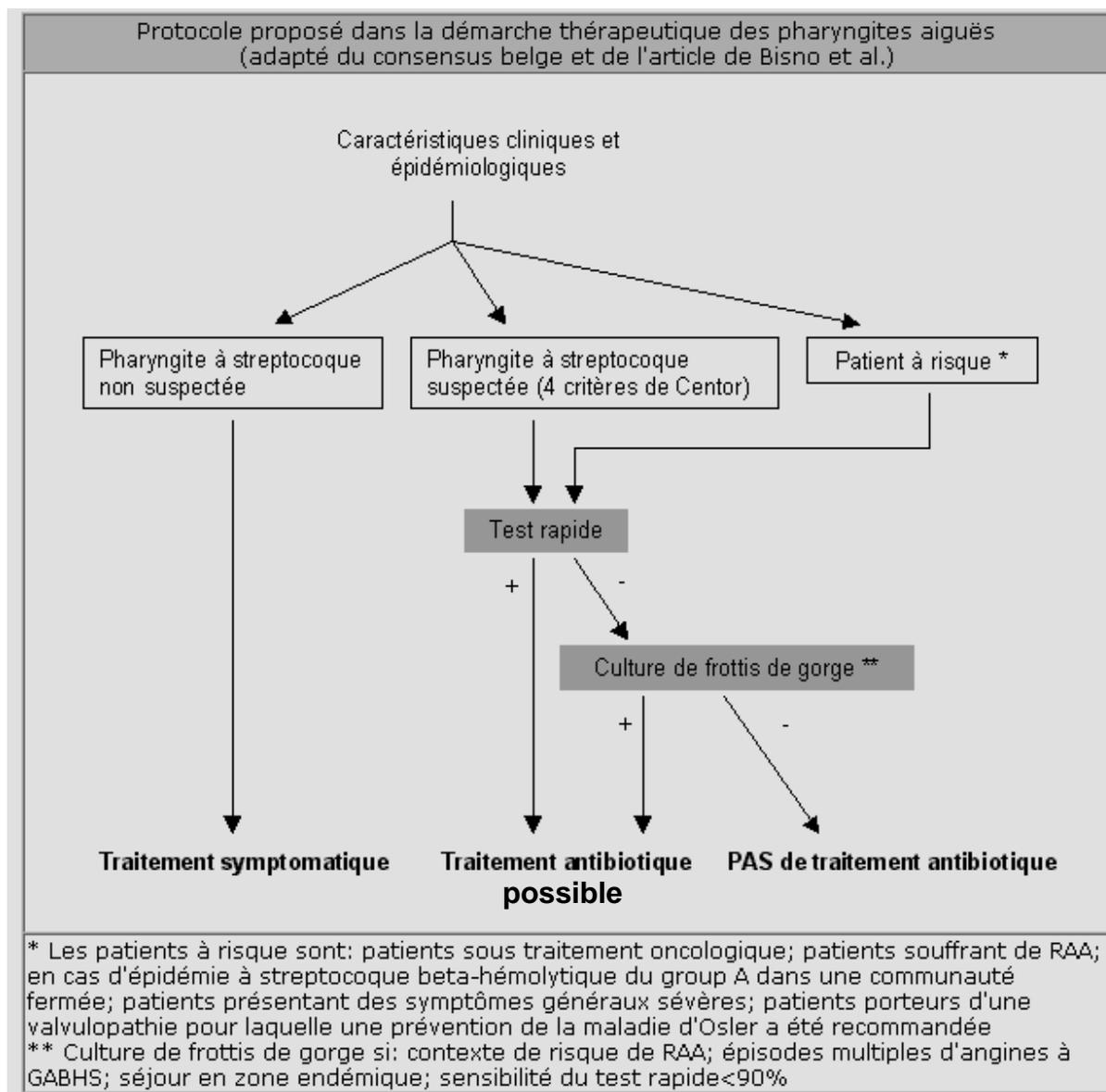
## **choix:**

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

alternative : érythromycine ou néomacrolide

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

# La pharyngite: algorithme de traitement



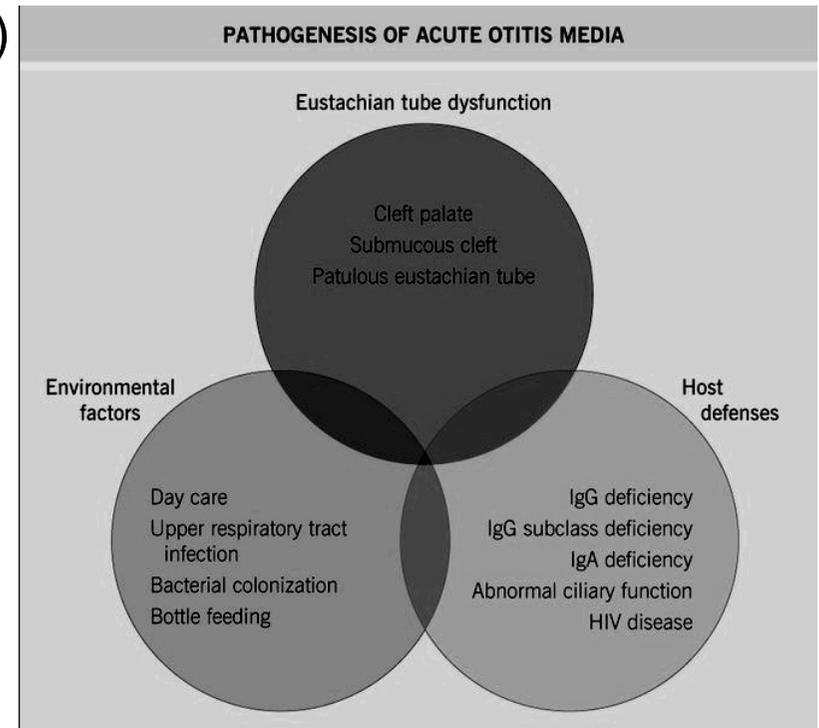
# L'otite moyenne aiguë

## définition

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

## facteurs de risques

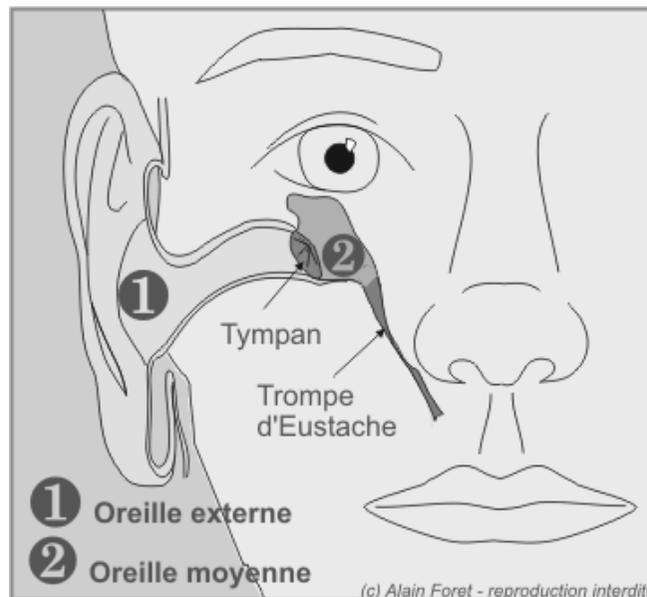
- anomalies anatomiques (trompe d'Eustache)
- infections respiratoires à répétition
- environnement de fumeurs
- collectivités (crèches)
- pas d'allaitement maternel
- immunité déficiente



