

Recommandations thérapeutiques : usage approprié des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires supérieures (nez, gorge, oreille) et des voies respiratoires inférieures

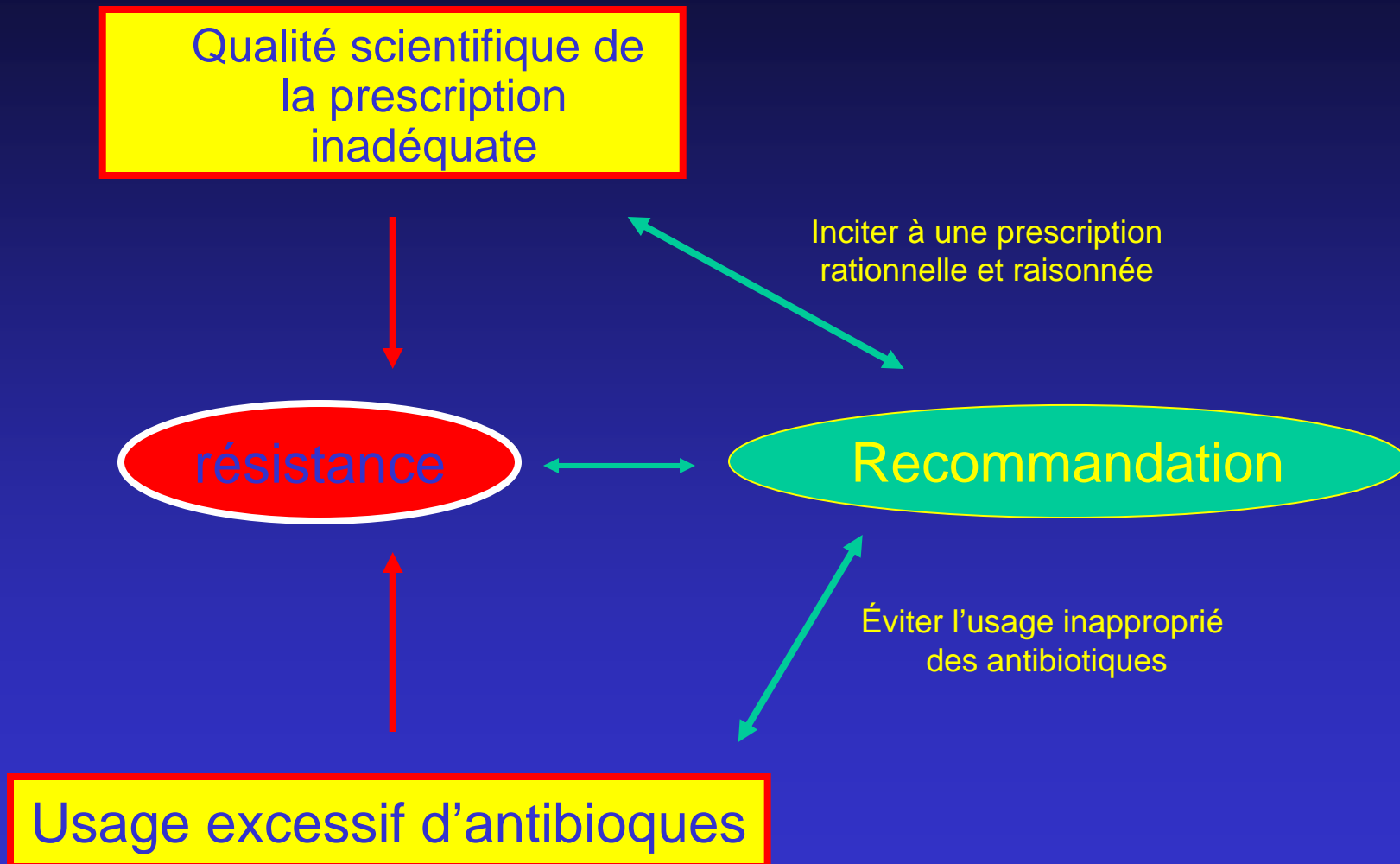
- Pharyngite
- Otite
- Sinusite
- Bronchite
- Pneumonie communautaire



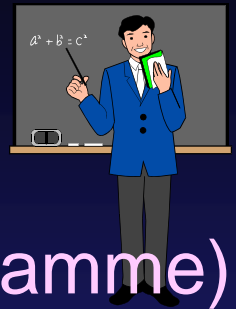
Importance clinique

- Prévalence élevée en pratique ambulatoire
- Proportion excessive des prescriptions d'antibiotiques
- Demande exagérée des patients pour un traitement antibiotique dans ces indications
- Qualité des soins
- Résistance croissante des germes en cause

Pourquoi des recommandations ?



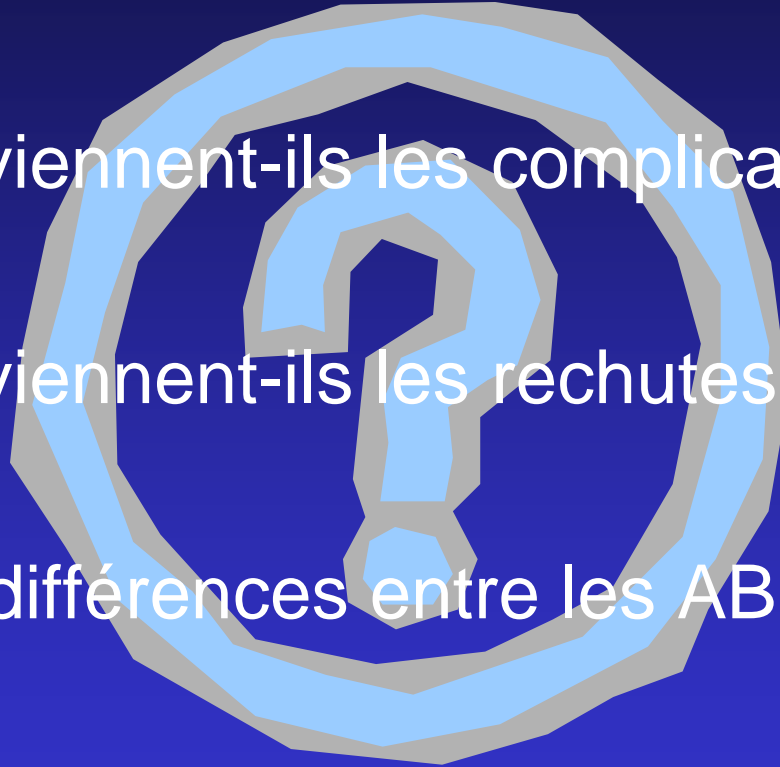
Importance clinique



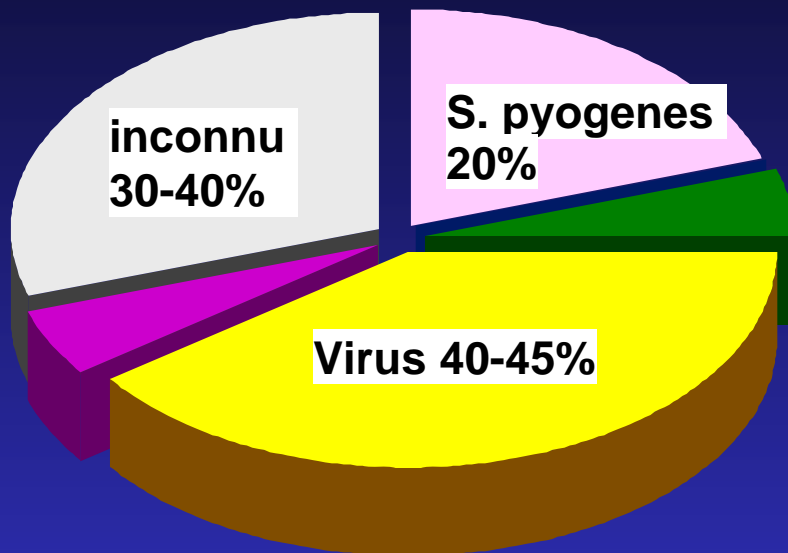
- Agent causal souvent inconnu (pas d'antibiogramme)
 - Traitement empirique généralement de mise
 - Choix thérapeutique effectué sur base des pathogènes les plus probables en fonction du tableau clinique
 - Prise en compte du profil de résistance dans la région (voir section 4A)
- Durée adéquate du traitement?
- Quand utiliser ou ne pas utiliser d'antibiotique?
 - Suivre un arbre décisionnel progressif

Interrogations

- Les AB ont-ils un effet sur l'évolution clinique ?
- Les AB préviennent-ils les complications ?
- Les AB préviennent-ils les rechutes ?
- Y a-t-il des différences entre les AB ?
- Quelle est la durée optimale du traitement par AB ?



