



HAL
open science

Impact d'une association d'antibiotiques comprenant un aminoside sur la mortalité en réanimation dans une population de patients admis pour choc septique

Simon Meslin

► To cite this version:

Simon Meslin. Impact d'une association d'antibiotiques comprenant un aminoside sur la mortalité en réanimation dans une population de patients admis pour choc septique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03205476

HAL Id: dumas-03205476

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03205476v1>

Submitted on 6 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 231

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Impact d'une association d'antibiotiques comprenant un aminoside
sur la mortalité en réanimation dans une population de patients
admis pour choc septique

Présentée et soutenue publiquement
le 18 octobre 2019

Par

Simon MESLIN

Né le 27 février 1989 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Jean-François Llitjos, PH

Jury :

M. Le Professeur Bernard Cholley, PU-PH Président

M. Le Professeur Jean-Luc Mainardi, PU-PH

M. Le Professeur Michaël Darmon, PU-PH

M. Le Docteur Guillaume Dubreuil, PH

Remerciements :

- **M. Le Professeur CHOLLEY** : pour le grand honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse et de m'accueillir au sein de votre service.
- **M. Le Professeur MAINARDI** : pour avoir accepté de faire partie du jury et pour votre enseignement à la faculté et à l'hôpital.
- **M. Le Professeur DARMON** : pour avoir accepté d'apporter votre regard référent sur le sujet.
- **M. Le Docteur LIJOS** : pour l'encadrement, la relecture et le soutien sans faille que tu m'as apporté pour cette thèse.
- **M. Le Docteur DUBREUIL** : pour son compagnonnage et sa présence en cette période peripartum.
- **La Faculté de Médecine PARIS DESCARTES** : pour la qualité de ses enseignements et la fierté d'y avoir grandi.
- **Aux équipes médicales et paramédicales des hôpitaux d'Ile de France** : pour leur présence et l'apprentissage de ce merveilleux métier.

- **A Philippine** : pour la joie de vivre qu'elle me donne au quotidien malgré mes nombreuses absences.
- **A ma mère** : pour son soutien et son encadrement depuis mon enfance, en particulier scolairement.
- **A mon père** : pour son omniprésence aux moments les plus importants de ma vie et les valeurs de la famille inculquées.
- **A ma sœur** : pour m'avoir appris à me défendre et pour l'impression de cette thèse.
- **A Papoute et Manoute** : d'avoir consacré leurs vies pour les autres.
- **A ma famille, vivante ou partie trop tôt** : pour me faire appartenir au clan et pour les révisions à Sables d'or et Ker-Brest.
- **A ma belle-famille** : pour son accueil chaleureux et pour avoir conçu une si merveilleuse fille.
- **A la triade** : pour parfois arrêter la guitare, et aider aux power point.
- **Aux Grow-grow** : pour la P1, les carafes, la coloc.
- **Aux Michels** : pour les repas, les voyages, l'externat.
- **A tous mes co-internes** : pour cet internat marqué par ses nombreux pots et festivités.

Table des matières

Remerciements :	2
I : Le choc septique, une cause fréquente et grave d'admission en réanimation	5
1) Définition du choc septique	5
2) Epidémiologie	6
3) Eléments physiopathologiques	8
II : Les aminosides	9
1) Généralités	9
2) Mécanisme d'action	10
3) Spectre d'action et résistance	12
4) Toxicités	14
III : Utilisation des aminosides dans le choc septique	16
1) Rationnel de l'utilisation d'une bi-antibiothérapie dans le choc septique	16
2) Particularités pharmacocinétiques des patients en choc septique	17
3) Etat des lieux des pratiques	18
4) Données disponibles concernant l'utilisation des aminosides dans le choc septique	19
IV. Etude réalisée	21
1) Objectif et type de l'étude	21
2) Matériels et méthodes	21
a. Patients	21
b. Définitions	22
c. Prises-en charge des patients	23
d. Traitement antibiotique	23
e. Statistiques	24
3) Résultats	25
a. Caractéristiques de la population étudiée	25
b. Paramètres pharmacocinétiques des aminosides	27
c. Score de propension	31
d. Déterminants de la mortalité dans la cohorte appariée	34
e. Effets des aminosides dans les sous-groupes neutropéniques ou bactériémiques	36
4) Discussion	37
5) Conclusion	42
Liste des abréviations / Annexes / Bibliographie	43
Résumé	48

I : Le choc septique, une cause fréquente et grave d'admission en réanimation

1) Définition du choc septique

Le sepsis correspond à un ensemble d'anomalies cliniques et biologiques développées en réponse à une infection. Si l'évaluation précise de son incidence reste difficile, celle-ci reste croissante compte-tenu du vieillissement de la population avec des comorbidités de plus en plus importantes, ainsi que de son identification plus fréquente.

Le choc septique est la forme la plus sévère du sepsis et consiste en un sous-groupe de patients ayant un sepsis et qui vont développer une défaillance circulatoire et des anomalies métaboliques cellulaires, responsables d'une mortalité très importante. La définition du choc septique a fait l'objet d'une révision récente en 2016 (conférence de consensus SEPSIS-III) (1). Il est actuellement défini par la nécessité du recours à un support vasopresseur pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure ou égale à 65 mmHg et la présence d'une lactatémie supérieure à 2 mmol/L. L'association de ces 2 critères diagnostiques permet ainsi d'identifier un groupe de patients ayant une mortalité prédite de plus de 40%.