*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



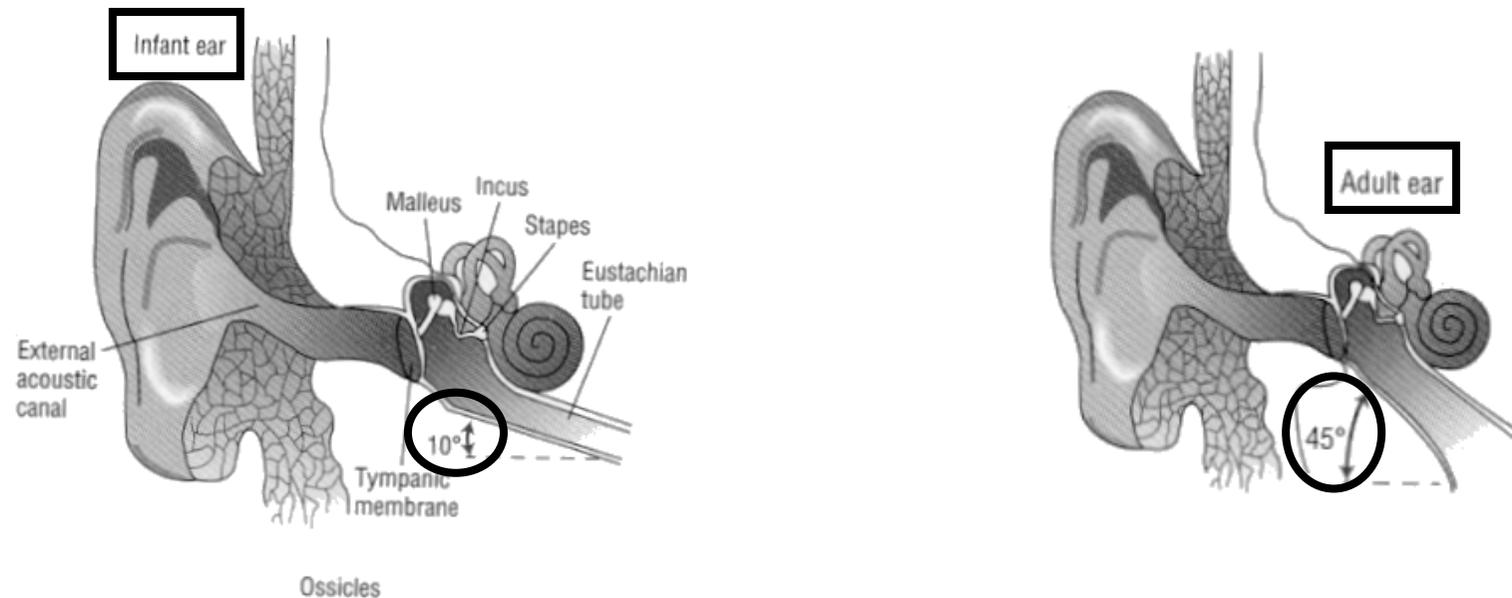
# L'otite moyenne aiguë: physiopathologie

- différences adulte ↔ enfant

angulation de la trompe d'Eustache

→ drainage insuffisant

muscle maintenant la trompe d'Eustache ouverte moins efficace



# L'otite moyenne aiguë: agents responsables

virus: 30 %

pathogènes respiratoires

**Haemophilus influenzae**

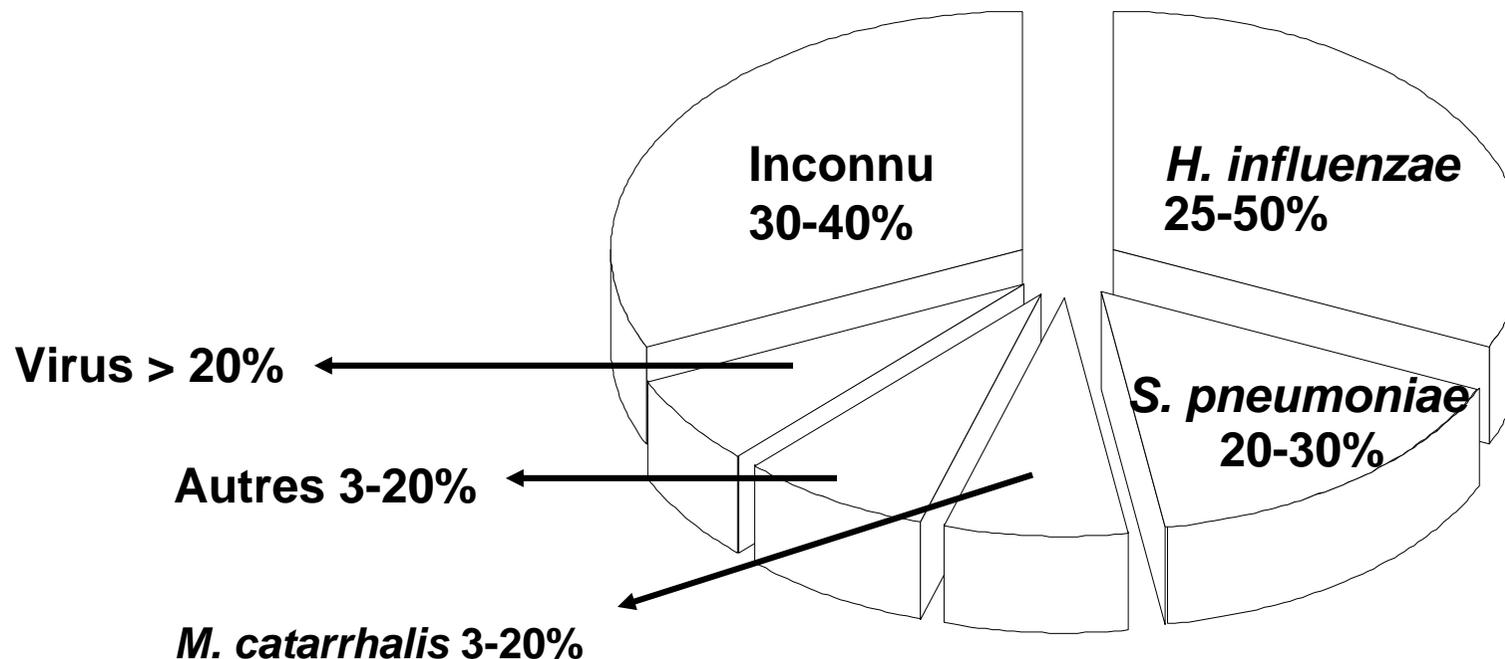
**Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes*

*Moraxella catarrhalis*

pathogènes entériques :  
*Mycoplasma, Chlamydia*

*E. coli; Pseudomonas*



# L'otite moyenne aiguë: signes cliniques

## signes cliniques

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

## Complications

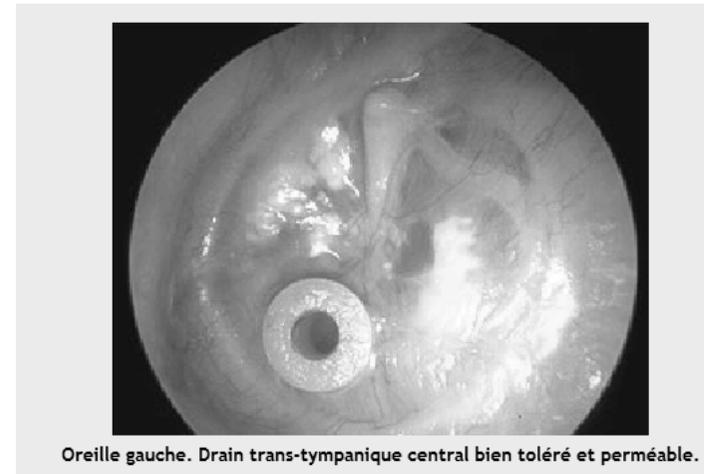
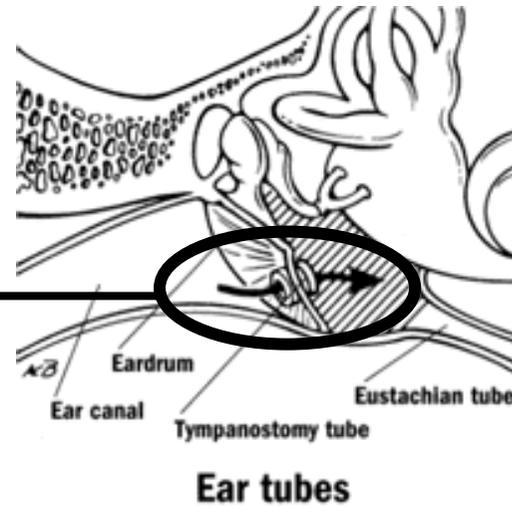
perte d'acuité auditive

