

ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES DANS LES INFECTIONS GRAVES

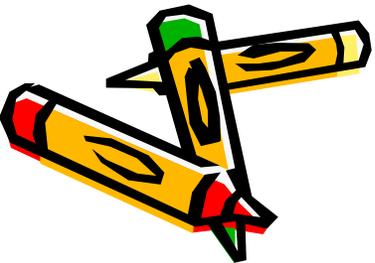
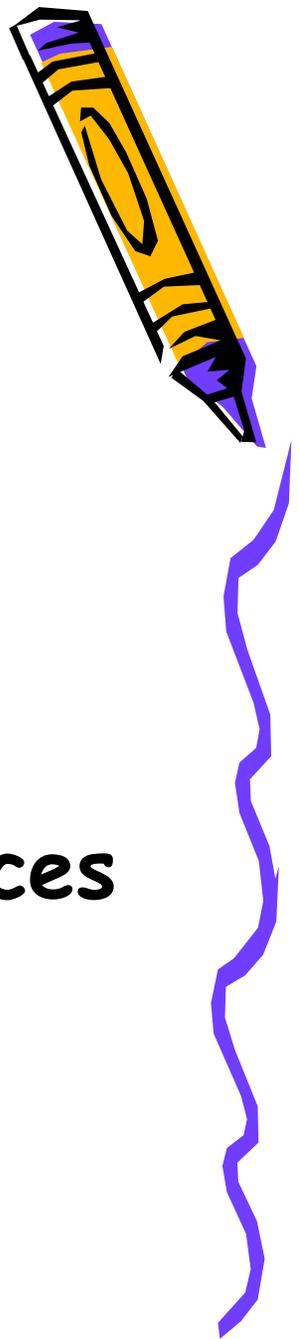
A. GERARD

Réanimation Médicale-Brabois



Trois objectifs

- Élargissement du spectre
- Bactéricidie accrue
- Prévenir l'apparition des résistances

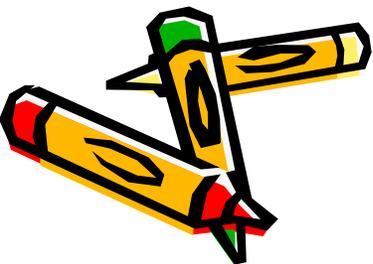
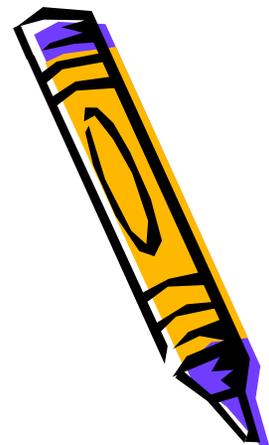


Méta-analyses

M. PAUL, BMS, 2004

7586 patients - Blactamines/aminosides

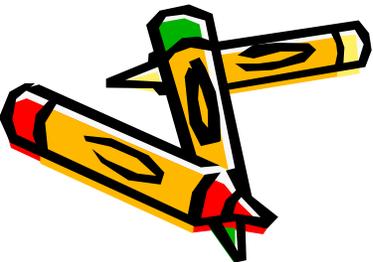
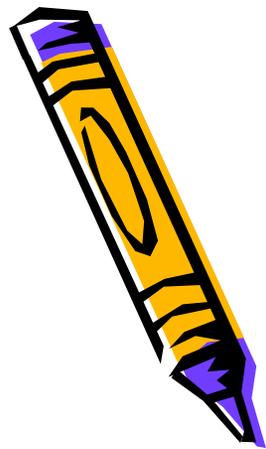
- patients « septiques » immunocompétents ;
- absence de supériorité association vs monothérapie ;
- toxicité supérieure de l'association
- résultats identiques dans les sous-groupes BGN et *Pseudomonas* (426 patients) ;
- étude critiquable, en particulier peu d'études avec des malades graves.



M. HILF, Ann J Med, 1989

200 malades - bactériémie à *Pseudomonas*

- étude classique de référence, non randomisée,
- supériorité des associations sur la mortalité (27 % vs 47 %) ;
- mais critiquable (activité des molécules sur *Pseudomonas*, monothérapie par aminosides seuls).