De plus, il est maintenant proposé d'utiliser en milieu extra-réanimatoire le score quickSOFA pour l'identification des patients les plus à risque d'évolution péjorative parmi ceux suspects de sepsis. La présence d'au moins deux items parmi ceux décrits ci-après est associée à un risque de mortalité plus élevé à l'admission.

- Pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg
- Fréquence respiratoire ≥ 22 /min
- Confusion

2) Epidémiologie

L'analyse épidémiologique précise du sepsis, et en particulier l'évaluation de son incidence et de sa mortalité, est complexe compte-tenu de nombreux facteurs confondants tels que le type de définition utilisée, le lieu géographique ou encore le contexte socio-économique. De plus, des travaux récents soulignent le manque de données épidémiologiques de qualité, en particulier pour les pays en voie de développement (2). Toutefois, plusieurs études suggèrent que son incidence tend à augmenter, avec une mortalité toujours importante.

Une étude récente menée en Angleterre rapporte un taux d'incidence du sepsis de 101 nouveaux cas pour 100.000 personne/année et un taux d'incidence du choc septique de 19,3 nouveaux cas pour 100.000 personne/année (3). En France, une étude épidémiologique de 2013 montrait que le choc septique concernait 13,7% des admissions en réanimation médicale, avec une mortalité à 28 jours de 42% (4).

Le choc septique est une pathologie affectant majoritairement des hommes, d'âge moyen de 68 ans, et présentant au moins une comorbidité dans 65,7% des cas. Lors de l'hospitalisation en réanimation, leur SAPS II moyen est de 56 et leur SOFA moyen est à 11. L'infection initiale est documentée dans 69,5% des cas (48,7% de bacille gram négatif et 35,9% de cocci gram positif). Le site

infectieux initial est respiratoire dans 53,6% des cas, abdominal dans 19,2% des cas, urinaire dans 14,1% des cas et il s'agit de bactériémies dans 13,2% de cas.

En France, le traitement symptomatique comprend un traitement vasopresseur pour 100% des chocs septiques, pour une durée médiane de 4 jours. Il est associé dans 27,7% des cas à un support inotrope, à une ventilation mécanique chez 83,9% des patients avec une médiane de ventilation de 7 jours (25ème-75ème IQ : 3-14) et à l'épuration extra-rénale dans 52,1% pour une médiane de 3,5 jours (25ème-75ème IQ : 1-8). L'antibiothérapie probabiliste initialement prescrite est adéquate dans 93% des cas (4).

Si l'amélioration et la protocolisation des standards de soins ainsi qu'une identification plus précoce des cas ont permis d'améliorer significativement la mortalité du choc septique, les patients sont désormais soumis à un risque accru de complication nosocomiales. Celles-ci viennent impacter de façon importante la mortalité des patients admis pour choc septique (5).

Il a été récemment décrit que le sepsis serait responsable d'une augmentation de la mortalité hospitalière de 48,7% (2). De plus, la médiane de survie des patients ayant un sepsis est de 16,2 mois contre plus de 75 mois en l'absence de sepsis (4). La mortalité de ces patients à 3 mois reste de 52,2% (6), pour une qualité de vie à 17 mois diminuée et des troubles cognitifs sévères augmentés de 10% (7). Les patients les plus graves sont les plus impactés, notamment ceux n'ayant pas reçu l'antibiothérapie adéquate (7).

3) Eléments physiopathologiques

Au cours d'une infection, l'invasion microbienne induit une activation du système immunitaire inné. En fonction du site infectieux concerné, les cellules immunitaires innées mise en jeu peuvent différer. Toutefois, cette stimulation cellulaire stimule dans tous les cas la reconnaissance de motifs moléculaires hautement conservés que sont les PAMPs (*Pathogen-associated Molecular Patters*) et des DAMPs (*Damage-associated Molecular Patterns*) par fixation au PPRs (*Pattern Recognition Receptors*). Une réaction inflammatoire aigue va alors se développer rapidement. Les manifestations cliniques en sont la classique tétrade rubor (rougeur), calor (chaleur), tumor (gonflement) et dolor (douleur). Cette réaction inflammatoire aiguë est déclenchée par la libération de médiateurs liés à l'activation du complément (anaphylatoxine C3a et C5a) et à l'activation cellulaire (cytokines, prostaglandines, leucotriènes ou encore radicaux libres).

Cette réaction va avoir au plan immunologique plusieurs conséquences :

- 1/ recrutement au site de l'inflammation de cellules phagocytaires compétentes,
- 2/ opsonisation et 3/ préparation de la présentation de l'antigène.

Au plan macroscopique, cette activation va avoir plusieurs conséquences telles que la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire, l'induction de fièvre (via l'action systémique des cytokines pro-inflammatoires IL-1, TNF α et IL-6, une hyperleucocytose par démargination des compartiments de réserve et la production par le foie de protéines de l'inflammation. Parmi ces protéines hépatiques de l'inflammation, on retrouve la C-reactive protein (CRP) qui reconnaît les surfaces bactériennes ou encore les protéines A et D du surfactant synthétisées par les macrophages alvéolaires.