Pharyngite



diagnostic :

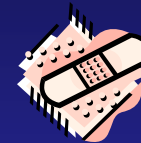
test antigénique rapide *;
culture (+ fiable, mais + lent)

* malheureusement non remboursé !

!! Résilience spontanée fréquente

⇒ Traitement symptomatique

- analgésiques
- antipyrétiques

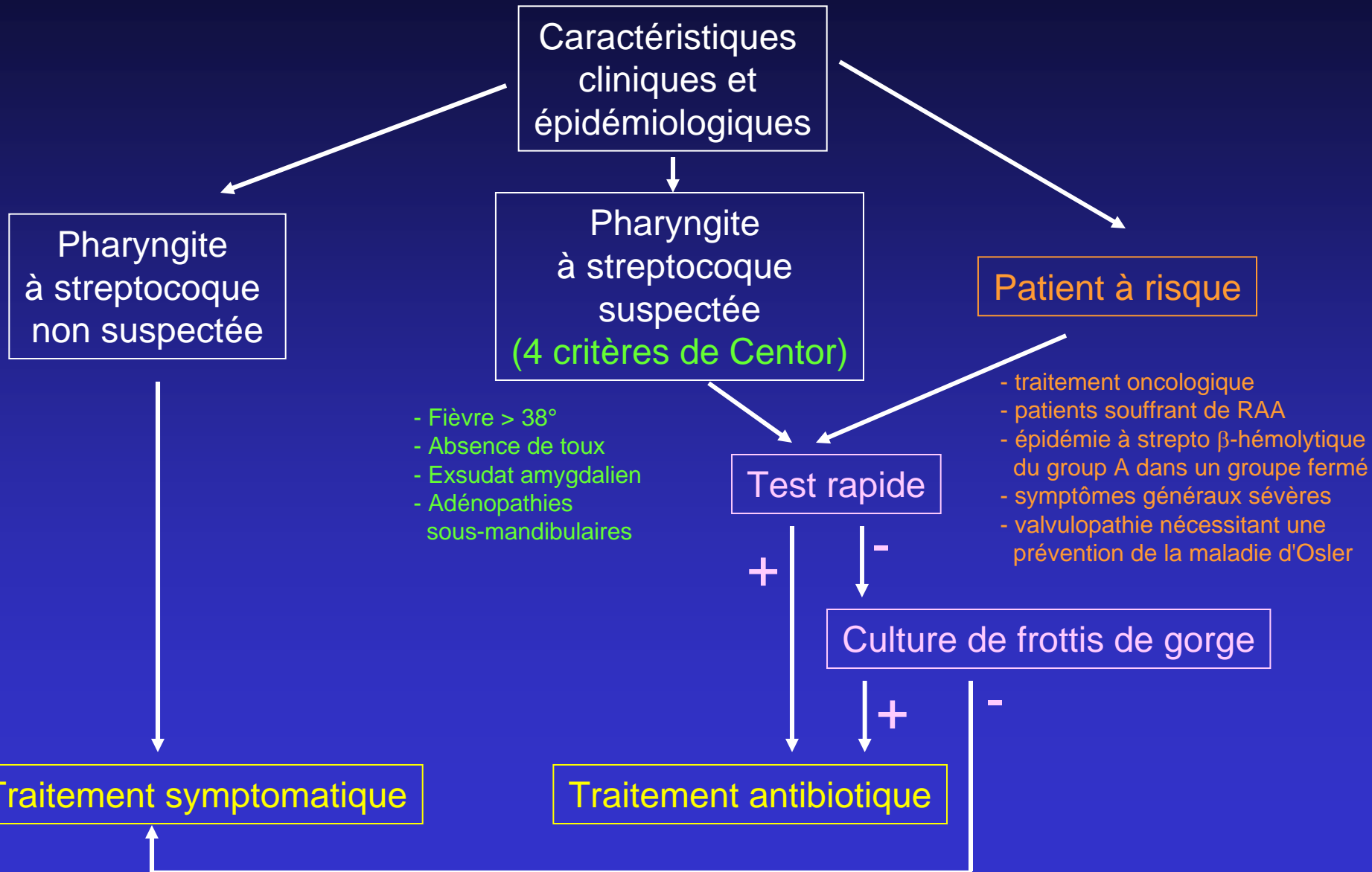


⇒ traitement antibiotique pour prévenir les complications

(devenues rares: complications infectieuses, RAA, GNA ...)

- pénicilline V (pénicilline orale) / clométocilline
- alternative : macrolides (kétolides actif si *S. pyogenes* résistant par efflux, plus actif si résistance par mutation ribosomale; macrolides à 16 atomes actifs sur *S. pyogenes* résistant par efflux)

Pharyngite: algorithme de traitement





www.gezondheid.be

otite moyenne

Otite moyenne aiguë (OMA)

- Infection aiguë de la muqueuse des cavités de l'oreille moyenne
- Secondaire à une infection par un **microorganisme pathogène**
- Signes rapides d'infections dans l'OM
- Signes cliniques généraux d'infection
- Otoscopie: les tympons montrent des signes d'inflammation

Otite moyenne séreuse (OMS)

- Présence de liquide non purulent dans l'OM
- Absence de signes cliniques d'infection sévère; souvent asymptomatique
- Otoscopie: tymans rétractés, mats, incolores, de mobilité réduite

Diagnostic de l'OMA

- OMA surdiagnostiquée !!!

[(Am. Fam. Physician, 2000)]

→ Diagnostic sur base de:

- **Symptômes :**

- Douleur pulsatile, de survenue rapide, nocturne
- Douleur à la traction
- fièvre (>38,5°C)
- Écoulement purulent
- Souvent précédé par une infection des voies respiratoires supérieures
- Agitation

