

PHARMACOTHERAPIE DES INFECTIONS BACTERIENNES

Enseignant : F. Van Bambeke

FARM2129 – année 2007-2008

17/02/2008

09: infections respiratoires

1

INFECTIONS RESPIRATOIRES

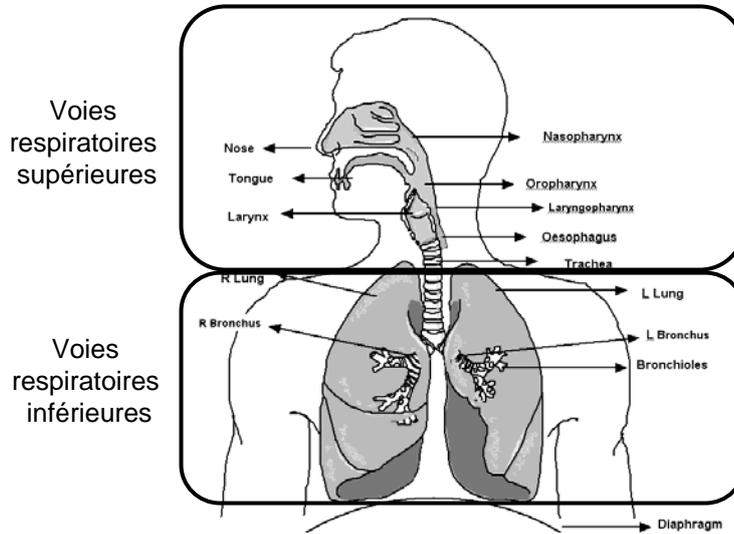


17/02/2008

09: infections respiratoires

2

Anatomie des voies respiratoires

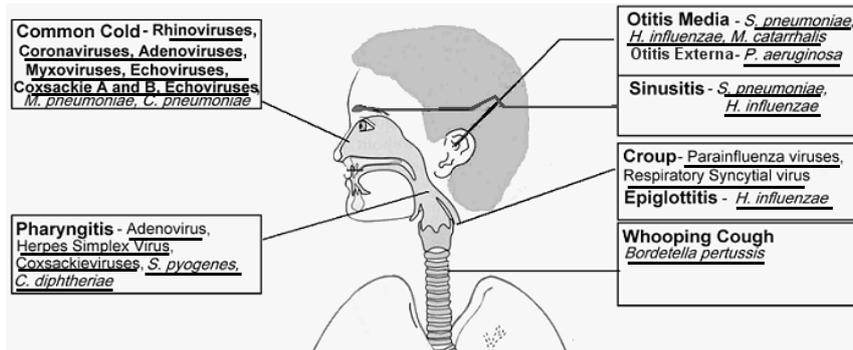


17/02/2008

09: infections respiratoires

3

Infections des voies hautes



souvent virales ...parfois bactériennes

17/02/2008

09: infections respiratoires

4

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

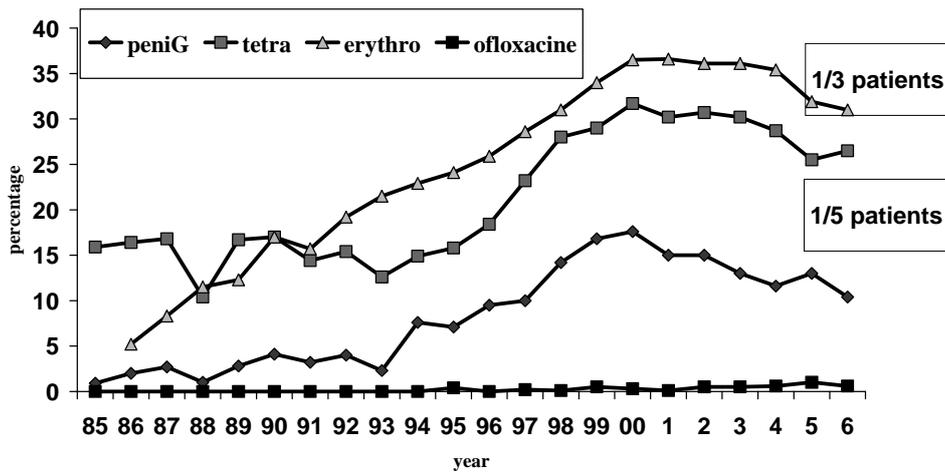
20-50 % des prescriptions antibiotiques
pour les infections respiratoires ???