E. CHAMOT, AAC, 2003

99 malades - bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa*

- association > monothérapie au cours du traitement initial (72 premières heures) ; ensuite équivalence association = monothérapie.

S.T. MICEK, AAC, 2005

bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa*

- pas de supériorité association vs monothérapie.

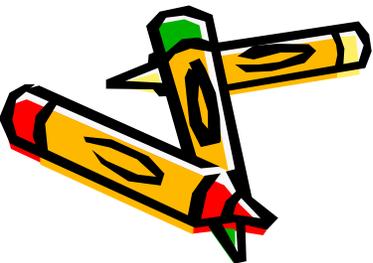


Tableau 1

Risque de mortalité chez 99 malades ayant une bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa* selon l'administration d'une monothérapie ou association efficace, initiale et secondaire (d'après Chamot et al. [12])

	HR*	IC 95 %	p
Antibiothérapie initiale			
Association adéquate	1	-	-
Monothérapie adéquate	3,7	1,0-14,1	0,05
Inadéquate	5,0	1,2-20,4	0,02
Antibiothérapie finale			
Association adéquate	1	-	-
Monothérapie adéquate	0,7	0,3-1,7	0,42
Inadéquate	2,6	1,1-6,7	0,04

*HR = risque relatif ajusté.

Dans les infections de gravité moyenne

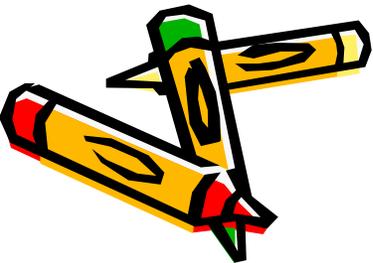
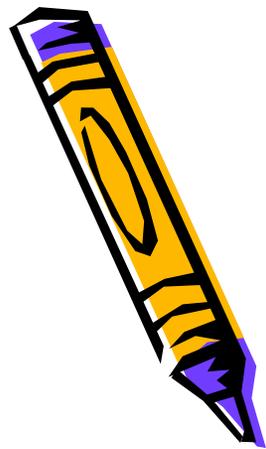
H. DUFONT, AAC, 2000

Péritonites : piper - tazo+amikacine
n'est pas supérieur à piper - tazo seule

J.A. KORWICK, AAC, 1992

230 patients - bactériémie à *Klebsiella*

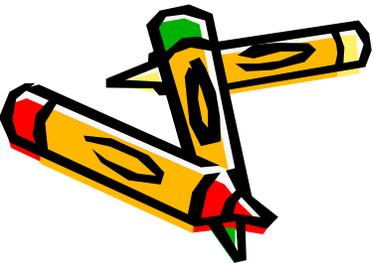
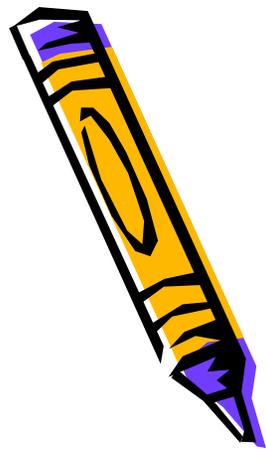
Mortalité similaire dans le groupe association
(18 %) Bactamine+aminoside vs monothérapie (20 %),
mais bithérapie plus efficace (mortalité) dans les
sous-groupes à score de gravité élevé (32 % vs 50 %)
ou un choc septique (24 % vs 50 %).

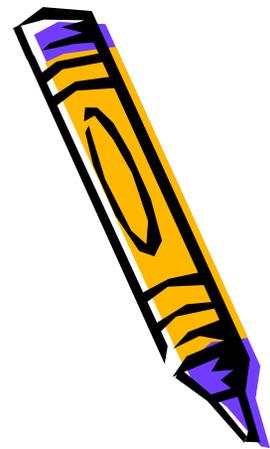


L. LEIBOVICZ, AAC, 1997

**série la plus importante : 2124 malades -
bactériémie à BGN**

- pas de supériorité monothérapie vs Blactamine+aminoside (même dans le sous groupe patients en choc) ;
- sous-groupe *Pseudomonas* : « tendance » à la supériorité de l'association ;
- idem sous-groupe des neutropéniques.

