

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

LES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

Luc CHICOINE, F.R.C.P.(C),
Hôpital Sainte-Justine.

Les progrès rapides de l'antibiothérapie ont donné toute une gamme de produits permettant un traitement efficace de la majorité des infections. La tendance à associer entre eux ces produits s'est manifestée dès le début par la mise en marché et l'emploi des combinaisons pénicilline-sulfamidés et pénicilline-streptomycine. Par la suite, plusieurs préparations ont été commercialisées et quelques-unes ont survécu: érythromycine-sulfamidés, novobiocine-tétracycline, tétracycline-triacétyloléandomycine. Plus nombreuses sont les facilités de prescrire deux antibiotiques différents au même malade. L'étude scientifique des différentes associations nous a cependant montré qu'il y a plus souvent désavantage qu'avantage à multiplier le nombre des antibiotiques. Il existe bien certaines indications de quelques associations et c'est ce problème que nous tenterons de résumer.

INDICATIONS DE L'EMPLOI DES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

Presque toutes les infections peuvent être traitées avec un seul antibiotique. S'il est possible de choisir entre plusieurs antibiotiques également efficaces et toxiques, il faudra se servir de celui qui a le spectre d'action le plus étroit. Cependant on peut à l'occasion, invoquer certaines raisons justifiant l'emploi de plusieurs antibiotiques:

1 — Pour traiter une infection sévère en attendant le diagnostic bactériologique

Ce sera la justification la plus fréquente. On emploie couramment des associations dans le traitement initial des méningites, septicémies et autres infections graves pour ne pas risquer un retard désastreux dans l'efficacité du traitement. Il faut alors employer chacun des antibiotiques à pleine dose et pour une période aussi limitée que possible.

2 — Pour prévenir l'apparition de la résistance bactérienne

Cette raison est peu valable aujourd'hui en dehors de la tuberculose, où une association est recommandable de routine. Avant l'avènement des nouveaux antistaphylococciques, il pouvait être préférable d'utiliser deux antibiotiques dans certaines staphylococcies.

3 — Pour traiter les infections mixtes

Il peut y avoir certaines indications à employer des associations dans des infections péritonéales,

respiratoires ou urinaires où plusieurs microbes sont en cause. Cependant dans la majorité des cas, il suffit d'employer un antibiotique à large spectre. La présence de pseudomonas ou de monilia dans une flore mixte oblige souvent à employer plusieurs antibiotiques.

4 — Pour réduire la dose d'un antibiotique toxique

Ce principe est à la base de l'emploi de deux ou trois sulfamidés au lieu d'un seul. L'emploi des nouveaux sulfamidés très solubles a rendu inutile l'application de ce principe. L'association streptomycine-dihydrostreptomycine a été abandonnée depuis qu'on la sait plus toxique que la streptomycine seule.

5 — Pour obtenir un effet synergique

Il existe peu de conditions où l'on peut prévoir un effet synergique assez constant pour justifier d'emblée l'association d'antibiotiques:

- A) Pénicilline + streptomycine
dans l'endocardite à streptocoque viridans
- B) Streptomycine + tétracycline
dans la brucellose
- C) Streptomycine + isoniazide + P.A.S.
dans la tuberculose
- D) Polymyxine + sulfamidés
dans les infections à proteus.

CHOIX DES ANTIBIOTIQUES

1 — Synergie et antagonisme

Il n'y a aucune loi absolue régissant l'interaction de deux antibiotiques, mais certaines réactions sont assez prévisibles pour nous servir de guide. Selon leur action sur les bactéries, on peut classer les antibiotiques en quatre catégories:

- A) A_1 = Bactéricides pour les bactéries en croissance: pénicilline, streptomycine, kanamycine, vancomycine.
- A_2 = Bactéricides pour les bactéries en croissance et au repos: bacitracine, polymyxines.
- B) B_1 = Bactériostatiques à action rapide: chloramphénicol, tétracyclines, érythromycine, novobiocine.
- B_2 = Bactériostatiques à action lente: sulfamidés.