17/02/2008

09: infections respiratoires

5

Résistance chez *S. pneumoniae*



Données du centre de référence de la KUL

17/02/2008

09: infections respiratoires

6

L'otite externe

définition

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

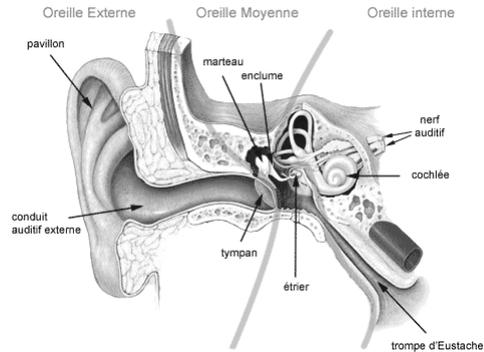
agents responsables

Staphylococcus aureus
(*Pseudomonas*)

Traitement

En principe pas d'antibiotique;

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

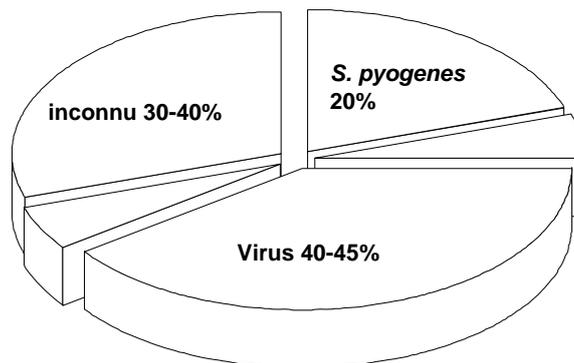


17/02/2008

09: infections respiratoires

7

La pharyngite: agents responsables



17/02/2008

09: infections respiratoires

8

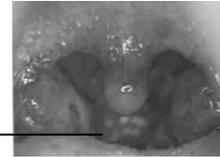
La pharyngite: signes cliniques

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 * Ces critères ne devraient pas être utilisés chez des patients de moins de 15 ans ou lors d'une épidémie de pharyngites à streptocoques	0	2-3
	1	3-7
	2	8-16
	3	19-34
	4	41-61 (seulement!)

www.antiinfectieux.org

17/02/2008

09: infections respiratoires

9

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

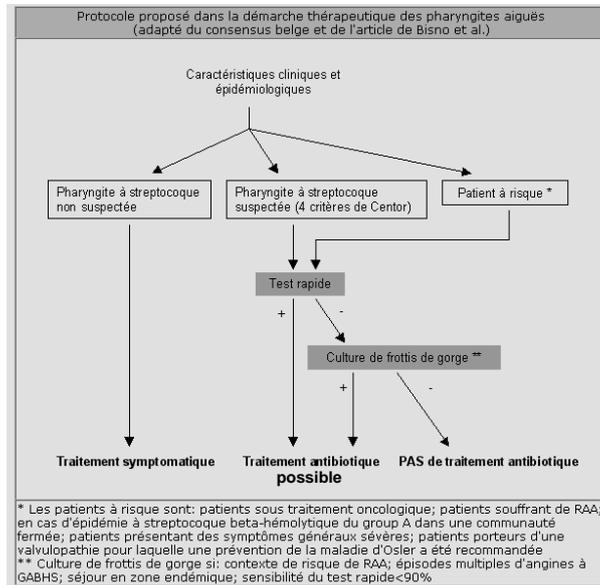
(16 atomes actifs sur *S. pyogenes* résistant par efflux)

17/02/2008

09: infections respiratoires

10

La pharyngite: algorithme de traitement



www.antiinfectieux.org

17/02/2008

09: infections respiratoires

11

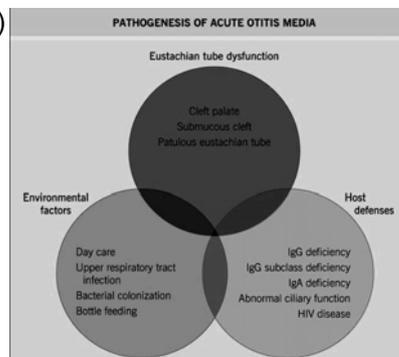
L'otite moyenne aiguë

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.