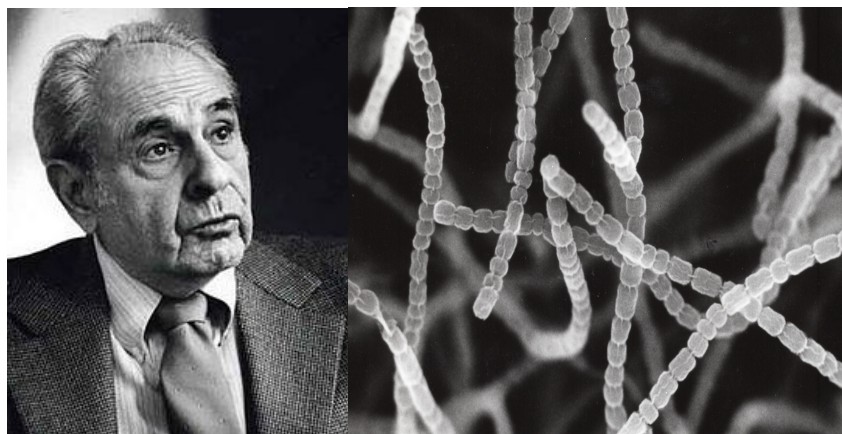
A cette phase vasculaire va faire suite une phase cellulaire qui commence par l'afflux de cellules polynucléées, puis se poursuit par le recrutement de cellules macrophagiques, qui visent à « nettoyer » le site infectieux, éliminer les débris cellulaires mais aussi à initier la dernière phase de la réponse inflammatoire ou phase de résolution (8). Toutefois, cette réaction inflammatoire aiguë est polymorphe et diffère en fonction du site où elle se déroule, avec une compartimentalisation de la réponse inflammatoire importante (9).

II : Les aminosides

1) Généralités

Le premier aminoside fut le Streptomycine, isolée le 19 octobre 1943 par Albert SCHATZ à partir d'une souche d'Actinobactérie *Streptomyces griseus*. Elle fut la première molécule utilisée pour le traitement de la tuberculose. Par la suite, de nombreuses autres molécules de la même famille furent créées puis abandonnées en raison de leurs effets indésirables (10).

Image 1 et 2 : Albert SCHATZ et le *Streptomyces griseus* (Tiré de : The Society for Actinomycetes Japan)



Les aminosides sont des hétérosides, formés à partir de deux à cinq sucres (glycosides) substitués par des résidus amines (-NH₂). Ce sont donc des molécules présentant plusieurs fonctions azotées et hydroxyles, ce qui leur confère un pouvoir hydrophile à l'état dissous. Ils sont obtenus soit par la fermentation de souche de *Streptomyces* ou *Micromonospora* pour les formes naturelles (par exemple la gentamicine ou la tobramycine), soit par modifications chimiques de structures naturelles pour les molécules hémi-synthétiques (par exemple l'amikacine). Leur poids moléculaire moyen est faible (550 à 800 kDa), ce qui les rend très souvent dialysables.

2) Mécanisme d'action

Les aminosides sont des inhibiteurs de la synthèse protéique ciblant les ribosomes bactériens. Ils traversent la paroi externe de la membrane bactérienne par le biais de mécanismes multiples (diffusion passive, porines). Le passage de la paroi cytoplasmique bactérienne est en revanche dépendant de la chaîne respiratoire. Ce transport oxygène-dépendant est absent chez les bactéries anaérobies, expliquant la résistance naturelle de celles-ci aux aminosides. Puis ceux-ci se fixent à la sous-unité 30S du ribosome, perturbant ainsi la traduction protéique et induisent la synthèse de protéines anormales dont l'accumulation entraîne la mort bactérienne (Image 3 ci-dessous).

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides concentration-dépendants (11), l'effet thérapeutique optimal étant obtenu avec un rapport C_{max}/CMI compris entre 8 et 10. En dessous de ce rapport, l'efficacité antibactérienne bactéricide est diminuée, et au-dessus, le risque de toxicité augmente. Leur index thérapeutique est ainsi étroit. Par ailleurs, il a été mis en évidence *in vitro* un effet post-antibiotique, correspondant à la persistance de la bactéricidie malgré la disparition de l'antibiotique du sang (11).

Leur volume de distribution est faible, ils ne diffusent pas dans le système nerveux central, et leur fixation protéique est de l'ordre de 20%. La demi-vie d'élimination est de 2h, avec un métabolisme essentiellement rénal, mais qui peut varier en fonction de la molécule considérée.