Le résultat d'une combinaison de deux antibiotiques peut être de trois ordres:

1 — L'action est additive si l'effet total est la somme des effets de deux antibiotiques employés séparément.

2 — Il y a synergie si l'effet total est supérieur à la somme des deux effets.

3 — Une action antagoniste existe si l'effet total est inférieur à la somme des effets de deux antibiotiques employés séparément.

Le résultat habituel de l'emploi d'une combinaison d'antibiotiques peut être résumé ainsi:

- 1) $A + A =$ addition, synergie possible
- 2) $B + B =$ addition, pas de synergie
- 3) $A_1 + B_1 =$ antagonisme possible, pas de synergie
- 4) $A_1 + B_2 =$ addition, pas d'antagonisme ni synergie
 $A_2 + B_1 =$ synergie

Ces effets sont susceptibles de varier qualitativement et quantitativement selon les espèces et les souches bactériennes. Il faudrait étudier chaque souche bactérienne avec des concentrations variables de différents antibiotiques pour déterminer quels antibiotiques seraient les meilleurs à employer et les proportions de chacun à utiliser. Ceci est trop long et laborieux pour les laboratoires cliniques. De plus, l'effet "in vivo" n'est pas toujours superposable aux données "in vitro".

2 — Sensibilité et résistance croisée

Plusieurs antibiotiques ont entre eux des analogies de structure qui entraînent partiellement ou complètement une résistance croisée. Il est donc préférable de ne pas associer ensemble des antibiotiques du même groupe, si l'on veut augmenter l'étendue ou l'intensité de l'action antibactérienne. Les principaux antibiotiques peuvent être groupés ainsi:

- 1 — sulfamidés;
- 2 — les différentes tétracyclines;
- 3 — les macrolides: érythromycine, novobiocine, oléandomycine, triacétyl-oléandomycine;
- 4 — streptomycine, néomycine, kanamycine;
- 5 — les polymyxines B et E (Colimycine).

3 — Facteurs de toxicité

Il faut se rappeler que l'effet toxique sur un organe est plus grave, si les deux antibiotiques employés ont la même toxicité envers cet organe.

Il faut donc prendre ce facteur en considération dans la sélection des antibiotiques et toujours se rappeler que les risques augmentent avec le nombre d'antibiotiques employés. Les risques de complications biologiques, surtout d'infections secondaires, sont d'autant plus grands qu'il y a plus d'antibiotiques utilisés et que leur champ d'action est plus large.

PRÉPARATIONS COMMERCIALES

Que faut-il donc penser des préparations commerciales contenant deux antibiotiques dans des proportions fixes ?

1 — Pénicilline-streptomycine

Cette préparation est inutile et dangereuse. Elle n'apporte rien au traitement des infections courantes sensibles à la pénicilline et risque de sensibiliser le malade ou de le rendre sourd. Son emploi en pédiatrie est particulièrement déplorable.

2 — Pénicilline-sulfamidés

Il n'y a pas d'objection majeure à l'emploi de ces préparations, lorsqu'il y a indication de cette association. Il faut cependant s'assurer que le malade reçoive une dose adéquate des deux antibiotiques, ce qui, la plupart du temps, est plus facilement réalisé en les donnant séparément.

3 — Érythromycine-sulfamidés

Il n'y a aucun avantage à employer ensemble ces deux antibiotiques. La préparation est donc inutile.

4 — Tétracycline-novobiocine et Tétracycline-triacétyl-oléandomycine

Il n'y a aucune indication dans ces associations et l'expérience actuelle montre qu'il est plutôt désavantageux d'associer ces deux antibiotiques à la tétracycline. Il est de plus injustifiable de diminuer les doses des antibiotiques employés en association. Malheureusement l'emploi de ces préparations est assez répandu et la thérapeutique médicale ferait un pas en avant, si ces associations disparaissaient du marché.

Il ne faut donc pas abuser des associations d'antibiotiques et il est nécessaire d'être très prudent dans leur choix.