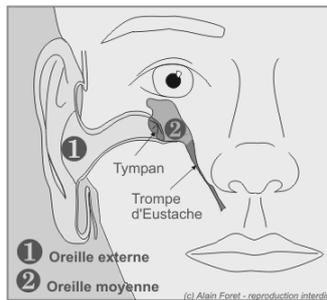
17/02/2008

09: infections respiratoires

12

L'otite moyenne aiguë: physiopathologie

- oreille moyenne : cavité d'air entre
 - tympan
 - nasopharynx (trompe d'Eustache)
 - flore du nasopharynx
- trompe d'Eustache \Rightarrow
 - régulation de la pression
 - drainage des sécrétions OM \rightarrow nasopharynx
 - protection \leftrightarrow sécrétions de l'oropharynx



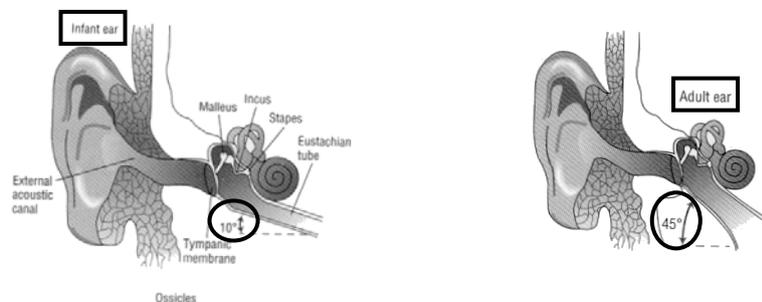
17/02/2008

09: infections respiratoires

13

L'otite moyenne aiguë: physiopathologie

- différences adulte \leftrightarrow enfant
 - angulation de la trompe d'Eustache
 - \rightarrow drainage insuffisant
 - muscle maintenant la trompe d'Eustache ouverte moins efficace



Di Piro, 1999, the pharmacological basis of therapeutics

17/02/2008

09: infections respiratoires

14

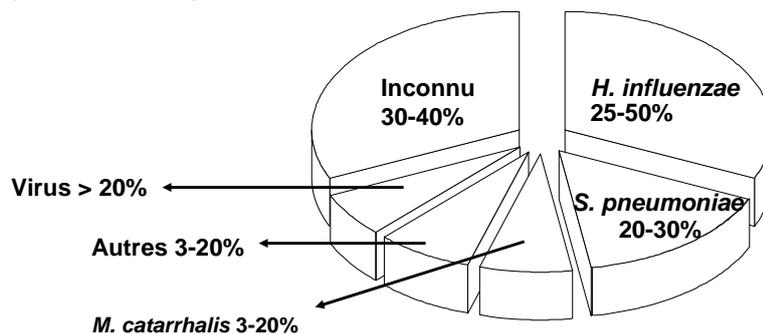
L'otite moyenne aiguë: agents responsables

virus: 30 %

pathogènes respiratoires

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

pathogènes entériques :
Mycoplasma, *Chlamydia*



17/02/2008

09: infections respiratoires

15

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

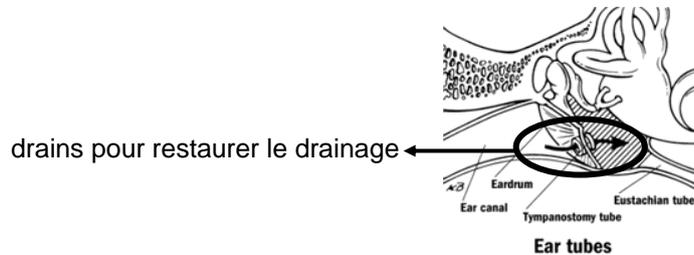
perte d'acuité auditive
 écoulement persistant
 rare : mastoïdite, méningite, abcès cérébral

17/02/2008

09: infections respiratoires

www.antiinfectieux.org

L'otite moyenne aiguë: approche non pharmacologique



17/02/2008

09: infections respiratoires

17

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)