écoulement persistant

rare : mastoïdite, méningite, abcès cérébral

# L'otite moyenne aiguë: approche non pharmacologique

drains pour restaurer le drainage ←



# 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'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) =  $\beta$  -lactame (amoxi) + inhib.  $\beta$ -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

1er choix	Amoxicilline	- 50 mg/kg/jour en 3 doses - 80 mg/kg/jour chez les enfants à risque de pneumocoque résistant à la pénicilline (enfants fréquentant une crèche - enfants de moins de 2 ans - enfant ayant reçu des antibiotiques dans les 3 mois précédent l'OMA)
2e choix	Cefuroxime axetil	- 30 mg/kg/jour en 2 prises - 50 mg/kg/jour chez les enfants à risque de pneumocoque résistant à la pénicilline
	Amoxiclav	- 30-40 mg/kg/jour en 3 prises - Chez les enfants à risque de pneumocoque résistant à la pénicilline, l'administration de doses plus élevées (80 mg/kg/jour) est associée à un problème de tolérance gastro-intestinale; il est conseillé dans ces cas d'associer à la posologie classique d'amoxiclav de l'amoxicilline seule à 40-50 mg/kg
Si allergie à la pénicilline	Macrolide (clarithromycine ou azithromycine)	- Clarithromycine 15mg/kg/jour en 2 prises - Azithromycine 10mg/kg/jour en 1 prise Il faut cependant être attentif au taux élevé de résistance du <i>S. pneumoniae</i> aux macrolides ( <a href="#">lien</a> )

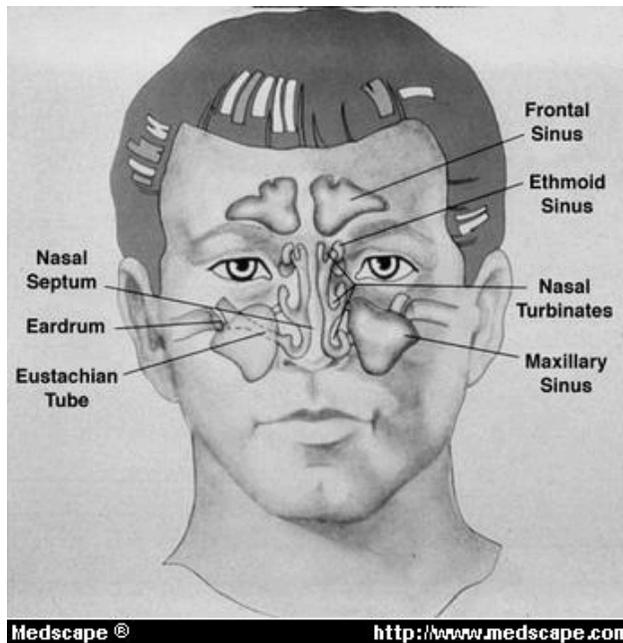
# La sinusite aiguë: physiopathologie

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**

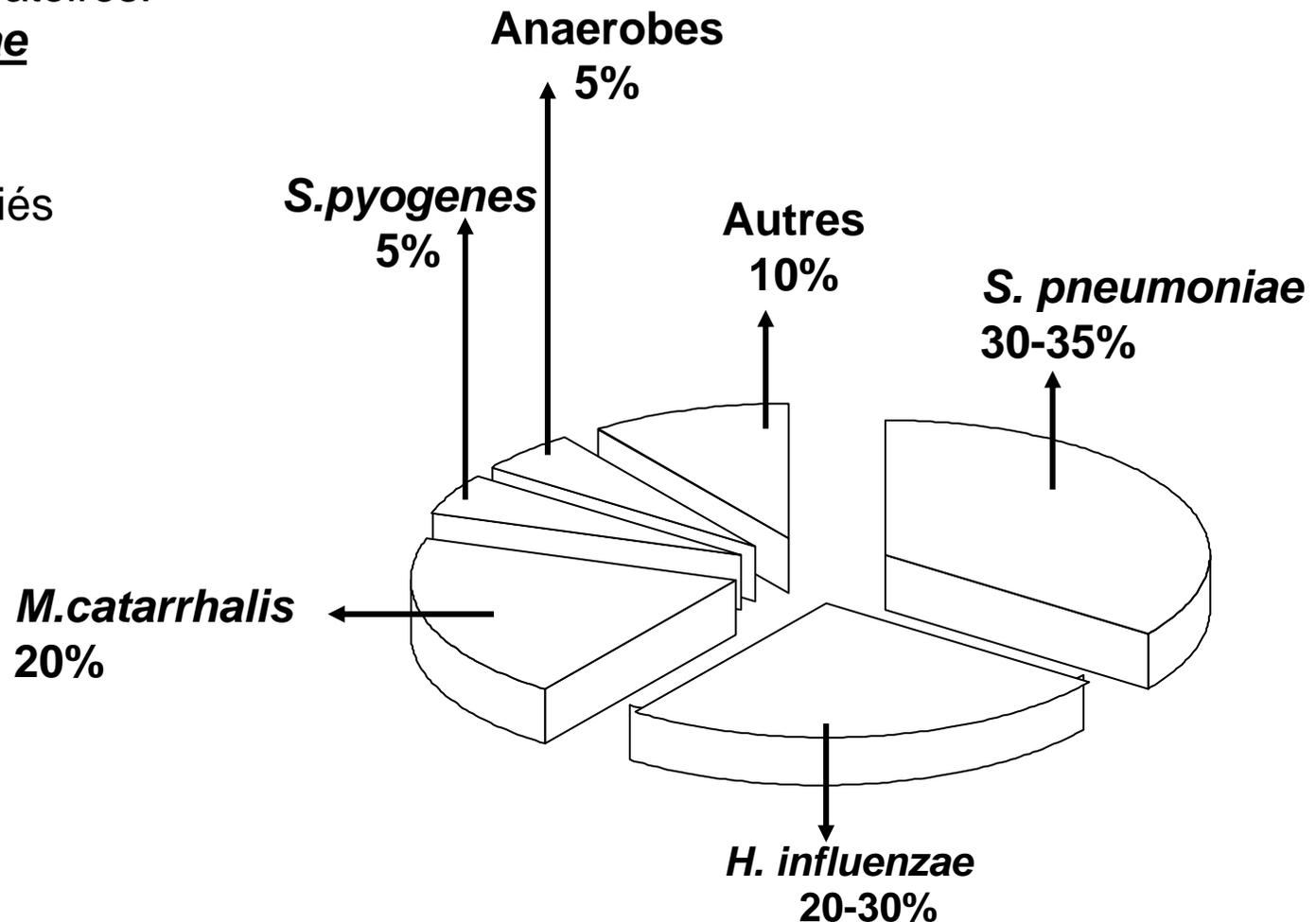
**H. influenzae**

**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"> <li>- Supportable, dépendante de la qualité du drainage vers les fosses nasales</li> <li>- Souvent absente pendant la nuit; apparaît après 1-2h en position debout ou dans l'après-midi</li> <li>- Exacerbée lorsque le patient se mouche ou se penche en avant</li> <li>- Avantages: elle est bien localisée par le patient; sa localisation (<a href="#">lien</a>) et les circonstances qui la modifient sont souvent caractéristiques</li> <li>- 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.</li> <li>- <i>Sinus maxillaires</i>: font mal au niveau de la joue ou des molaires de la mâchoire supérieure</li> <li>- <i>Sinus frontaux</i>: donnent une douleur latérale au niveau du front</li> <li>- <i>Sinus ethmoïdaux antérieurs</i>: font mal dans l'intérieur de l'oeil</li> <li>- <i>Sinus ethmoïdaux postérieurs et sphénoïdaux</i>: provoquent une douleur médiane au vertex ou à l'occiput</li> </ul>
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"> <li>- Fièvre peu fréquente</li> <li>- 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</li> </ul>