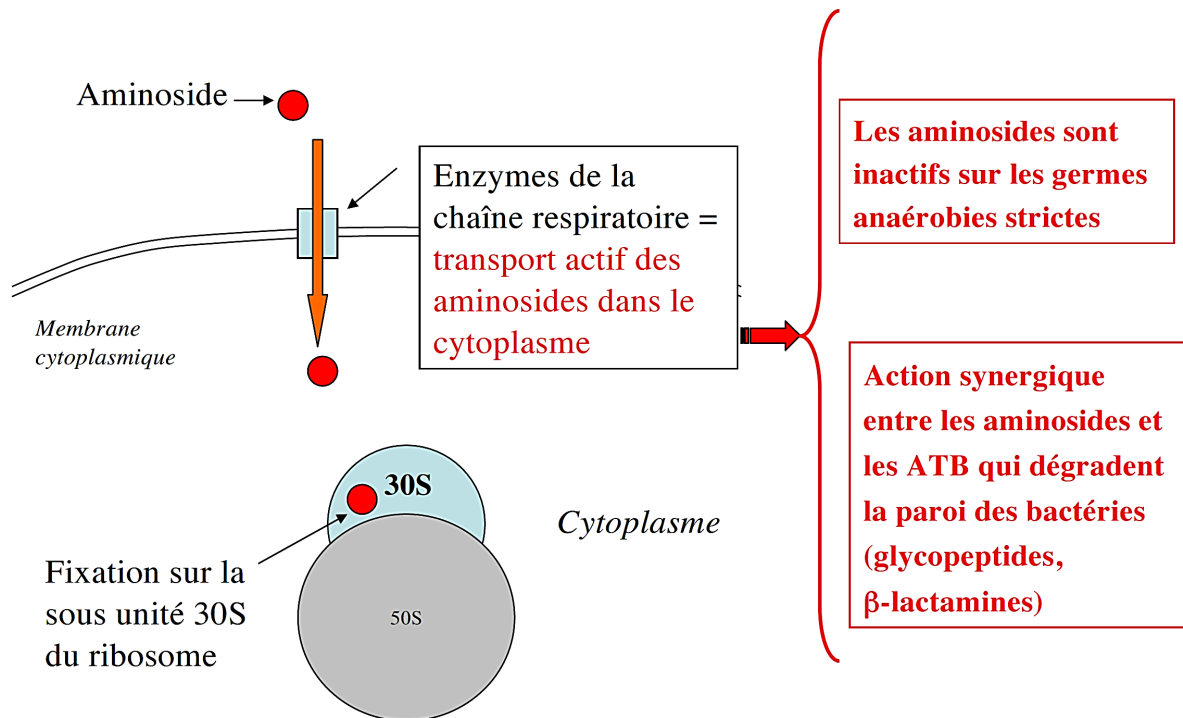
Il a été proposé *in vitro* l'existence d'une action synergique avec les beta-lactamines, les glycopeptides, la colistine et la fosfomycine. Difficile à mettre en évidence dans des modèles expérimentaux *in vivo*, et d'autant plus chez l'Homme, cet effet théorique attrayant en antibiothérapie reste débattu. A noter l'existence d'un effet parfois antagoniste *in vitro* avec les phénicolés, les cyclines et les macrolides qui agissent sur la synthèse protéique et peuvent modifier l'inhibition de celle-ci par les aminosides.

3) Spectre d'action et résistance

Le spectre d'action des aminosides est large, ce qui fait de cette classe antibiotique un élément central de la prise en charge anti-infectieuse de nombreuses maladies. Ils agissent sur les bactéries aérobies gram négatives, sur les bacilles gram positifs et sur les staphylocoques. Certains aminosides ont des propriétés spécifiques concernant les mycobactéries, comme l'amikacine sur les mycobactéries atypiques et *Nocardia*, ou la streptomycine et la kanamycine sur le *Mycobacterium tuberculosis*. Concernant la résistance aux aminosides, on distingue comme pour les autres classes antibiotiques la résistance naturelle de la résistance acquise.

Il existe 3 types de bactéries ayant une résistance naturelle aux aminosides : les streptocoques, les entérocoques et les anaérobies. Les streptocoques et entérocoques sont naturellement peu sensibles aux aminosides (résistance de bas niveau) car la chaîne de transporteurs d'électrons nécessaire pour la pénétration de ces antibiotiques à l'intérieur des bactéries n'est pas complète. Cette sensibilité est rétablie lorsqu'une bithérapie active sur la membrane bactérienne est utilisée et en l'absence de résistance acquise. L'utilisation de la gentamicine est recommandée dans ce cas, car la perte de sa sensibilité est plus rare (12). Les bactéries anaérobies présentent quant à elles une résistance naturelle car le transfert intra-cytoplasmique et la fixation aux ribosomes se fait de façon active, nécessitant de l'ATP produit dans les conditions aérobies et l'utilisation de la chaîne mitochondriale. En l'absence d'oxygène, l'ATP absent limite l'activité des aminosides ainsi que la perturbation de la chaîne mitochondriale bactérienne (13).

Image 3 : Mode d'action des aminosides par fixation de la partie 30s du ribosome (tiré du cours du Dr Mammeri S5 UE1 L3 médecine Amiens 2013) :



Il existe plusieurs mécanismes de résistance acquise aux aminosides (14). Le plus courant est la production d'enzymes modifiant leur conformation, les rendant inactifs. Parmi ces enzymes, les acétyltransférases sont les plus communes, comme l'aminoglycoside acetyltransferase (6') / aminoglycoside phosphotransferase (2'') (AAC(6')-APH(2'')), qui confère une résistance à de nombreux aminosides. Cette enzyme est aussi à l'origine d'une résistance de haut niveau (en plus de celle de bas niveau naturelle) des streptocoques et entérocoques (15). Elles sont essentiellement codées par des gènes plasmidiques et donc capables de dissémination par transfert au sein d'une population ou inter-espèces.

Certaines bactéries à Gram négatif, particulièrement *Pseudomonas aeruginosa* et les *Serratia*, peuvent devenir résistantes par une diminution de la perméabilité suite à une modification de la structure de leurs lipopolysaccharides membranaires (16). Enfin une modification de la cible par mutation de l'ARN 16S des ribosomes est possible mais plus rare.

4) Toxicités

Les aminosides sont responsables de deux principales toxicités : une toxicité rénale, et une toxicité alliant atteinte auditive et vestibulaire. Si ces deux atteintes sont aujourd'hui moins fréquentes et moins sévères qu'il y a quelques années en raison d'une optimisation de l'utilisation des aminosides, elles n'en restent pas moins une limite importante à l'utilisation de cette classe médicamenteuse.