17/02/2008

09: infections respiratoires

18

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)

17/02/2008

09: infections respiratoires

19

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 précédant l'OMA)
2e choix	Cefuroxime axétil	- 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 (lien)

www.antiinfectieux.org

17/02/2008

09: infections respiratoires

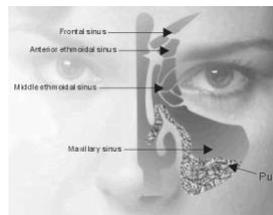
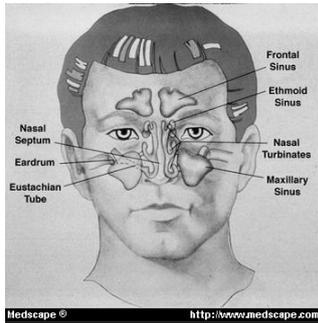
20

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)



17/02/2008

09: infections respiratoires

21

La sinusite aiguë: agents responsables

virus 15 %

pathogènes respiratoires:

S. pneumoniae

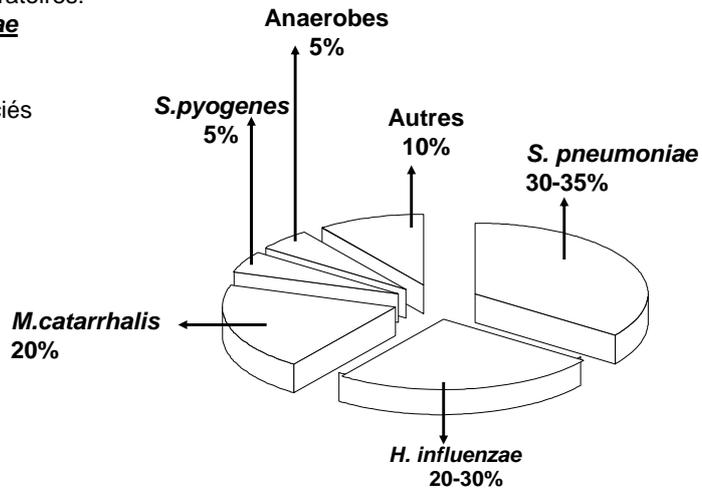
H. influenzae

M. catarrhalis

anaérobies associés

(*S. aureus*)

(*S. pyogenes*)



17/02/2008

09: infections respiratoires

22

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:	
<ul style="list-style-type: none"> - 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 	
www.antiinfectieux.org	
17/02/2008	09: infections respiratoires
	23

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

www.antiinfectieux.org

17/02/2008

09: infections respiratoires

25

La bronchite

définition:

inflammation des membranes muqueuses recouvrant les bronches

- aiguë: enfant - adulte
- chronique: adulte (cigarette et autres polluants !)

agents responsables:

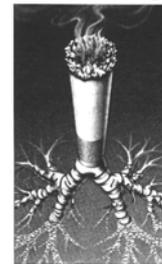
Br. aiguë : **virus**

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



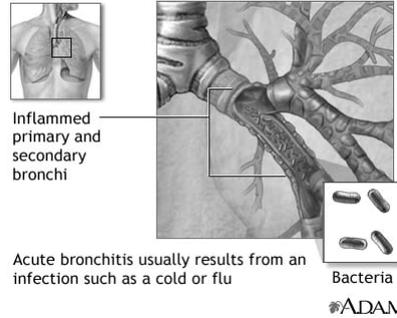
17/02/2008

09: infections respiratoires

26

La bronchite aiguë : physiopathologie

pathogènes respiratoires
 → dommage de l'épithélium
 → libération de cytokines
 → inflammation
 → sécrétions
 → réduction de la motilité