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 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

Tableau: Dosage des antibiotiques indiqués dans le traitement de la sinusite aiguë

Antibiotique	Dosage (chez l'adulte)	Dosage (chez l'enfant)
Amoxicilline	500mg 3x/jour	50mg/kg/jour en 3 prises
Amoxicilline-acide clavulanique	500mg 3x/jour	30mg/kg/j en 3 prises
Céfuroxime axetil	500mg 2x/jour	30mg/kg/jour en 2 prises
Cotrimoxazole (TMP-SMZ)	800/160mg 2x/jour	8(TMP)-40(SMZ)mg/kg/jour en 2 prises
Lévofloxacine	500mg 1x/jour	Contre-indiqué chez l'enfant ou l'adolescent en période de croissance

# 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*

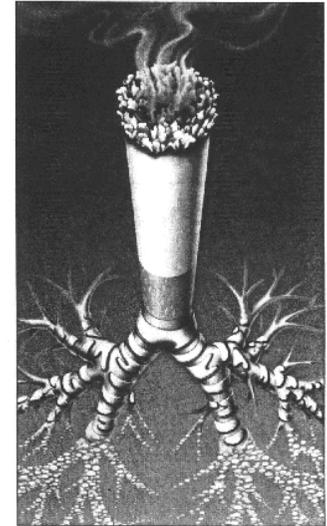
*Neisseria spp*

*Streptococcus pneumoniae.*

*Chlamydia - Mycoplasma*

*Pseudomonas*

Chronic  
bronchitis  
and smoking



# La bronchite aiguë : physiopathologie

pathogènes respiratoires

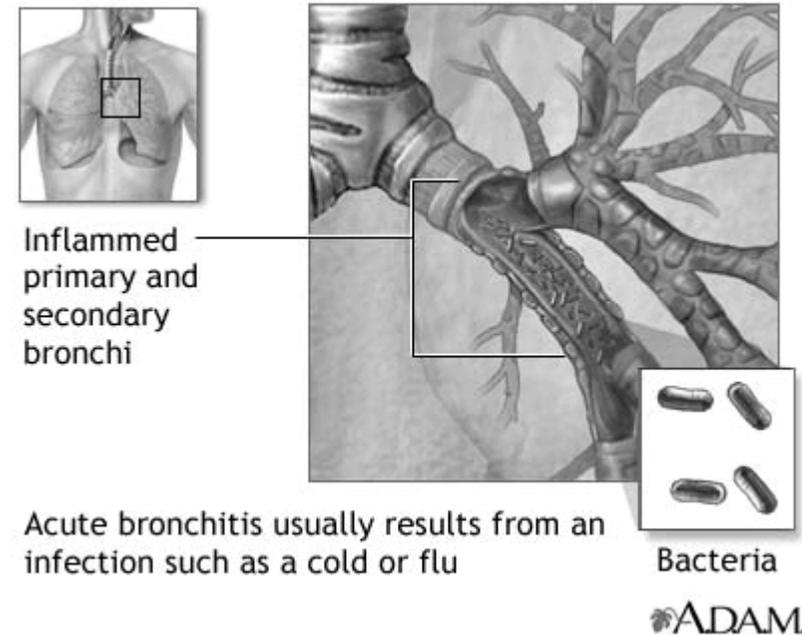
→ dommage de l'épithélium

→ libération de cytokines

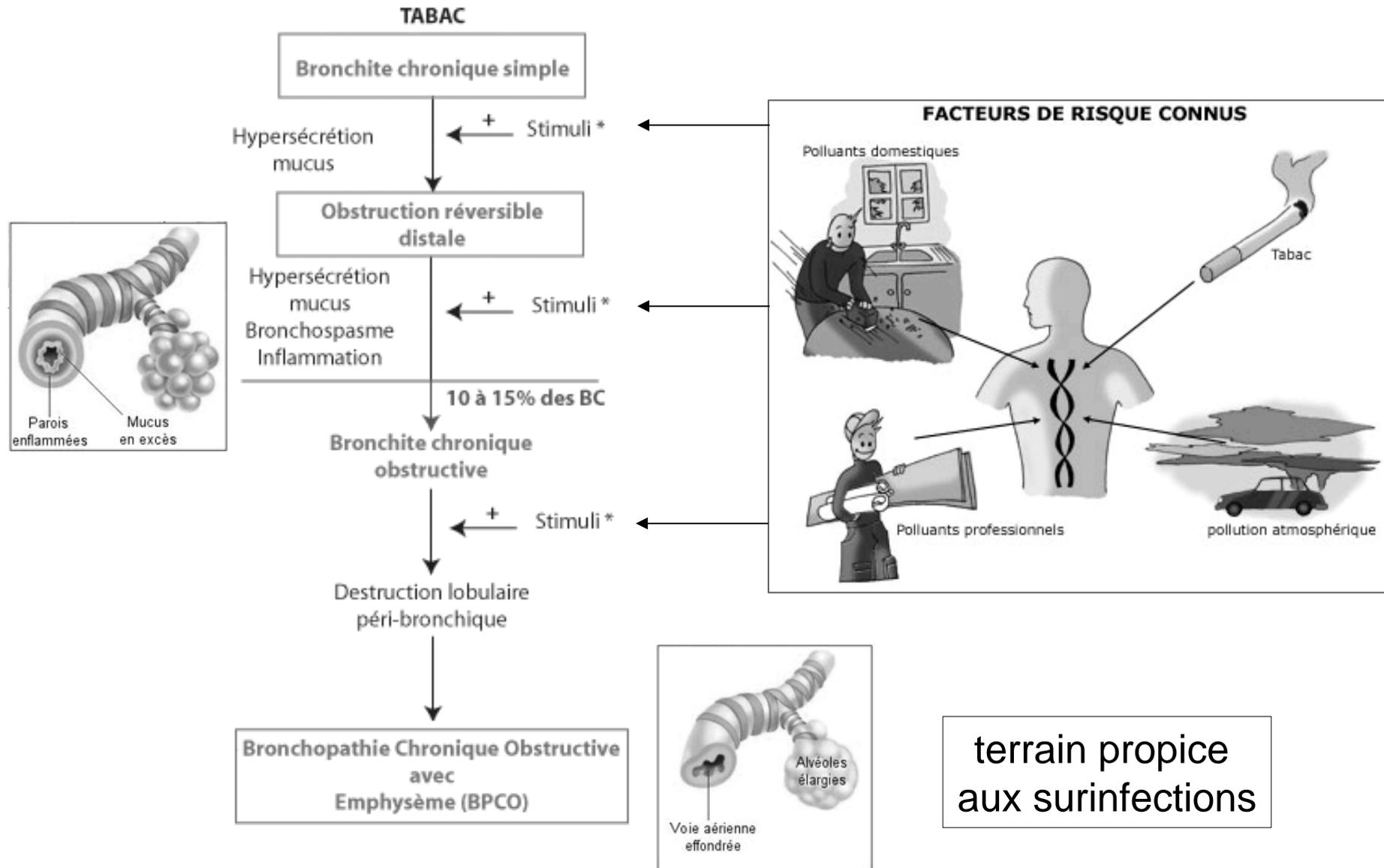
→ inflammation

→ sécrétions

