



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



MICROBIOLOGIE

Synergie et antagonisme en antibiothérapie

Antibiotic synergy and antagonism

É. Denes^{a,*}, N. Hidri^b

^a Service de maladies infectieuses et tropicales, CHU Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87000 Limoges, France

^b Laboratoire de bactériologie-virologie-hygiène, CHU Dupuytren, 87000 Limoges, France

MOTS CLÉS

Synergie ;
Antagonisme ;
Antibiotique ;
Association ;
Endocardite ;
Aminoglycoside ;
 β -lactamine ;
Clindamycine

KEYWORDS

Synergy ;
Antagonism ;
Antibiotic ;
Association ;
Endocarditis ;
Aminoglycoside ;

Résumé

Objectif. – Faire le point sur les concepts de synergie et d'antagonisme lors de l'utilisation d'une association d'antibiotiques.

Méthode. – Revue de la littérature sur les aspects in vitro et in vivo de la synergie et de l'antagonisme.

Discussion. – La synergie et l'antagonisme peuvent se voir de différentes façons : du point de vue du bactériologiste avec des définitions bien claires ou du point de vue du clinicien qui va rechercher une efficacité accrue du traitement. Cela entraîne des divergences sur la ou les définitions à retenir. Parallèlement, alors qu'il existe des certitudes sur l'aspect in vitro, peu d'études cliniques ont validé ces notions de l'association in vivo. Les cliniciens ont transposé des résultats bruts, sans toujours avoir démontré l'intérêt pour le patient. Alors que, sur la paillasse, l'association est antagoniste, il ne semble pas y avoir de conséquence clinique. Pour certaines associations, même les résultats in vitro sont discordants entre différentes équipes.

Conclusion. – En essayant de faire le point sur cette question de tous les jours, on s'aperçoit qu'il n'existe que peu de certitudes. Cela doit renforcer le lien entre les bactériologistes et les cliniciens, en particulier lors de l'utilisation d'association inhabituelle mais aussi pour la l'indication et l'interprétation des tests in vitro, qui pourraient avoir une conséquence sur la prise en charge du patient.

© 2009 Publié par Elsevier Masson SAS.

Summary

Objective. – Update on synergy and antagonism when using antibiotics combination.

Method. – Review of the literature about in vitro and in vivo aspects of the subject.

Discussion. – The point of view about synergy and antagonism may vary. For the bacteriologist, definitions are simple. For the practitioner, definitions are less clear and the goal is to be more efficient for the patient. So there are divergences about what's the right definition. Moreover, even though there are certitudes for in vitro studies, only some clinical studies demonstrated synergism or antagonism in vivo. Clinicians extrapolate raw results, even without clear demonstration of an advantage for the patient. Moreover, conflicting results may occur between in vitro and in vivo data. For example, an association may be antagonistic in vitro but without

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : e.denes@free.fr (É. Denes).

Beta-lactam;
Clindamycin

consequence for patients. For some combinations, in vitro results can be conflicting between different teams.

Conclusion. — While trying to make this update, we noticed that for such an every day question, only little certainty exists. These doubts must strengthen the links between bacteriologists and clinicians, particularly for the use of an unusual combination, but also when there is a need for a test which could have a consequence on patients' care.

© 2009 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

Lors de la prescription d'une antibiothérapie, une des questions est « dois-je prescrire un ou plusieurs antibiotiques ? ». Implicitement, on peut penser que prescrire une association d'antibiotiques sera plus bénéfique pour le patient. En réalité, ce n'est pas toujours le cas. Pire, l'association peut parfois être délétère, car annihilant l'effet escompté. Les concepts de synergie et d'antagonisme sont des notions relativement vieilles, antérieures à la découverte des antibiotiques. En 1872, Fraser mettait en avant l'action antagoniste de l'« Atropia » sur l'effet létal de la *Physostigma* chez le lapin (atropine et éserine) [1]. Il ne s'agissait pas d'antibiotiques, mais il posait les bases d'un antagonisme entre deux molécules. En matière d'antibiothérapie, les premières constatations d'une interaction entre deux antibiotiques datent des années 1950, avec les travaux de Gunnison et al., et Jawetz et Gunnison qui ont défini les interactions comme synergiques, antagonistes ou additives [2–4].