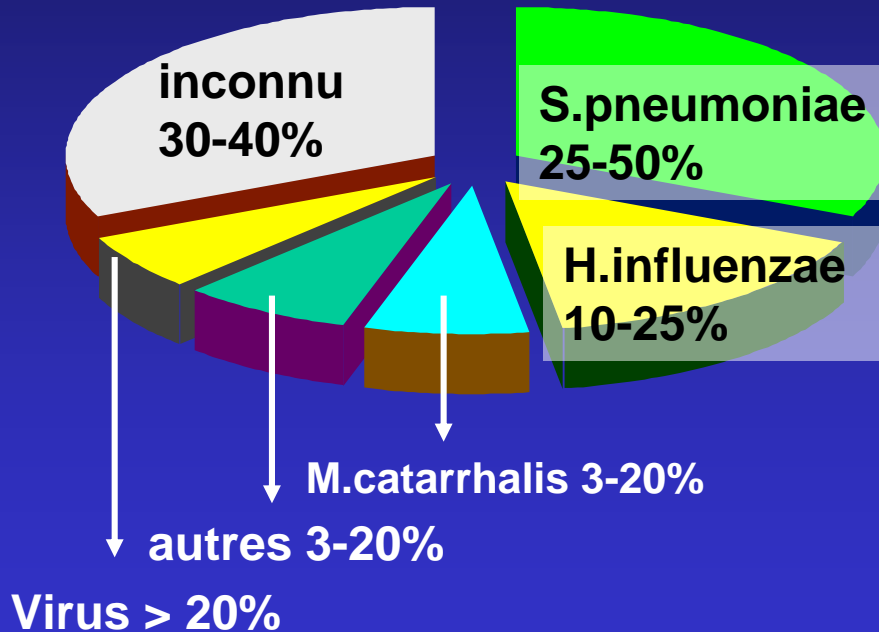
- **Otoscopie:**

- Tympan performé, présence de pus dans le conduit auditif externe
- Présence de pus lors de la paracentèse du tympan (ponction trans-tympanique)



Etiologie

- virale
- bactérienne:



!! Résilience spontanée fréquente:

- Réduction de la fièvre et de la douleur endéans les 48 h
- Généralement, 80-85% des cas
- En cas d'infection bactérienne:
 - Pneumocoque: 20% guérison spontanée
 - Haemophilus: 50% guérison spontanée
 - Moraxella: 80% guérison spontanée

➔ Traitement symptomatique:

- analgésiques
- antipyrétiques



Rcommandations thérapeutiques

usage des antibiotiques dans
l'otite moyenne aiguë
chez les patients immunocompétents



Enfants < 3 ans

OMA fréquentes
récidives fréquentes

- Enfants < 6 mois



- Instauration immédiate d'un traitement antibiotique
- Suivi régulier de l'évolution clinique

- Enfants > 6 mois



- Ne pas débiter l'antibiotique immédiatement (résiliences spontanées ...)
- En cas de détérioration clinique après 48 h, instaurer une antibiothérapie orale de 5 jours
- SAUF 10 jours d'antibiothérapie en cas de :
 - Enfant < 2 ans
 - Otite perforée
 - Récidive

Enfants plus âgés et adultes



OMA
très rare !



- Manque d'études cliniques
- Par analogie avec les recommandations faites pour les enfants de plus de 6 mois, il n'est pas conseillé de commencer le traitement antibiotique immédiatement.
- Chez les adultes, un antibiotique est rarement nécessaire

Choix de l'antibiotique, de la dose et du schéma d'administration



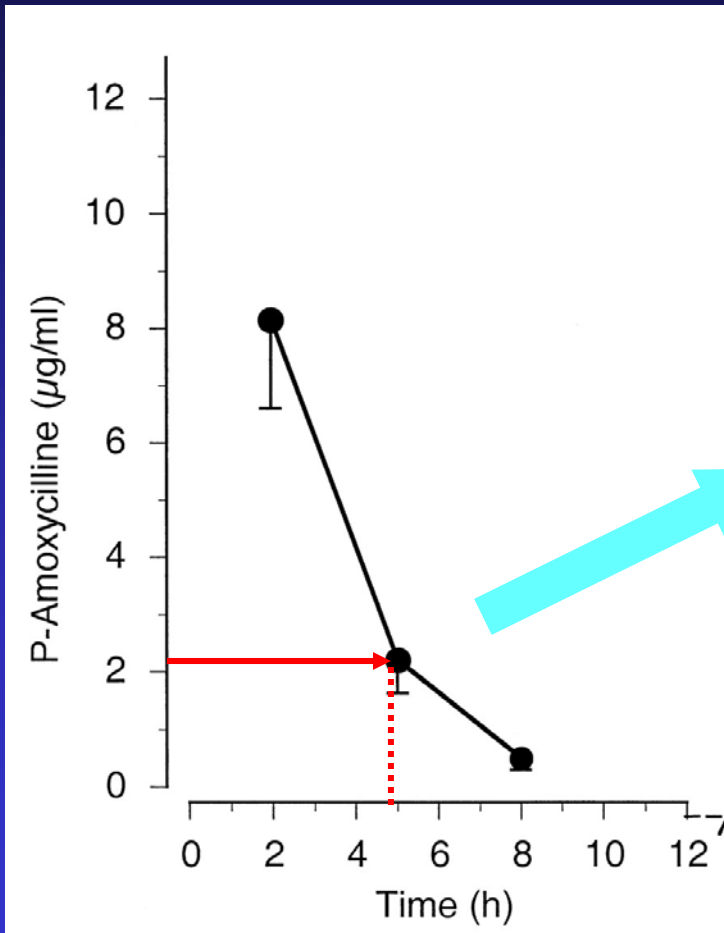
PK-PD au service du patient

Premier choix

- Amoxicilline 50 mg/kg/jour, en 3 administrations, pendant 5 à 7 jours
- SAUF 80 mg/kg/jour, si risque de pneumocoque résistant à la pénicilline chez des enfants
 - en collectivités (crèches)
 - < 2 ans
 - qui ont reçu des antibiotiques dans les 3 mois précédant l'infection actuelle.

Pourquoi des doses aussi élevées ?

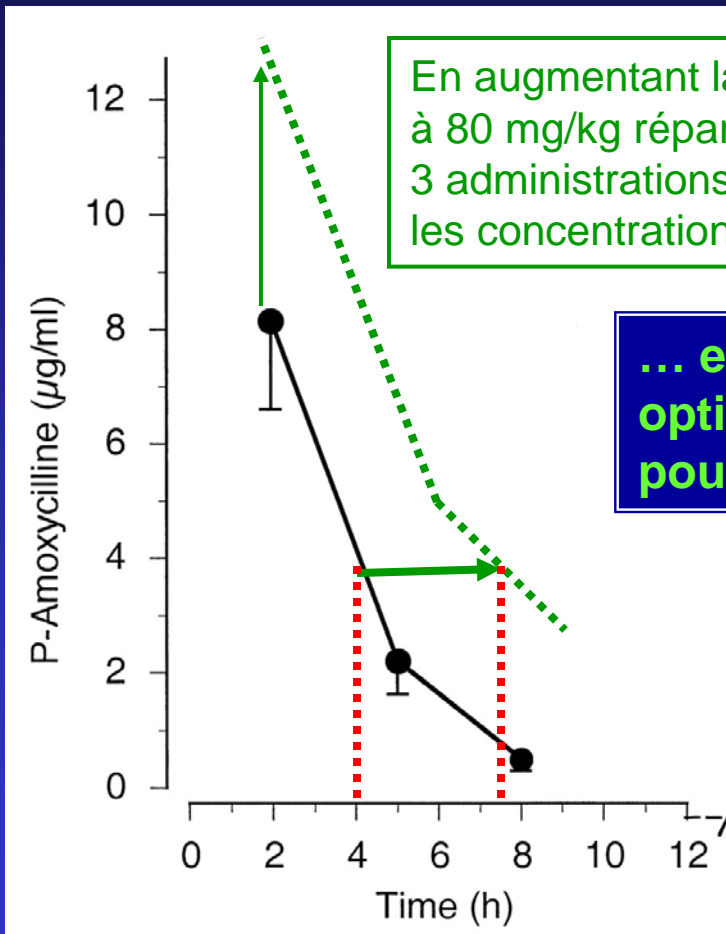
Pharmacocinétique de l'amoxicilline chez des enfants ayant reçu 45 mg/kg répartis en 3 administrations



Avec cette dose, couverture optimale ($T > \text{CMI} = 60\%$) pour $\text{CMI} < 2 \text{ mg/L}$

Inclut donc aussi les
S. pneumoniae
dits « I »

Pourquoi des doses aussi élevées ?