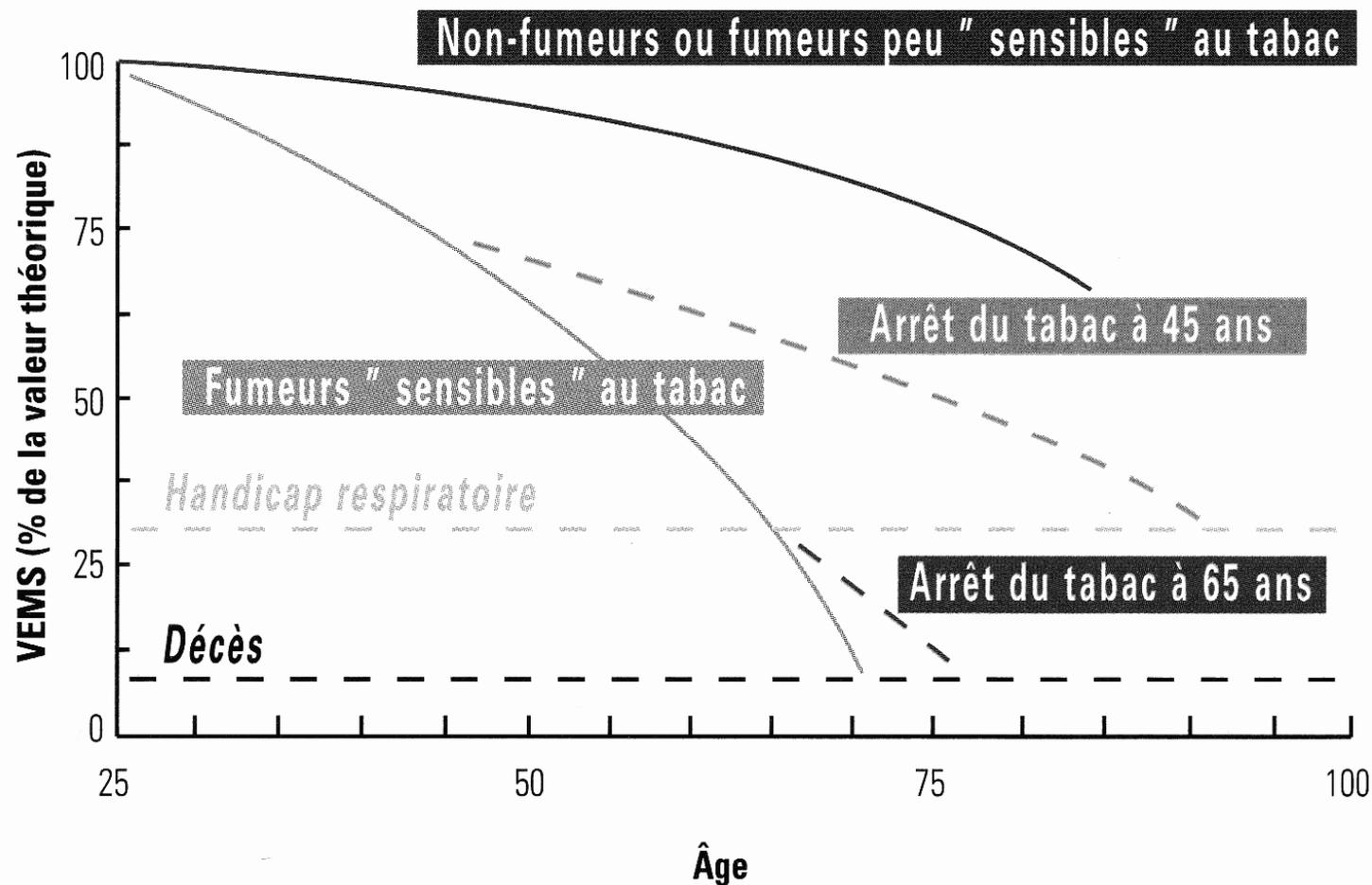
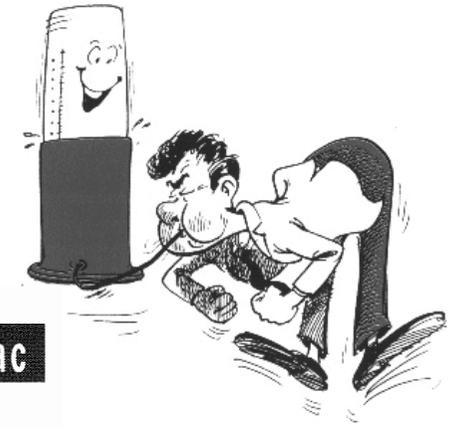
→ réduction de la motilité



# La bronchite chronique : physiopathologie



# La bronchite chronique : tabac et fonction respiratoire



# La bronchite : symptômes

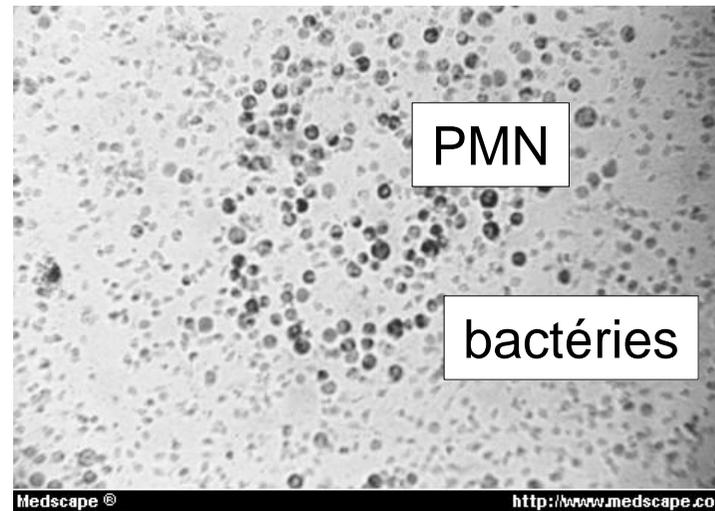


Bronchite aiguë:

- 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  $\beta$   
anticholinergiques  
(théophylline)

Anti-inflammatoires

corticostéroïdes

Fluidifiants des sécrétions

N-acétyl-cystéine

# La bronchite chronique : traitement

## SI surinfection : antibiotique

- premier choix: beta-lactame (amoxy / (clav) ou cephalo II)  
macrolide (mais risque élevé de résistance..)
- si sputum purulent et abondant:  
*Haemophilus, Moraxella, S. pneumoniae*  
amoxy/clav;  
FQ anti-strepto (moxi > levo)  
(Azithr, CTX, TET)
- si comorbidité  
*Klebsiella, Pseudomonas, Gram (-)*  
FQ anti-Gram(-) (cipro)  
(Cephalo III, amoxy/clav)
- si comorbidité et sputum purulent  
*Klebsiella, Pseudomonas, Gram (-)*  
FQ anti-Gram(-) (cipro)  
(Cephalo III, carbapenem)