La toxicité rénale est principalement secondaire à une atteinte tubulaire. Les aminosides sont épurés par le rein sous forme non métabolisée et réabsorbés par les tubules rénaux. Ils se fixent par la charge cationique sur les sites anioniques des cellules de la bordure en brosse du tube contourné proximal. Puis ils sont intégrés par endocytose et s'accumulent dans la cellule. Enfin après un transfert vers les lysosomes, ils induisent une inhibition des phospholipases lysosomiales. Il en résulte une altération des membranes lysosomiales et du métabolisme mitochondrial aboutissant à la destruction des glomérules (17). Une atteinte glomérulaire est possible mais plus rare, due à une ischémie et à une destruction de l'endothélium glomérulaire avec diminution de l'ultrafiltration (18).

Les facteurs de risque de néphrotoxicité identifiés sont nombreux, les principaux étant l'âge, le diabète, l'hypoalbuminémie (en particulier chez les patients cirrhotiques), l'insuffisance rénale préalable, la durée de la thérapie, les hautes concentrations sériques d'aminosides et l'association à la vancomycine (19). Il existe une littérature très riche sur l'optimisation pharmacocinétique des aminosides pour limiter leur toxicité (11,19–23). L'épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë suite à l'injection d'aminosides chez le patient en choc septique est très complexe. Elle varie entre 5 à 14% selon sa définition et la prise en compte ou non de nombreux facteurs confondants (23).

L'ototoxicité se divise en une atteinte vestibulaire d'une part et une atteinte cochléaire d'autre part. En cas d'atteinte cochléaire, les cellules ciliées sensorielles de la base la cochlée sont détruites, depuis les cellules externes vers les couches internes. La destruction de ces cellules sensorielles est irréversible, celles-ci ne se régénérant pas. En cas d'atteinte vestibulaire, les cellules ciliées de l'épithélium sensoriel sont atteintes du centre vers la périphérie. La régénération de des cellules ciliées vestibulaires étant possible, cette atteinte est réversible (24). Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de l'otoxycité et la toxicité rénale (25).

III : Utilisation des aminosides dans le choc septique

1) Rationnel de l'utilisation d'une bi-antibiothérapie dans le choc septique

Le volume de l'inoculum bactérien initial et la vitesse de la clairance bactérienne sont deux des principaux déterminants de la mortalité initiale du choc septique (26). Ainsi, il est crucial d'employer une antibiothérapie probabiliste initiale à large spectre et bactéricide (27). Cependant, l'efficacité de cette antibiothérapie peut être altérée en présence de bactéries multi-résistantes ou alors en cas de paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sub-optimaux. Dans ce sens, il a été proposé l'utilisation d'une association d'antibiotiques pour élargir le spectre antibactérien, obtenir une possible synergie d'efficacité et pour limiter le risque d'émergence de bactéries multi-résistantes. Les deux principales classes antibiotiques utilisées en raison de leur propriétés antibactériennes et pharmacocinétiques sont les aminosides d'une part et les fluoroquinolones d'autre part.

Cependant, dans le cadre du choc septique, l'utilisation de ces antibiotiques peut être rendue plus complexe. En effet, les patients en choc septique sont soumis à de nombreuses modifications physiopathologiques secondaires à l'agression infectieuse, pouvant altérer les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques.

2) Particularités pharmacocinétiques des patients en choc septique

L'analyse pharmacocinétique décrit la relation qu'il existe entre la dose administrée d'une molécule et sa concentration circulante et/ou tissulaire dans le temps. L'analyse pharmacodynamique décrit quant à elle la relation qu'il existe entre l'effet pharmacologique de cette molécule et sa concentration.

Les principaux paramètres qui influencent la pharmacocinétique d'une molécule sont la clairance, le volume de distribution, le temps de demi-vie de la molécule, la concentration maximale entre deux dosages (C_{max}), la concentration minimale entre deux dosages (C_{min}) et l'aire sous la courbe concentration-temps (AUC). Les deux paramètres les plus modifiés chez les patients en choc septique sont le volume de distribution et la clairance.

Au cours d'un sepsis de façon générale, et plus particulièrement lors d'un choc septique, l'invasion bactérienne est associée au relargage d'endotoxines bactériennes et de médiateurs solubles pro-inflammatoires qui vont participer à léser la paroi endothéliale et entraîner une augmentation de la perméabilité capillaire. La création d'un troisième secteur généré par le passage de liquide vers le secteur interstitiel augmente donc le volume de distribution des antibiotiques hydrophiles, diminuant ainsi leurs concentrations sérique et tissulaire. L'expansion volémique initiale, l'hypoalbuminémie ainsi que l'insuffisance rénale peuvent aussi participer à augmenter ce volume de distribution. Dans une étude menée en réanimation, il apparaît que 33% des patients en choc septique traités par une dose recommandée d'amikacine de 25 mg/kg n'atteignaient pas la cible de 60 mg/L, soit 8 fois la concentration minimale inhibitrice. Dans cette étude, la positivité du bilan entrée sortie sur les 24h était

un facteur prédictif indépendant d'inefficacité du traitement sur le critère de pic de concentration (28).