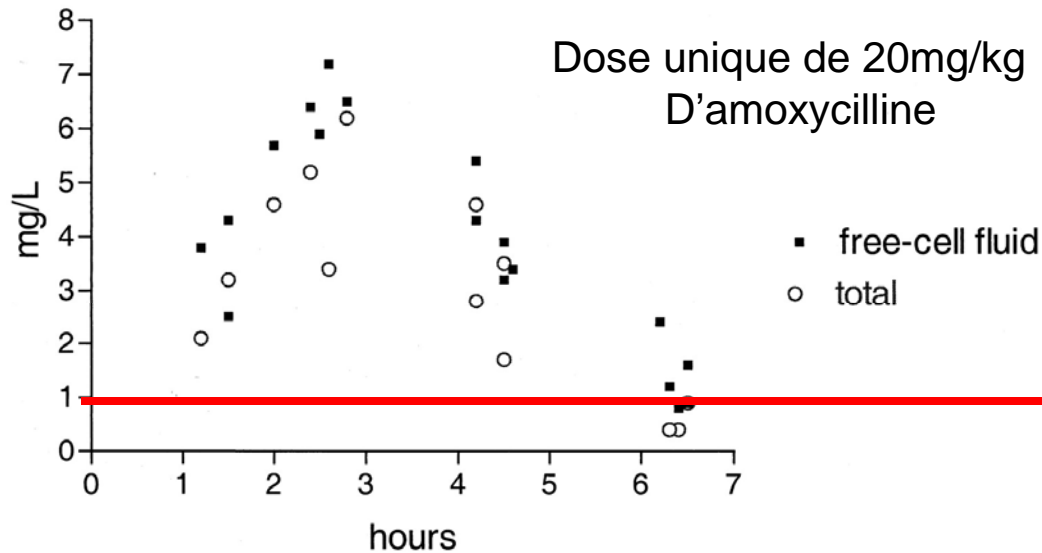
En augmentant la dose à 80 mg/kg répartis en 3 administrations, on double les concentrations ...

... et donc, on assure une couverture optimale ($T > CMI = 60\%$) pour des CMI allant jusque 4 mg/L

Limite des *S. pneumoniae* dits "R" (résistants)

Pourquoi des doses aussi élevées ?

...et une meilleure pénétration de l'antibiotique dans le liquide de l'oreille moyenne



Une dose journalière de 80 mg/kg (en 3 ou 4 administrations) permet d'atteindre une concentration dans le liquide de l'oreille moyenne $> \text{MIC} = 1 \text{ mg/L}$ pendant 24 h.

Deuxième choix

- Cefuroxime axetil: 30 mg/kg/jour en 2 administrations, pendant 5 à 7 jours
- SAUF 50 mg/kg/jour chez les enfants présentant un risque accru d'infection par pneumocoque résistant à la pénicilline (voir précédemment)

OU

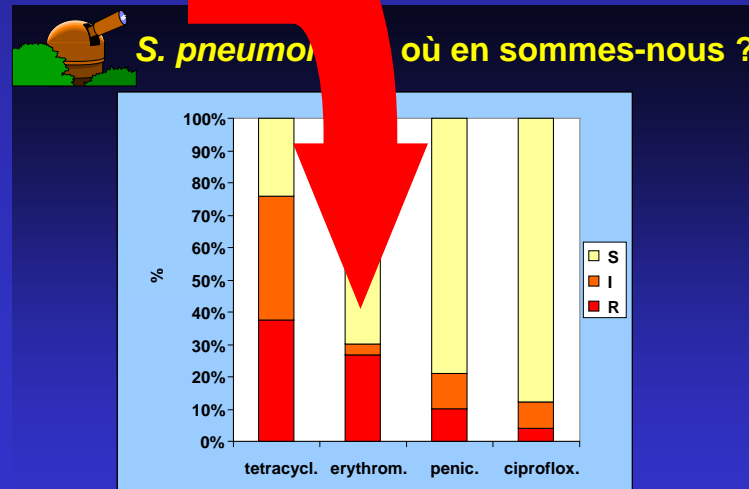
- Amoxicilline - ac. clavulanique 30-40 mg/kg/jour en 3 administrations
(pas de raison pour utiliser d'emblée cette association - Seulement 16% des OMA impliquent des souches productrices de beta-lactamases)
- SAUF si risque accru de pneumocoque résistant à la pénicilline; ajouter 40 mg/kg/jour d'amoxicilline

En cas d'allergie à la pénicilline

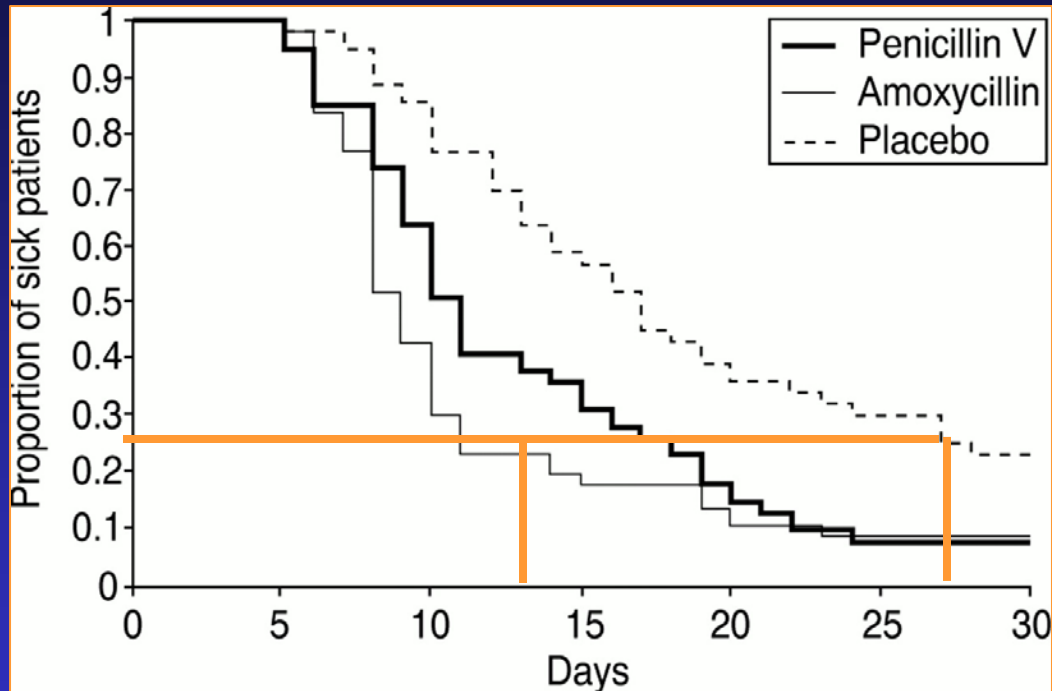
- En théorie, les macrolides devraient être l'alternative de choix
 - Clarithromycine 15 mg/kg/jour en 2 administrations
 - Azithromycine 10 mg/kg/jour en 1 administration