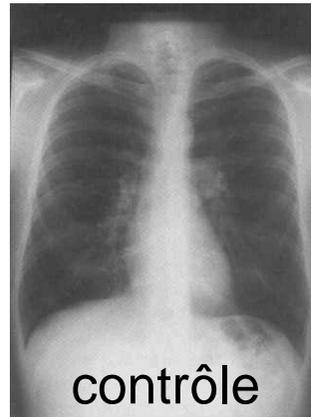
# La pneumonie communautaire

## définition

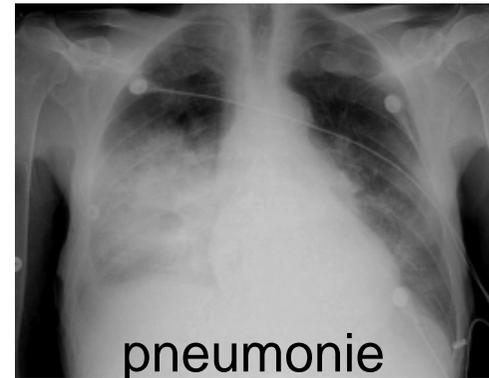
infection pulmonaire contractée en dehors de l'hôpital

## 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

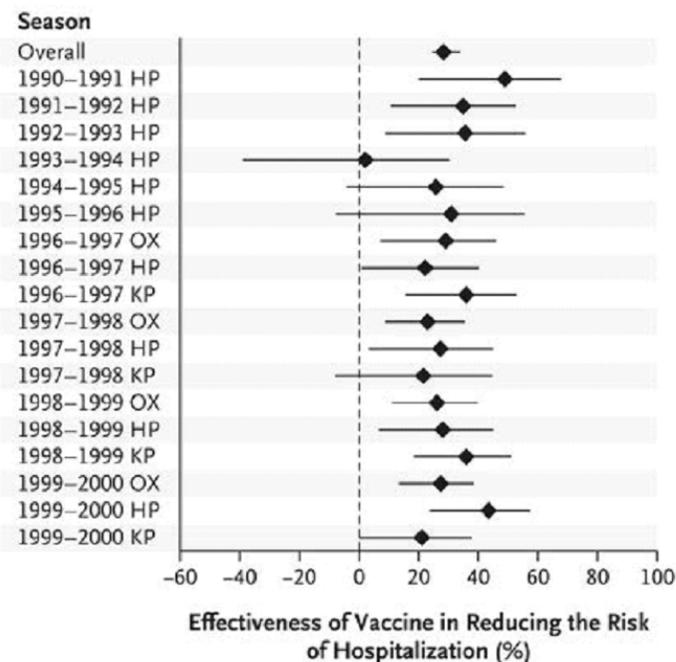
# La pneumonie communautaire : traitement

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

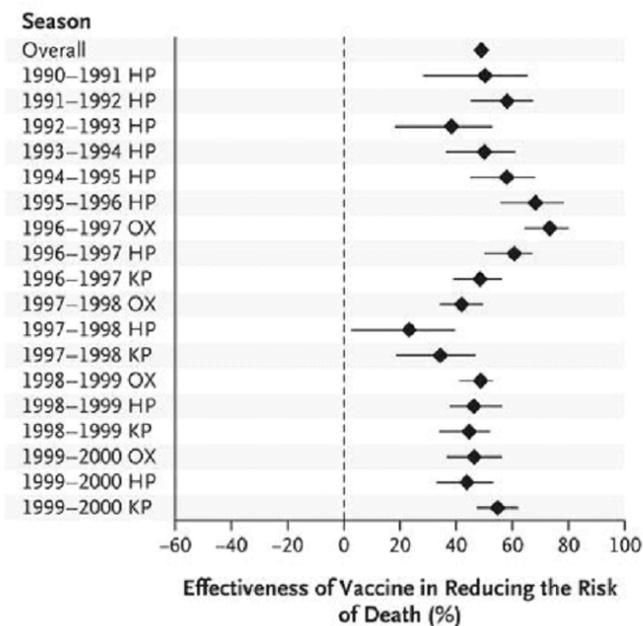


Effectiveness of the Influenza Vaccine in Reducing the Risk of Hospitalization for Pneumonia or Influenza (Panel A) and Death (Panel B)

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>	Amoxy ou cephalo II	fluoroquinolone respiratoire, kétolide
2. <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Gram (-)	Amoxy/clav (+ macrolide si atypique)	fluoroquinolone respiratoire cephalo II
3. <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Gram (-)	Peni G ou amoxy/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 Pseudomonas)	

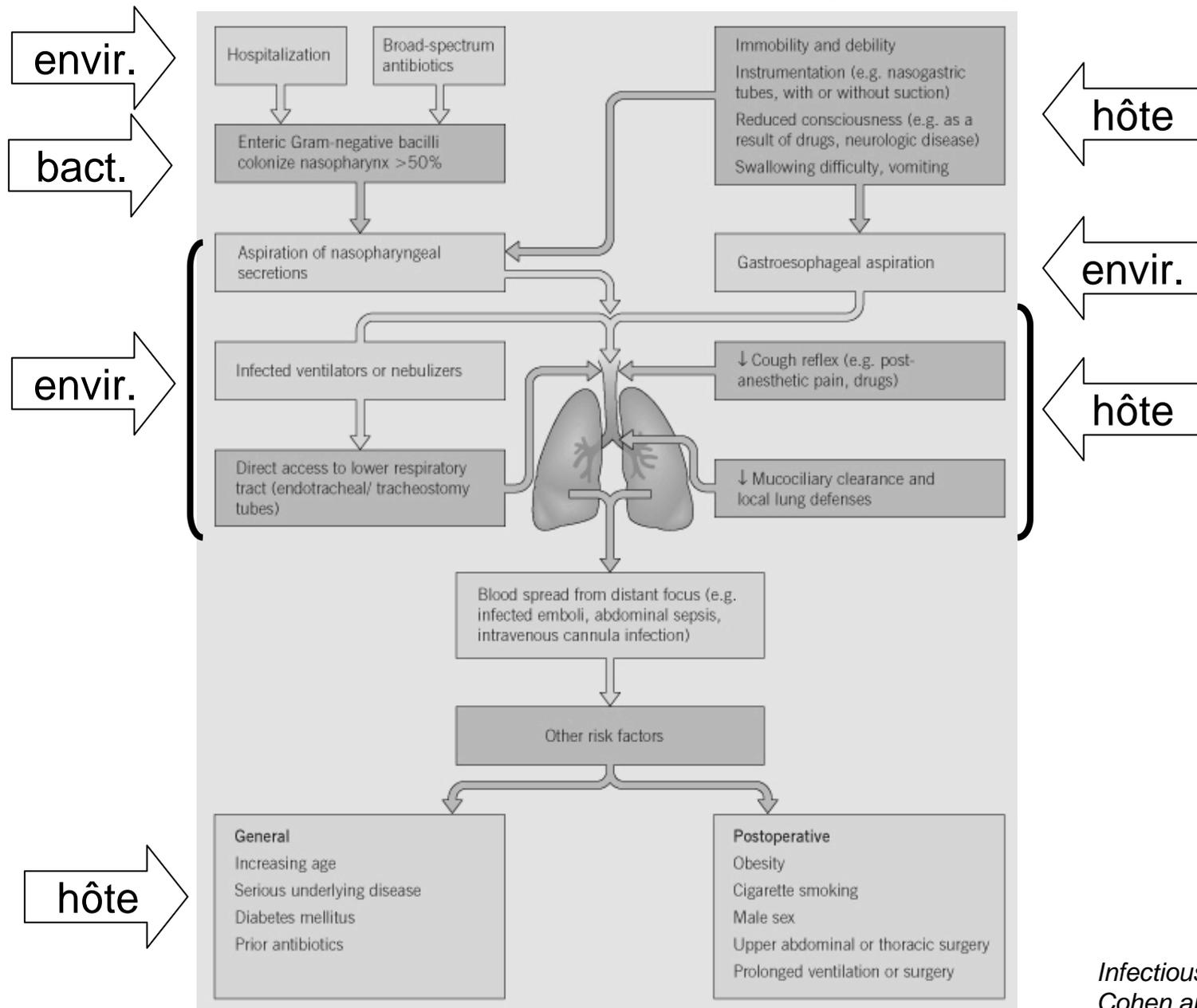
# La pneumonie nosocomiale

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      } + aminoglycoside  
                         piperacilline /tazobactam  
                         ticarcilline/clav