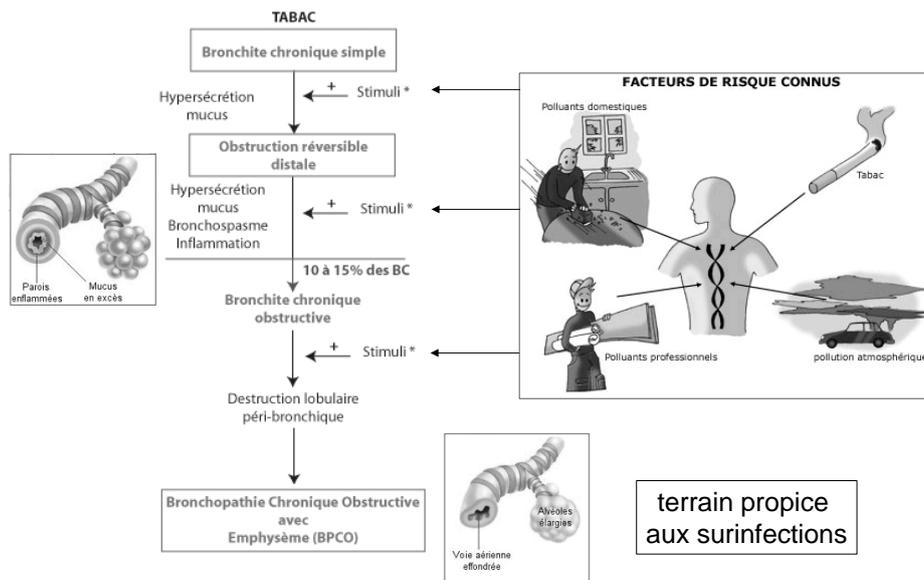


17/02/2008

09: infections respiratoires

27

La bronchite chronique : physiopathologie

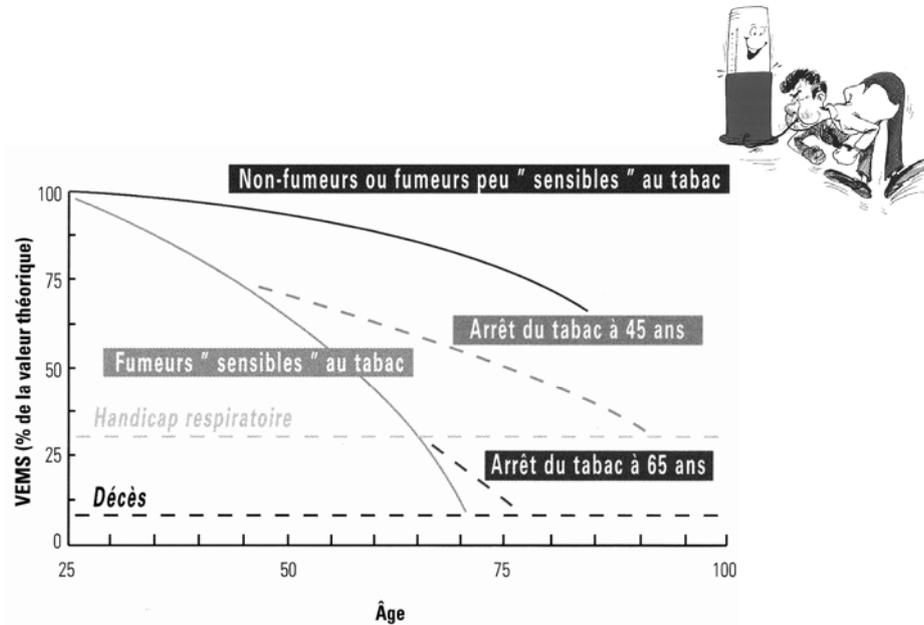


17/02/2008

09: infections respiratoires

28

La bronchite chronique : tabac et fonction respiratoire



17/02/2008

09: infections respiratoires

29

La bronchite : symptômes

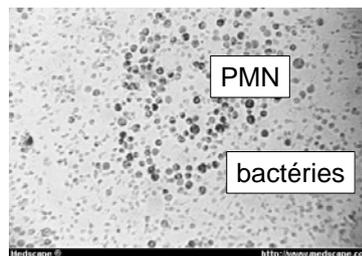


Bronchite aiguë:

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

Bronchite chronique:

- toux chronique
- difficultés de respiration, sifflements
- sputum



17/02/2008

09: infections respiratoires

30

La bronchite aiguë: traitement

Traitement symptomatique !