- **MAIS résistance !!!**



Sinusite aiguë

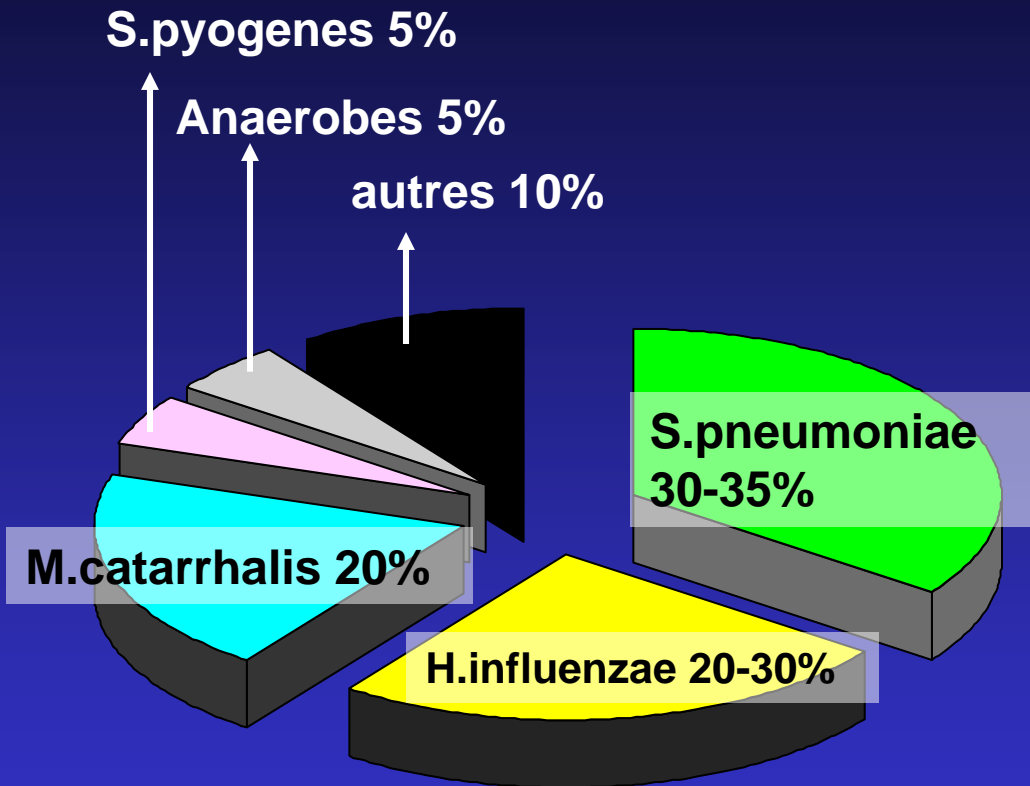


!! Grande résilience spontanée...

Mais un traitement antibiotique ne permet que d'accélérer légèrement le processus de guérison

Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen U. Randomised, double-blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxicillin in treatment of acute sinus infections in adults. BMJ. 1996; 313: 325-329

Sinusite aiguë



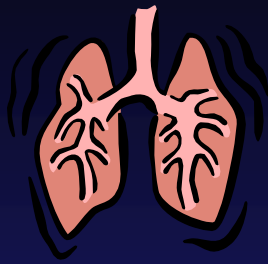
!! Grande résilience spontanée...



- premier choix:
 - amoxicilline (+ inhibiteur de β -lactamase)
 - cephalo II (céfuroxime axétil)
- alternatives:
 - cotrimoxazole
 - macrolide

Mais

- durée du traitement: 5 jours max.
- attention aux sensibilités !!



Bronchite aiguë

- le plus souvent virale
- rarement :
 - *Mycoplasma pneumoniae* *
 - *Chlamydia pneumoniae* *
 - *Bordetella pertussis*

- Traitement de la Br. aiguë :
avant tout symptomatique !
 - Analgésique-antipyrétique (aspirine -ibuprofen)
 - Antitussifs
- Si persistance des signes > 6 jours : antibiotique
 - amoxicilline
 - macrolide *



Exacerbations de Bronchite chronique

- souvent virale
- mais aussi, ou en plus:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Chlamydia* - *Mycoplasma*
 - *Pseudomonas* (situations sévères, bronchiectasies, ...)

- Traitement de la Br. chronique (1)

- ➔ **symptomatique !**

- Bronchodilatateurs:
 - agonistes β_2
 - anticholinergiques
 - théophylline
- Antiinflammatoires
 - corticostéroïdes
- Fluidifiants des sécrétions
 - N-acétyl-cystéine (mais ??)



Exacerbations de Bronchite chronique

- souvent virale
- mais aussi, ou en plus:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Chlamydia* - *Mycoplasma*
 - *Pseudomonas* (situations sévères, bronchiectasies, ...)

- Traitement de la Br. chronique (2)
- ⇒ si surinfection: R_x antibiotique
- premier choix:
 - β-lactame active contre les producteurs de β-lactamase (amoxy / (clav) ou céphalo II)
 - macrolide (mais risque élevé de résistance chez *S. pneumoniae* et activité mauvaise sur *H.influenzae*...)
- si sputum purulent et abondant : obtenir une culture et
 - Si *Haemophilus*, *Moraxella*, *S. pneumoniae* :
 - amoxi / clav; FQ (levo ... MAIS ...)
 - éventuellement Azithromycine, Ceftriaxone, tétracyclines



Exacerbations de Bronchite chronique

- souvent virale
- mais aussi, ou en plus:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Chlamydia* - *Mycoplasma*
 - *Pseudomonas* (situations sévères, bronchiectasies, ...)

- Traitement de la Br. chronique (3)
 - si comorbidité
 - *Klebsiella*, *Pseudom.*, Gram (-)
 - FQ (**ciproflox. MAIS dose !!**)
 - éventuel. ceph III, amoxy/clav
 - si comorbidité et sputum purulent
 - *Klebsiella*, *Pseudomonas*, Gram(-)
 - FQ (**ciproflox. MAIS dose !!**)
 - sur base d'antibiogramme:
cephalo III, carbapenem

Ciprofloxacin : quelle dose pour Pseudomonas ?

Rappelez-vous que la cible est $ASC/CMI = 125$

⇒ Calculez la ASC pour chaque dose et
la CMI maximale que l'on peut atteindre
pour chaque ASC



Ciprofloxacin : quelle dose pour Pseudomonas ?

Rappelez-vous que la cible est $ASC/CMI = 125$

⇒ Calculez la ASC pour chaque dose et
la CMI maximale que l'on peut atteindre
pour chaque ASC

pas de panique

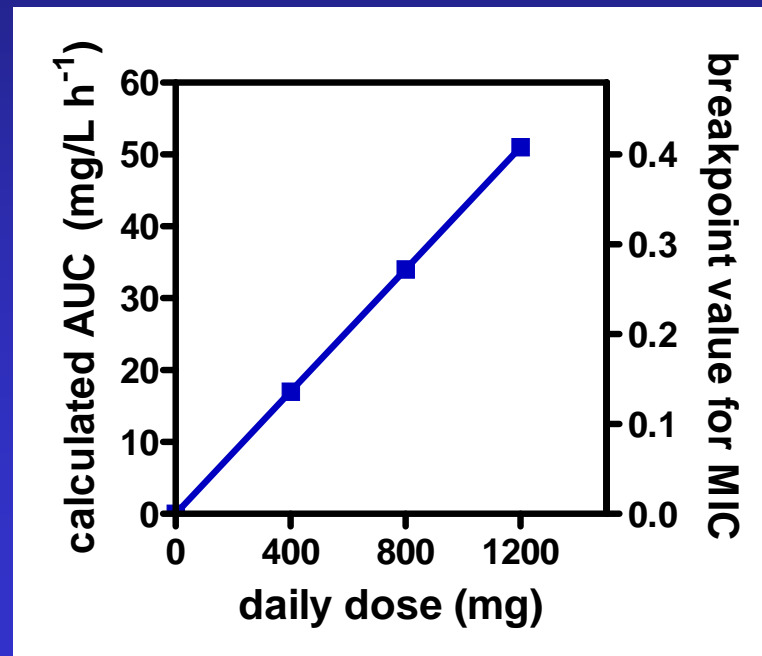


nous l'avons fait pour vous

Ciprofloxacin : quelle dose pour *Pseudomonas* ?