Aujourd'hui, les notions de synergie et d'antagonisme peuvent être envisagées selon le regard du microbiologiste ou du clinicien. Le premier va les définir en terme de concentration minimale inhibitrice (CMI) ou bactéricide (CMB), avec des effets mesurés in vitro, le second en terme de guérison du patient ou d'échec clinique. Ces dernières peuvent être cohérentes avec les résultats obtenus in vitro mais aussi les contredire. De même, ces tests in vitro peuvent difficilement préjuger des effets annexes des antibiotiques, tels que l'inhibition de la synthèse de toxines bactériennes.

Le propos de cette revue n'est pas de dresser une liste exhaustive de toutes les associations d'antibiotiques synergiques ou antagonistes, mais de se focaliser sur les aspects in vitro et in vivo les plus représentatifs du sujet.

Pourquoi utiliser une association d'antibiotiques ?

Lors de la décision d'antibiothérapie, on peut être amené à choisir une association d'antibiotiques pour trois principales raisons :

- l'obtention d'un spectre antibactérien plus large ;
- la prévention de la sélection de germes résistants ;
- l'augmentation de la vitesse de bactéricidie via une synergie d'action.

L'élargissement du spectre s'envisage lorsqu'une infection est potentiellement polymicrobienne ou chez des patients fragiles, atteints d'une infection sévère, d'insuffisance d'organes, néoplasies, etc. Cette attitude est valable,

par exemple, lors des infections intra-abdominales qui sont classiquement polymicrobiennes [5,6]. L'association permettra de couvrir tous les germes éventuellement en cause, ce qui ne pourrait être fait avec un seul antibiotique. Par ailleurs, pour les patients fragiles, il faut rapidement couvrir toutes les espèces potentiellement en cause, dans l'attente des résultats microbiologiques. Cela évite de perdre du temps, ce qui pourrait être délétère pour ce type de patients.

En ce qui concerne la prévention de l'émergence de mutants résistants, tout découle du fait qu'il peut exister au sein d'une population bactérienne un certain nombre de germes qui possèdent, avant la mise en route d'un traitement antibiotique, une (des) mutation(s) susceptible(s) de leur conférer une résistance au traitement. L'utilisation de cet antibiotique sur cette population va sélectionner les bactéries chez qui préexiste déjà la mutation et entraîner l'émergence, à partir de ces germes, d'une population résistante à l'antibiotique utilisé. La prescription d'une association d'antibiotiques permet de diminuer l'émergence de ces mutants résistants, comme par exemple dans la tuberculose. En effet, la probabilité de sélectionner des mutants résistants aux deux antibiotiques au cours d'une association est à peu près égale au produit des probabilités de mutation de résistance pour chaque molécule [7].

Dans certaines situations cliniques, il est nécessaire d'obtenir une bactéricidie rapide, soit parce que le système immunitaire n'a pas d'action sur le tissu infecté comme dans l'endocardite, soit parce que les défenses immunitaires du patient sont inexistantes (aplasie fébrile) ou dépassées (choc septique). Dans ces situations cliniques sévères, l'association d'antibiotiques est prescrite afin d'obtenir une synergie, c'est-à-dire que l'effet de l'association est supérieur à l'effet de chaque antibiotique considéré séparément.

Toutes les associations ne sont pas synergiques et de plus la synergie n'est pas exclusivement recherchée au cours d'une combinaison, comme par exemple lors de l'élargissement du spectre antibactérien.

Définitions

En bactériologie, les associations d'antibiotiques sont caractérisées par quatre types d'interactions [8] :

- indifférence : l'activité de l'un des antibiotiques n'est pas affectée par la présence de l'autre ;
- addition : l'effet de l'association est égal à la somme des effets de chaque antibiotique étudié séparément à la même concentration que dans l'association ;
- synergie : l'effet de l'association est significativement supérieur à la somme des activités de chaque antibiotique

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3396030>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3396030>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)