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

- Antitussifs

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

17/02/2008

09: infections respiratoires

31

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

17/02/2008

09: infections respiratoires

32

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 amoxi/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)

17/02/2008

09: infections respiratoires

33

La pneumonie communautaire

définition

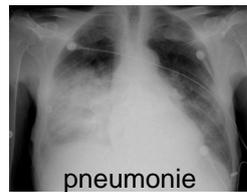
infection pulmonaire contractée en dehors de l'hôpital

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)

17/02/2008

09: infections respiratoires

www.antiinfectieux.org

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*

17/02/2008

09: infections respiratoires

35

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

17/02/2008

09: infections respiratoires

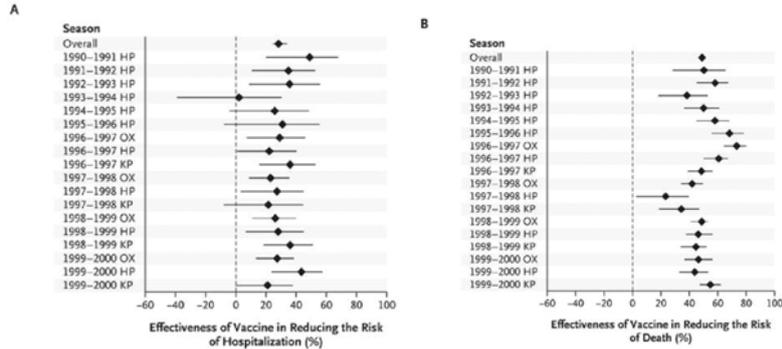
36

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

17/02/2008

09: infections respiratoires

37

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)	

17/02/2008

09: infections respiratoires

38

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

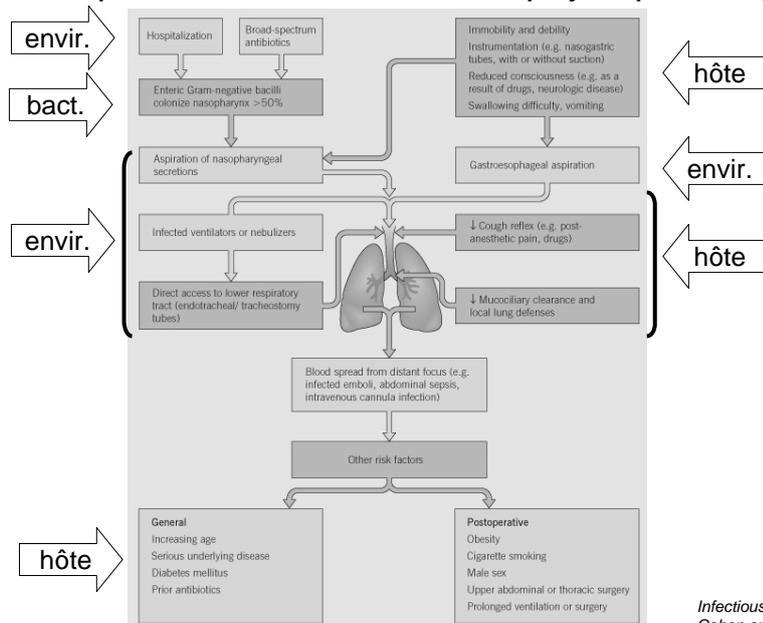
traitement cephalo III
 piperacilline / tazobactam
 ticarcilline/clav } + aminoglycoside

17/02/2008

09: infections respiratoires

39

La pneumonie nosocomiale: physiopathologie



Infectious Diseases -
Cohen and Powderly - 2004.