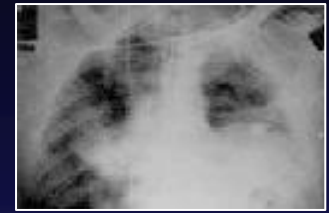
Rappelez-vous que la cible est $ASC/CMI = 125$

⇒ Calculez la ASC pour chaque dose et
la CMI maximale que l'on peut atteindre
pour chaque ASC



2/3 des isolats
belges de
P. aerug.

Pneumonie communautaire



- pneumonie typique

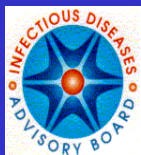
- patient âgé
- expectoration purulente
- température élevée, frissons
- dyspnée
- douleur pleurale

S. pneumoniae
H. influenzae

- pneumonie atypique

- patient jeune
- toux non productive
- température variable
- prodrome grippal et sujet très abattu pour son âge
- symptômes extrathoraciques

Mycoplasma
Chlamydia p.
Legionella p.



Pneumonie communautaire

4 classes de patients

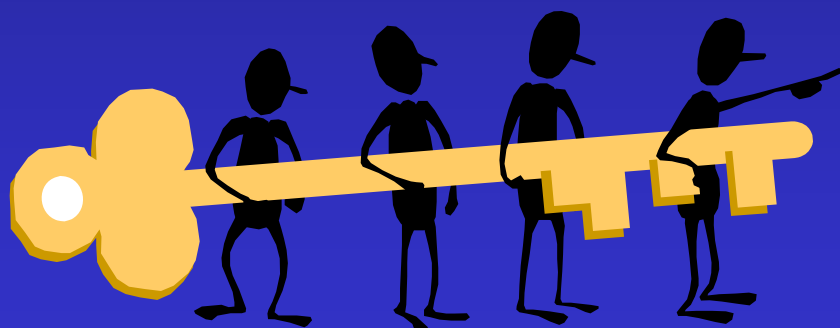
- ambulant de < 60 ans, sans facteur de risque
 - principalement *S. pneumoniae*
(sauf signes cliniques clairs d'atypique)
 - patient ambulant avec co-morbidité ou > 60 ans
 - risque réel de co-contamination par *H. influenzae*
 - nécessitant une hospitalisation
 - hospitalisation aux soins intensifs
(fréquence respiratoire > 30/min; insuff. respir. sévère, anomalies radiologiques profondes, choc
- } Risque de
S. aureus
et/ou
de Gram (-)



Pneumonie communautaire

4 classes de patients ... 4 types de traitements

- Choix de la molécule en fonction du pathogène probable
- Adaptation des doses

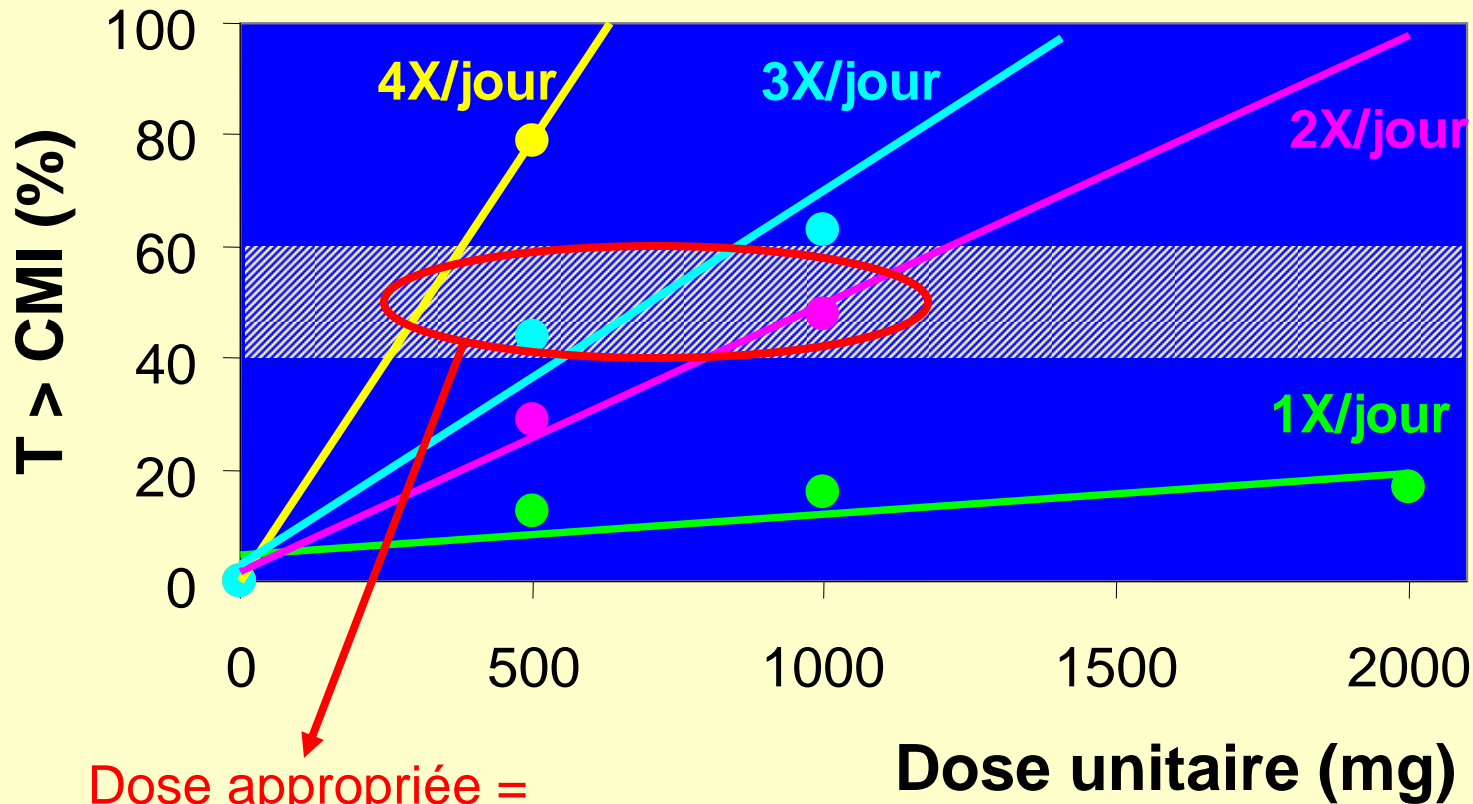


sont les clefs du succès !