# La pneumonie nosocomiale: physiopathologie

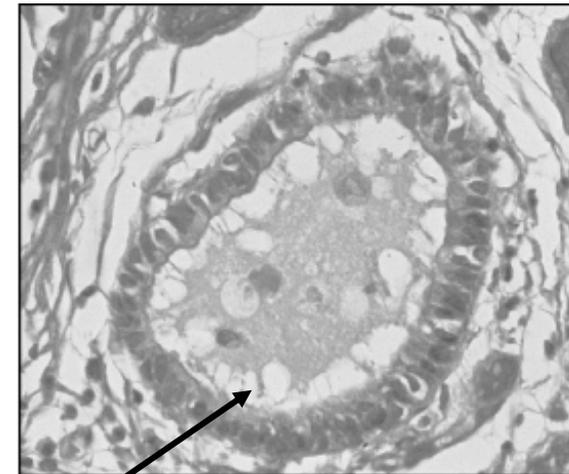
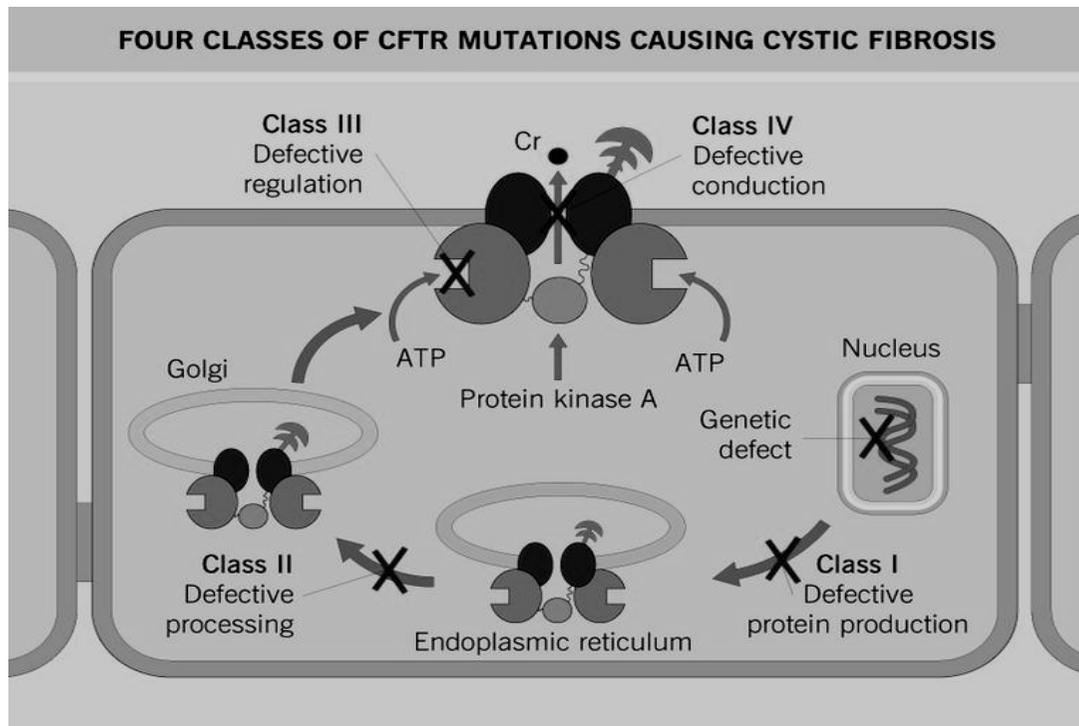


*Infectious Diseases - Cohen and Powderly - 2004.*

# Infections pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose

## Définition de la mucoviscidose:

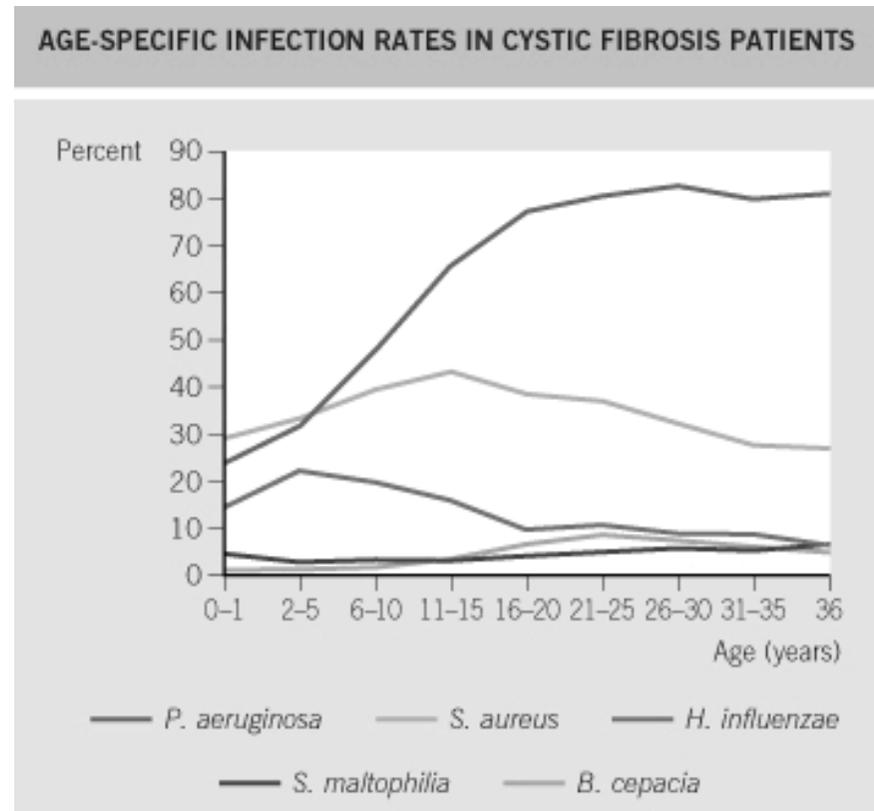
maladie génétique caractérisée par une mutation du gène CFTR (canal Cl<sup>-</sup>)



→ 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 ?