D'autre part, la clairance des antibiotiques peut-être particulièrement affectée au cours des chocs septiques. Si l'augmentation initiale du débit cardiaque peut-être associée à une hyperfiltration glomérulaire transitoire, la dysfonction d'organe qui va se développer a pour effet de diminuer la clairance des antibiotiques, modifiant ainsi leurs concentrations sérique et plasmatique. De plus, l'utilisation de soins de support tels que l'épuration extra-rénale peut, elle aussi, affecter ces concentrations.

3) Etat des lieux des pratiques

En mars 2011, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en collaboration avec des sociétés savantes ont émis des recommandations sur le bon usage des aminosides (29). En cas de suspicion de choc septique sans documentation bactériologique, il est possible d'initier un traitement antibiotique probabiliste par l'association d'une bêta-lactamine et d'un aminoside. Les aminosides sont alors administrés en début de traitement, de façon probabiliste, pour une durée inférieure à 5 jours, par voie intraveineuse sur 30 minutes en dose unique journalière, aux posologies recommandées (gentamicine et tobramycine 3-8mg/kg, amikacine 15-30mg/kg) avec un monitoring par dosage d'un pic de concentration 30 minutes après la fin de la perfusion permettant une éventuelle réinjection, et un dosage d'une résiduelle à 24h. La durée d'utilisation des aminosides doit être la plus courte possible.

Au niveau international, la Surviving Sepsis Campaign recommande l'utilisation d'un traitement empirique de large spectre avec un ou plusieurs agents antimicrobiens pour les patients pris en charge pour un choc septique (1). Toutefois, le niveau de preuve scientifique reste très faible dans la littérature. Ainsi, l'utilisation des aminosides dans le choc septique reste sujette à controverse et leur utilisation diffère en fonction des centres.

En France, une étude épidémiologique sur 3 mois consécutifs a été menée en 2014 (30). Parmi les patients admis au sein de 176 centres, 3323 patients ont reçu un aminoside, dont 13.5% dans le contexte d'un choc septique, principalement dans le cadre d'une infection urinaire (24.7%). Le suivi des recommandations françaises de 2011 était adapté dans seulement 23,2% des cas (30). Ces données illustrent les difficultés d'utilisation des aminosides, la faible fenêtre thérapeutique et leur complexité d'utilisation participant probablement à des prescriptions et à un monitoring inadapté, entraînant une difficulté d'interprétation des études menées jusqu'alors.

4) Données disponibles concernant l'utilisation des aminosides dans le choc septique

Les premières études menées évaluant l'intérêt d'une bithérapie associant un aminoside ont été réalisées dans des populations de patients ayant une bactériémie et/ou une immunodépression (31–33). Ces études retrouvaient des résultats divergents, mais avec des patients de sévérité variable, des bithérapies différentes avec des schémas posologiques multiples, limitant l'interprétation des résultats.

Dans des populations plus homogènes de choc septiques, en dépit d'un intérêt théorique certain, il n'existe pas de données robustes montrant une supériorité d'une combinaison antibiotique utilisant un aminoside en comparaison d'une monothérapie. Ainsi, les recommandations actuelles sont basées sur des méta-analyses controversées et des études rétrospectives.

En effet, une méta-analyse récente comparant l'efficacité d'une monothérapie par bêta-lactamine avec une bi-antibiothérapie comprenant un aminoside chez les patients septiques ne retrouvait pas de différence de mortalité alors que l'utilisation d'aminosides était associée à un risque significativement plus important de néphrotoxicité (34). D'autre part, en se basant sur une méta-régression suggérant qu'une combinaison antibiotique serait plus efficace dans le sous-groupe des patients en choc septique, une équipe a montré de façon rétrospective qu'une bi-antibiothérapie avec aminoside diminuerait la mortalité à 28 jours chez des patients ayant une documentation bactériologique (35,36). Cette controverse est amplifiée par la grande hétérogénéité des études en terme de recrutement, de sévérité et de schéma posologique.

Récemment, une équipe des Pays-Bas a publié un travail prospectif non randomisé, non contrôlé en exploitant les différences de pratiques entre deux centres. Dans cette étude comprenant 648 patients au total, un centre recommandait d'ajouter de la gentamicine à tous les chocs septiques et l'autre centre recommandait une abstention. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence statistique sur le nombre de sujets vivants à 14 jours (OR 1,41 IC à 95% 0,94-2,12) ni sur la présence d'insuffisance rénale (OR 1,39 IC à 95% 1,00-1,94) ou encore sur la durée du choc (OR 1,34 IC à 95% 0,96-1,86)(37). Toutefois, compte-

tenu de son approche méthodologique, l'applicabilité et l'exploitation de ces résultats est difficile.

Ainsi, l'objectif de ce travail est d'évaluer les effets sur la mortalité d'une combinaison antibiotique associant un aminoside dans une population de choc septique en utilisant un score de propension. Seront en particulier étudiés les sous-groupes des patients neutropéniques et bactériémiques.

IV. Etude réalisée

1) Objectif et type de l'étude

L'objectif de cette étude est l'évaluation de l'effet sur la mortalité en réanimation d'une bi-antibiothérapie probabiliste comprenant un aminoside dans une population de chocs septiques en utilisant un score de propension.