Rappelez-vous comment ajuster la dose d'un antibiotique temps-dépendant

Amoxicilline orale (CMI = 1 mg/l)

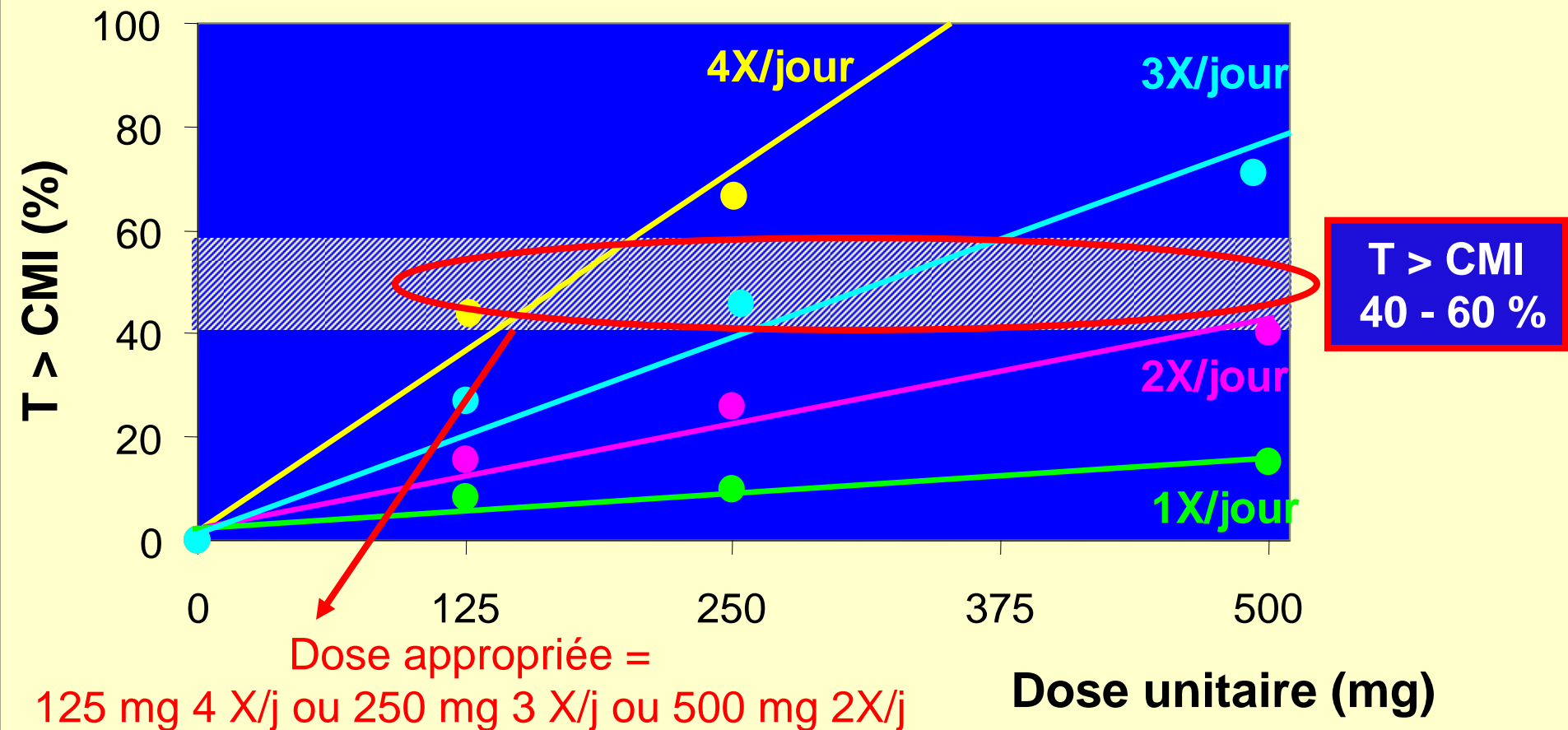


**T > CMI
40 - 60 %**






Dose appropriée =
500 mg 3-4 X/j ou 1000 mg 2 X/j

Rappelez-vous comment ajuster la dose d'un antibiotique temps-dépendant

Cefuroxime oral (CMI = 1 mg/l)



... et d'un antibiotique concentr. - dépendant

antibiotique	Dose totale (mg)	SSC	Point critique PK/PD: CMI pour SSC/CMI =		CMI ₉₀ de <i>S. pneumoniae</i>	
			30	125		
telithromycine	1 X 800	12	0.4	0.1	< 0.12 (Macrolide-S) 0.5 (macrolide-R)	 
levofloxacin	1 X 500	47	2	0.5	1	
	2 X 500	94	4	1	1	
moxifloxacin	1 X 400	48	2	0.5	< 0.125	



Patient ambulant, < 60 yr, pas de co-morbidité

Pneumonie

Atypique

Bactérienne

- Macrolide
 - clarithro
 - azithro
- Doxycycline

- amoxicilline
0.5-1g **TOUTES LES 8 h**
- Cefuroxime-axetil
0.5 g **TOUTES LES 8 h**
- FQ moxi 400 mg 1X/jour
levo 500 mg 2X/jour
si allergie aux β -lactames
médiée par les IgE





Patient ambulant, ≥ 60 ans et/ou comorbidité

- **Premier choix:**
 - amoxi/clav 500/125 mg + amoxi 500 mg
TOUTES LES 8 h
 - amoxi/clav 875/125 mg **TOUTES LES 8h**
OU forme retard 2000/125 mg **TOUTES LES 12h**
- **Alternative:**
 - céfuroxime - axétil 500 mg **TOUTES LES 8 h**
 - FQ anti-pneumococcique (moxi 1 X 400 mg, lévo 2 X 500 mg)
(allergie aux beta-lactames médiée par les IgE)

+/- clarithromycine / azithromycine



Quelle dose d'amoxicilline pour quelle bactérie ?

Formulation (amoxi/ac clav.) T > CMI (%)
pour une CMI
de l'amoxicilline de

1 2 4

875/125 mg 3X/jour

44 40 26

1000/125 mg 3X/jour

> 65 55 41

2000/125 mg retard, 2 X/jour

> 70 60 49

↓ ↓ ↓
S I R

Pour *S. pneumoniae*



Patient hospitalisé

- **si voie intraveineuse nécessaire**
 - diplocoques Gram (+) sur un sputum représentatif :
pénicilline G 2 MIU toutes les 4 h
 - échantillon non interprétable/non disponible :
amoxi/clav 1 g toutes les 6h ou **cefuroxime 1.5 g toutes les 8h**
 - allergie aux beta-lactames médiée par les IgE:
moxi IV 400 mg 1 X / jour ou **levo IV 500 mg 2X / jour**
- **si voie orale possible**
 - **Levo 500 mg 2X / jour** ou **moxi 400 mg 1 X / jour**





Patient hospitalisé

- si échec du traitement aux β -lactames après 3 jours
moxi IV **400 mg 1 X / jour** ou levo IV **500 mg 2X / jour**
ou + clarithromycine / azithromycine IV (atypiques)
- dans tous les cas : passer à la voie orale
dès que possible:
 - afébrile depuis 48 h
 - normalisation des paramètres inflammatoires
 - évolution clinique favorable





Patient hospitalisé aux soins intensifs

amoxi/clav **1g toutes les 6h IV**
ou cefuroxime **1.5 g toutes les 8h IV**
ou cefotaxime **2g toutes les 8 h IV (*)**
ou ceftriaxone **2g toutes les 24 h IV (*)**

+ clarithromycine **500 mg toutes les 12 h IV**
ou fluoroquinolone IV (atypiques)

(*) indiqué en cas :

- de suspicion d'infection du SNC invasive à pneumocoque
- d'hospitalisation récente
- d'administration récente d'antibiotiques à large spectre