<b>AB</b>	<b>Classe, voie d'administration</b>
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*

# 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

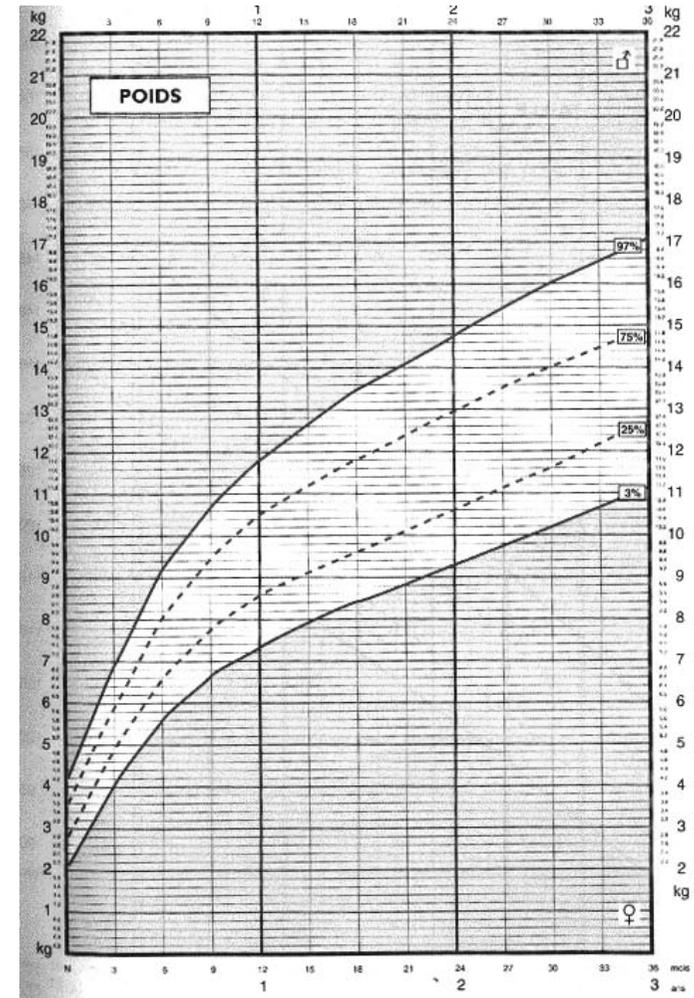
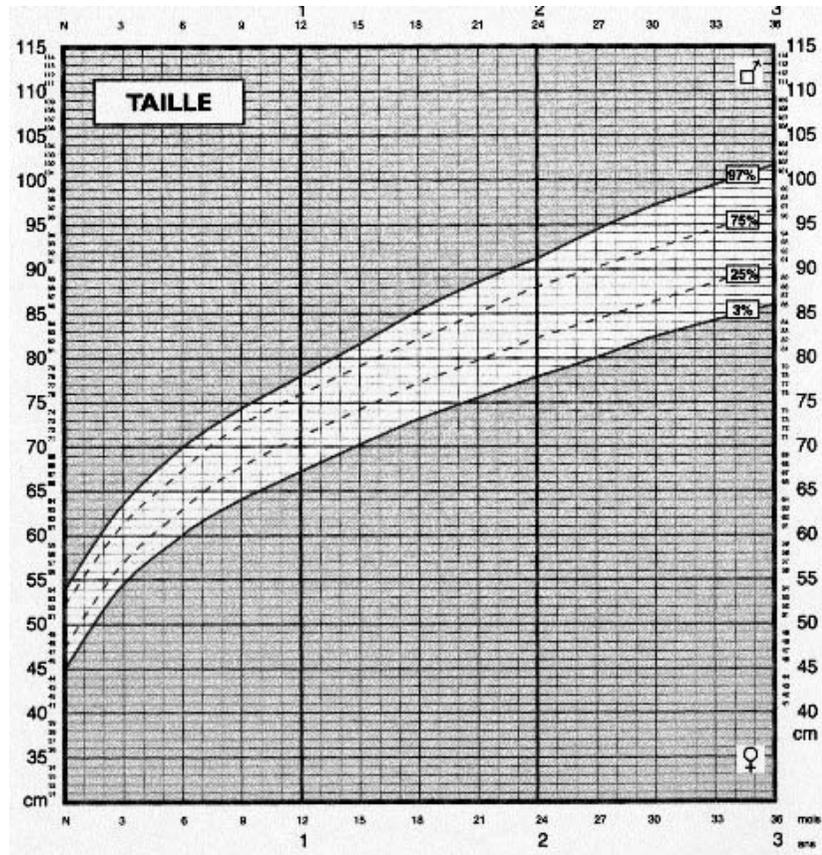


## Demandez conseil à votre pharmacien....

- 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

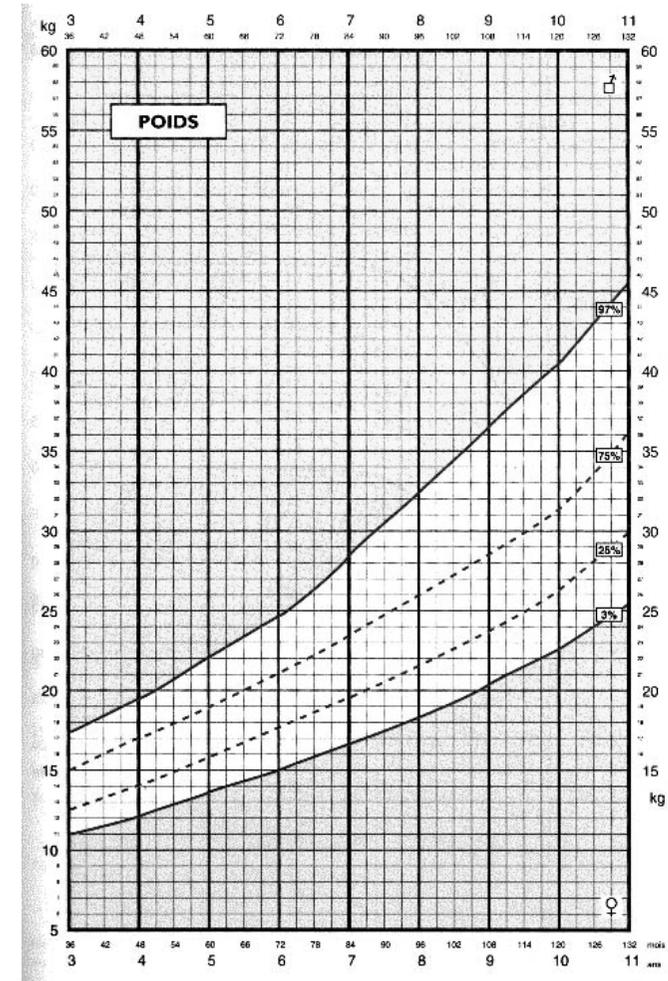
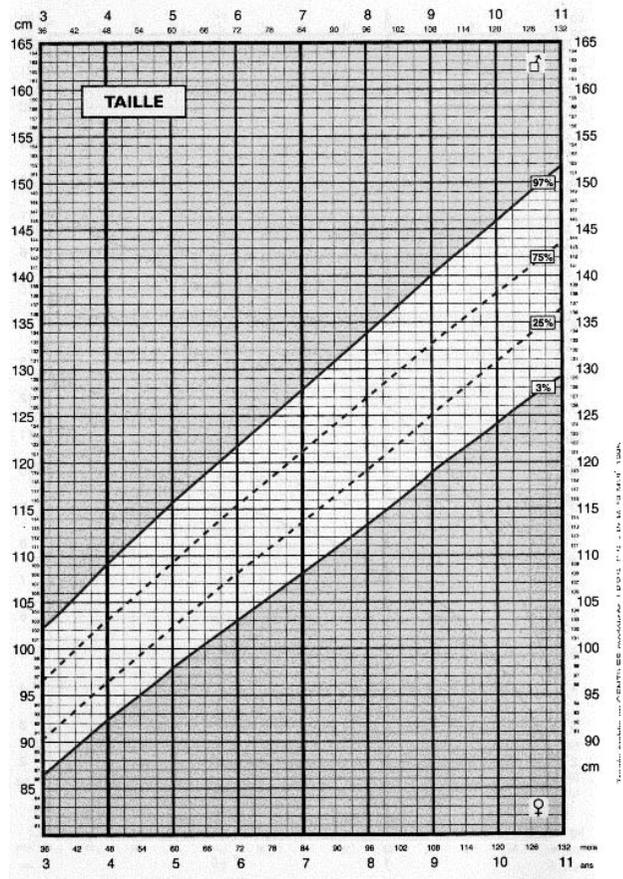
## Dosages pédiatriques - 0-3 ans



<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>