2) Matériels et méthodes

a. Patients

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique nationale française, au sein d'une réanimation médicale de 24 lits. Tous les patients de plus de 18 ans pris en charge pour un choc septique dans les 48 heures suivant l'admission en réanimation ont été inclus. Le comité d'éthique de la SRLF a approuvé la réalisation de cette étude et a proposé une dispensation de consentement du patient compte-tenu de la méthodologie rétrospective observationnelle. De multiples variables ont été mesurées informatiquement et

en temps réel par le biais du logiciel de prescription et de recueil de constantes du service (Clinisoft®). Le recueil de données au sujet des antécédents des patients a été recueilli manuellement après analyse des dossiers médicaux.

b. Définitions

Le choc septique était défini par une infection microbiologiquement prouvée ou cliniquement suspectée, associée à une insuffisance circulatoire aiguë nécessitant le recours à un support vasopresseur en dépit d'une expansion volémique adaptée (38). Les patients étaient classés en deux groupes : ceux ayant reçu au moins une dose d'aminosides et ceux n'en ayant pas reçu. La sévérité à l'admission était évaluée à l'aide du score SOFA (39) et du score IGS-II. Les patients étaient considérés comme immunodéprimés dès lors qu'une ou plusieurs des conditions suivantes était présente : patients ayant une tumeur solide avec une chimiothérapie dans les trois derniers mois ou une maladie métastatique en progression, une hémopathie, une transplantation solide d'organe, une infection par le VIH, un traitement par corticoïdes (> 3 mois quelle que soit la dose ou plus d'1 mg/kg d'équivalent de prednisone par jour pendant au moins 7 jours) ou un traitement par une drogue immunosuppressive.

Les caractéristiques de l'infection primaire recueillies incluaient la source de l'infection et le germe responsable si celui-ci était documenté. Le diagnostic de bactériémie était porté à partir de la positivité des hémocultures à des bactéries ou des levures. Le diagnostic d'infection à *Staphylococcus* à coagulase-négative nécessitait la positivité d'au moins deux hémocultures au même pathogène. Les infections urinaires étaient diagnostiquées en présence de signes systémiques

d'infection urinaire et de bactériurie. Les infections fongiques invasives étaient diagnostiquées selon les recommandations actuelles (40).

c. Prises en charge des patients

Les patients étaient pris en charge selon les recommandations actuelles (1). Les patients recevaient une antibiothérapie intraveineuse à large spectre précoce, selon le site présumé de l'infection, les antécédents d'antibiothérapie et les colonisations préalables éventuelles. Il était procédé à une désescalade antibiotique dès l'identification d'un éventuel pathogène. Le contrôle de la source, par chirurgie ou retrait de dispositifs implantables, était réalisé à chaque fois que nécessaire. Les patients étaient soumis à un protocole de sédation basé sur l'échelle RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) avec hétéro-évaluation toutes les trois heures et arrêt bi-quotidien des sédations.

d. Traitement antibiotique

Les patients admis en réanimation pour choc septique et recevant au moins une dose d'amikacine, de gentamicine ou de tobramycine étaient considérés comme les patients traités par aminosides. Nous avons recueilli de façon rétrospective la dose de charge, le délai d'administration avant ou après l'admission en réanimation et le nombre total d'injections. Lorsqu'ils avaient été réalisés, nous avons aussi recueilli le dosage au pic (C_{max}) et l'antibiogramme pour chaque pathogène identifié. Une C_{max} d'amikacine supérieure ou égale à 60 mg/L était considérée comme la cible à atteindre pour obtenir au moins 8 fois la CMI des bactéries (20,29). Chez les patients traités par gentamicine, la C_{max} cible était d'au moins 30 mg/L.

Les bêta-lactamines étaient classées de la façon suivante : cefotaxime et ceftriaxone sont considérées comme des céphalosporines de troisième génération, l'association piperacilline-tazobactam et la ceftazidime étaient considérées comme les bêta-lactamines anti-pseudomonales et les carbapénèmes comprenaient à la fois le méropénème et l'imipénème.

e. Statistiques

Les variables continues sont exprimées en médiane (avec interquartiles) et les variables catégorielles en nombre (pourcentage) et sont comparées par un test de Kruskal-Wallis, un Chi2 ou un test exact de Fischer, en fonction des critères d'applicabilité. A partir d'une régression logistique, nous avons élaboré un score de propension en incluant les variables associées avec l'utilisation des aminosides. Ce score comprenait l'âge, le sexe, les comorbidités, le score SAPS II, la source de l'infection, les données biologiques à l'admission, les éléments de prise en charge à l'admission (ventilation mécanique, épuration extra-rénale, support vasopresseur et balance hydrique). Les sujets étaient appareillés 1 :1 à partir du score de propension. Puisque deux événements étaient en compétition à la sortie de réanimation (décès ou sortie vivant), nous avons utilisé un modèle multivarié cause-spécifique construit en incluant tous les facteurs de risque de mortalité qui atteignaient un seuil de significativité de 0.2 en analyse univariée. Le modèle final était construit en incluant les variables par un processus de sélection de type « stepwise » à partir des critères d'Akaike. Les résultats sont exprimés en risque cause-spécifique (CSH, Cause Specific Hazard) avec leur intervalle de confiance à 95%. Toutes les analyses ont été réalisées à partir du logiciel R 3.1.1.