Risque de Pseudomonas : bronchiectasies

carbapenem ou cefepime

plus

ciprofloxacin **400 mg toutes les 8 h IV**

OU

carbapenem ou cefepime

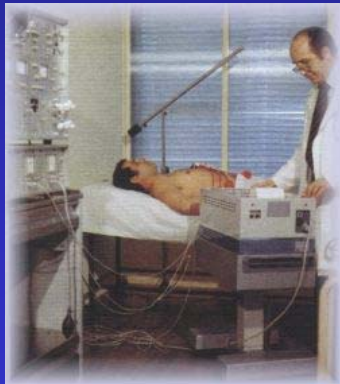
plus

amikacine ou isépanicine **toutes les 24 h**

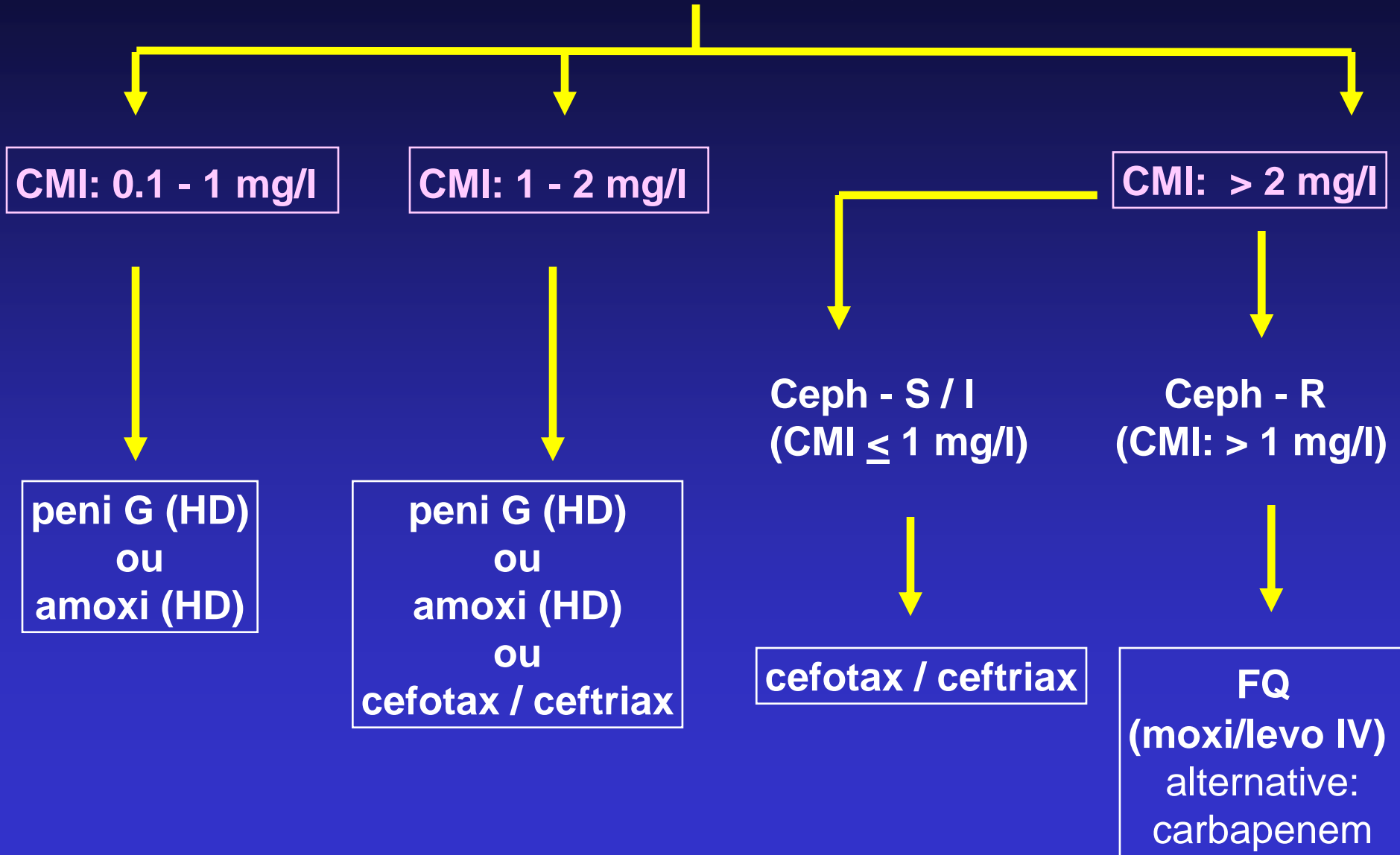
plus

clarithromycine **500 mg toutes les 12h IV**

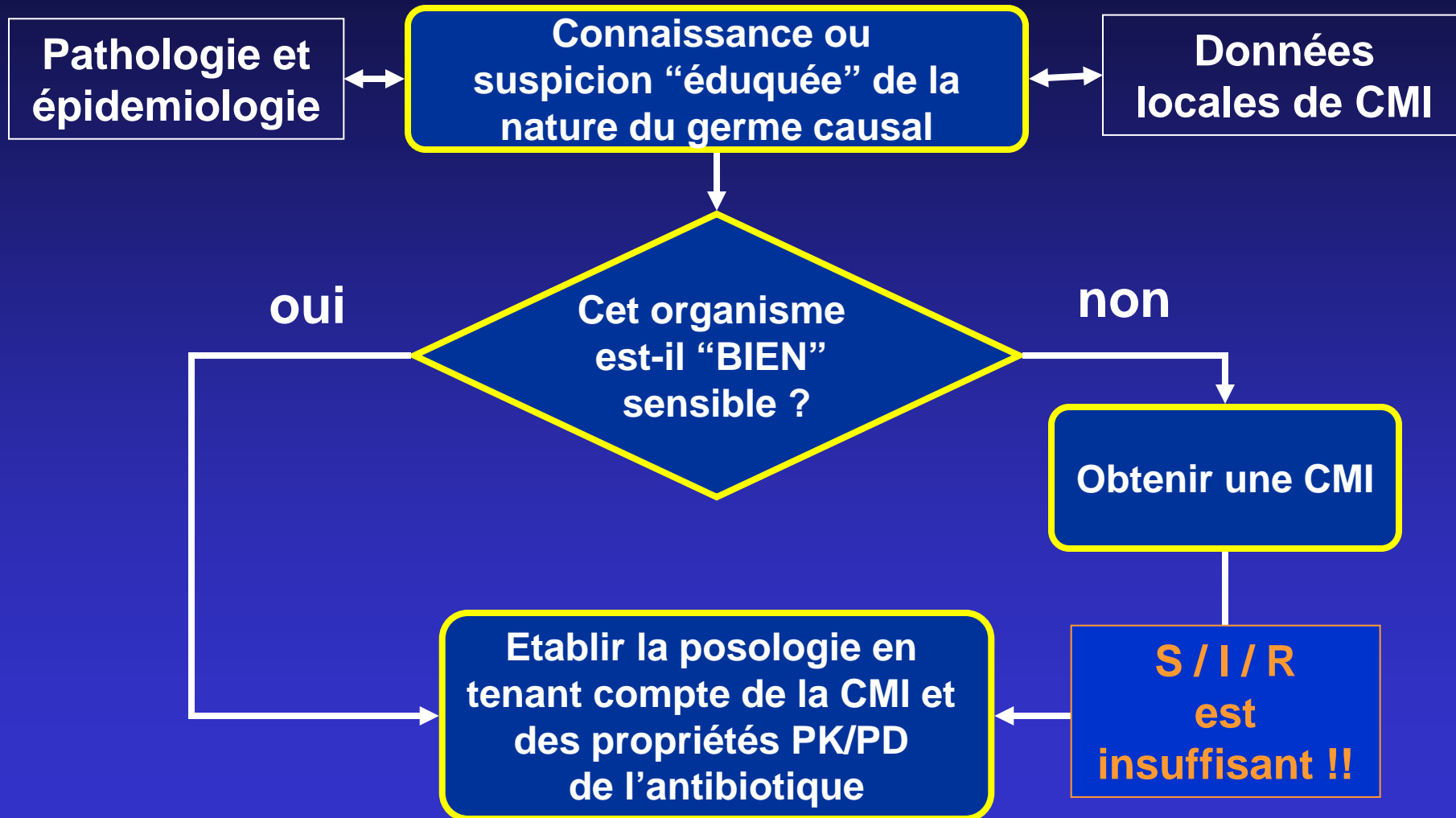
ou fluoroquinolone IV



Risque de *S. pneumoniae* resistant aux β -lactames dans les groupes 3 et 4



Un algorithme clinique ...



Un algorithme clinique (suite) ...