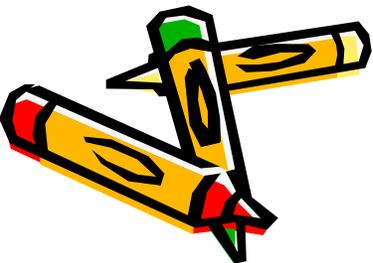




Réduction du risque d'émergence de résistance par les associations

Pas d'étude convaincante, sauf l'ancienne étude observationnelle de J.W. CHOW, Arch Intern Med, 1991, sur les bactériémies à *E.colocae* (supériorité probable de l'association).

La méta-analyse de J.A. BLIZIOTIS, CID, 2005, aboutit à la non supériorité des associations.



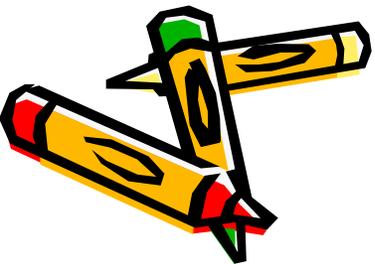
Pneumopathies communautaires graves

Associations recommandées par toutes les sociétés savantes.

Pneumonie à pneumocoque bactériémique :

M.A. MUFSON, Ann J Med, 1999

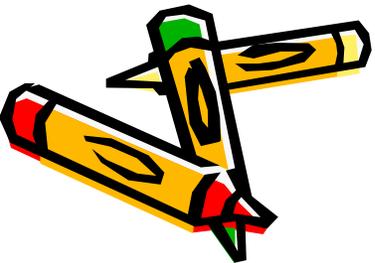
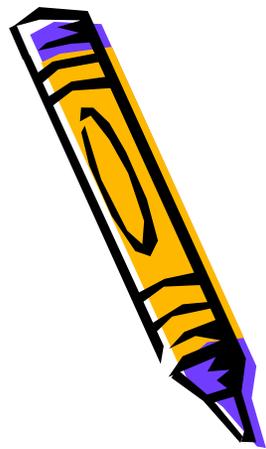
289 épisodes, mortalité 22 % vs 7 %
(Blactamine-macrolide vs Blactamine), mais pas
avec les autres associations.



G.W. WATERER, Arch Intern Med, 2003
J.A. MARTINEZ, LID, 2003
L.M. BADDOUR, AJRCCM, 2004
V.L. YU, CID, 2003

Toutes ces études vont dans le sens de la supériorité d'une association (sur la mortalité),
Blactamines-macrolides ou quinolones.

Etude de YU : 94/844 malades graves ; mortalité
55,3 % vs 23,4 % en l'absence de bithérapie
pendant les 24 premières heures.

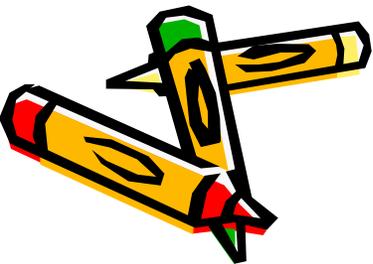
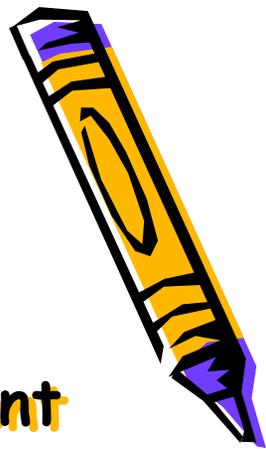


D. SHEFET, Arch Intern Med, 2005

Le fait de « couvrir » les atypiques éventuellement associés dans les bactériémies à pneumocoque ne modifie pas le pronostic.

L'effet anti-inflammatoire des macrolides n'a guère de support clinique ou même expérimental.

Une étude solide comparant Bactamines+macrolides ou quinolones vs monothérapie paraît nécessaire.



CONCLUSION

Les molécules « modernes » à large spectre peuvent autoriser la monothérapie. Il persiste cependant de nombreuses indications des associations : qui restent justifiées chez les neutropéniques (et encore !), dans les sepsis sévères et les chocs septiques (spectre) et les BMR.

Si les aminosides sont utilisés, ils doivent l'être sur un temps court (2 - 3 jours) sauf neutropénie prolongée et endocardite (à entérocoque).

C. BRUN-BUISSON, *Actualités en Réanimation et Urgences*, Elsevier, 2007.