17/02/2008

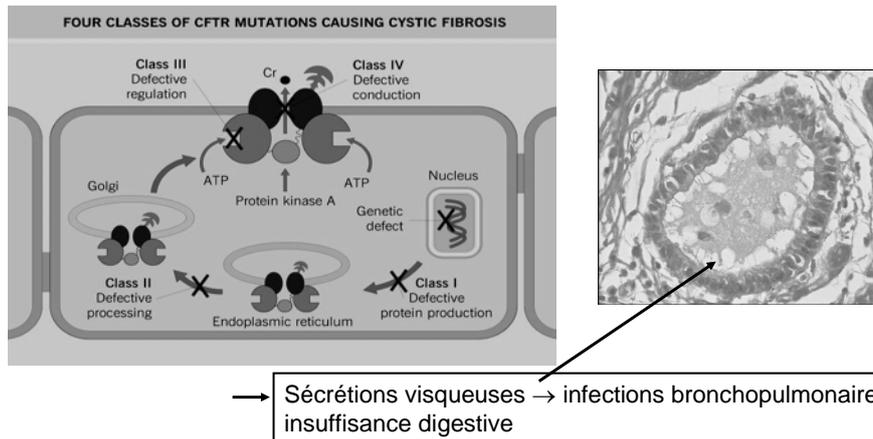
09: infections respiratoires

40

Infections pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose

Définition de la mucoviscidose:

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



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

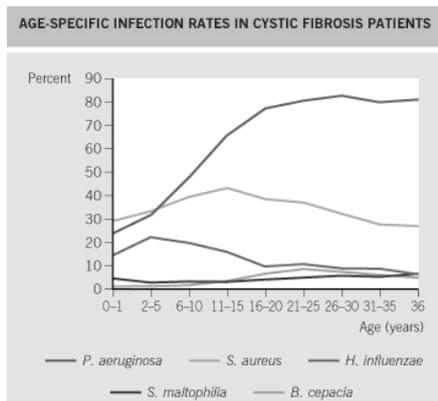
17/02/2008

09: infections respiratoires

41

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.

17/02/2008

09: infections respiratoires

42

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

17/02/2008

09: infections respiratoires

43



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



A. Malfroot



17/02/2008

09: infections respiratoires

44

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



17/02/2008

09: infections respiratoires

47



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

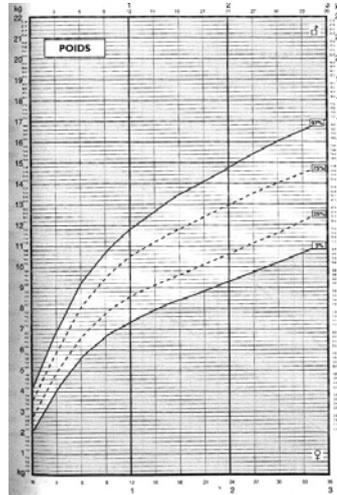
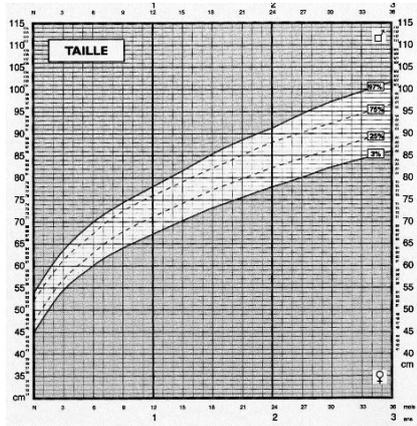
17/02/2008

09: infections respiratoires

48

Dosages pédiatriques

Dosages pédiatriques - 0-3 ans



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

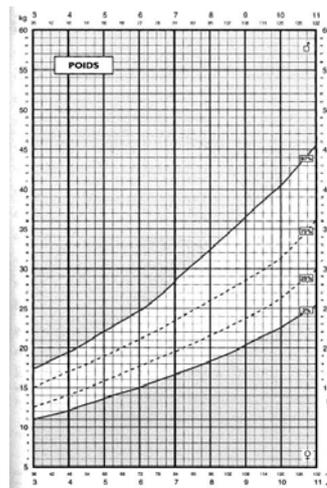
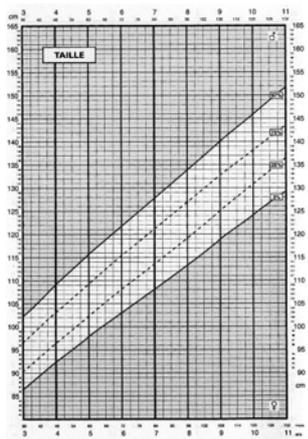
17/02/2008

09: infections respiratoires

49

Dosages pédiatriques

Dosages pédiatriques – 3-11 ans



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

17/02/2008

09: infections respiratoires

50