3) Résultats

a. Caractéristiques de la population étudiée

Entre janvier 2008 et décembre 2016, 1040 patients ont été inclus de façon consécutive en réanimation dans le service pour choc septique. Des aminosides ont été administrés à 616 patients (59%). Parmi ceux-ci, 379 ont reçu au moins une dose d'amikacine (62%), 229 patients ont reçu au moins une dose de gentamicine (37%) et 8 patients ont reçu au moins une dose de tobramycine (1%). Les patients étaient principalement de sexe masculin (n=664, 64%), avec un âge médian de 69 ans (25^{ème} – 75^{ème} IQ : 57-78). Le poumon constituait la principale source infectieuse (n=489, 47%). A l'admission, le score SOFA médian était de 9 (25^{ème} – 75^{ème} IQ : 6 - 13), 866 (83%) des patients étaient ventilés de façon mécanique avec une durée médiane de ventilation de 4 jours (25^{ème} – 75^{ème} IQ : 2 - 10) et 169 patients (16%) ont été dialysés à J1. La balance entrée-sortie au cours des 24 premières heures était en médiane de 2250 mL (25^{ème} – 75^{ème} IQ : 900 - 4000). La mortalité globale à J28 était de 35% (**Table 1**).

Variables	Cohorte totale (n=1040)
Age, années	69 (57 – 78)
Sexe masculin	664 (64)
Comorbidités	
Immunosuppression	384 (37)
Insuffisance cardiaque chronique	231 (22)
Diabète	208 (20)
BPCO	168 (16)
Insuffisance rénale chronique	141 (14)
Obésité	104 (10)
Cirrhose	112 (11)
Caractéristiques à l'admission en réanimation	
IGS II, points	68 (53 – 84)
Site infectieux initial	
Poumon	489 (47)
Digestif	128 (13)
Urinaire	125 (12)
Peau et tissus mous	81 (8)
Bactériémies	45 (4)
Autres	52 (5)
Inconnus	120 (11)
Biologie à l'admission	
Leucocytes, per mm ³	13,4 (6 – 22,5)
Protidémie, g/L	58 (50 – 66)
Créatininémie, µmol/L	141 (88 – 216)
Bilirubinémie, µmol/L	13 (8 – 27)
Temps de prothrombine, %	60 (45 – 72)
Prise en charge en réanimation	
Ventilation mécanique invasive	866 (83)
Epuratation extra-rénale à J1	169 (16)
Bilan entrée-sortie des premières 24h, mL	+2250 (+900 - +4000)
Noradrénaline totale à J1, mg	23 (7 – 60)
Recours à la chirurgie	230 (22)
Devenir des patients	
Créatininémie à J3 (µmol/L)	85 (51 – 153)
Créatininémie à la sortie (µmol/L)	87 (57 – 162)
Décision de limitation thérapeutique	181 (17)
Mortalité en réanimation	369 (35)

Table 1 : Caractéristiques des patients au sein de la cohorte globale.

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive, IGS-II : Index de gravité simplifié IIème version 2. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane avec leur 25^{ème} et 75^{ème} interquartiles.

b. Paramètres pharmacocinétiques des aminosides

Les paramètres pharmacocinétiques et les dosages en rapport avec l'utilisation d'aminosides dans la cohorte de patients après appariement sur le score de propension sont rappelés dans la **table 2**. La dose de charge médiane était de 20 mg/kg (25^{ème} – 75^{ème} IQ : 17 - 24) pour les patients traités par amikacine, de 5,4 mg/kg (25^{ème} – 75^{ème} IQ : 4,2 - 6) pour les patients traités par gentamicine et de 6,1 mg/kg (25^{ème} – 75^{ème} IQ : 5,1 – 7,9) pour les patients traités par tobramycine. Ainsi, la proportion de patients recevant une dose de charge adaptée aux recommandations de 2011 en amikacine, gentamicine et tobramycine est respectivement de 23%, 30% et 66%.

Le dosage du pic de concentration (C_{max}) a été réalisé chez 98 patients (28%) dans la cohorte appareillée et chez 172 patients dans la cohorte globale (28%). Après appariement, la cible recommandée n'était atteinte que dans 30% des cas pour l'amikacine, alors que celle-ci n'était jamais atteinte en cas de traitement par gentamicine ou tobramycine (**figure 1**). Les agents pathogènes étaient identifiés chez 71% des patients traités par amikacine, 67% des patients traités par gentamicine et 62% des patients traités par tobramycine. Parmi ceux-ci, le traitement antibactérien administré en probabiliste était adapté chez 83% des patients recevant une beta-lactamine seule et chez 92% des patients recevant une association comprenant un aminoside (p=0.01). De façon notable, les aminosides permettaient de récupérer une activité antibactérienne dans 12% des cas et la bêta-lactamine était le seul antibiotique actif chez 24% des patients (**figure 2**).

Variables	Tous (n=348)	Amikacine (n=218)	Gentamicine (n=127)	Tobramycine (n=3)
Dosage et administration des aminosides				
Administration avant l'admission en réanimation	50 (14)	27 (12)	23 (18)	0 (0)
Dose de charge, mg/kg	*	20 (17 – 24)	5.4 (4.2 – 6)	6.1 (5.1 – 7.9)
Dose de charge adaptée aux recommandations	91 (26)	51 (23)	38 (30)	2 (66)
Nombre total d'injections d'aminosides				
1	278 (80)	180 (83)	95 (75)	3 (100)
2	51 (17)	28 (12)	23 (18)	0 (0)
≥ 3	19 (3)	10 (5)	9 (7)	0 (0)
Dosages des aminosides				
Cmax disponible	98 (28)	60 (27)	37 (29)	1 (33)
Cmax médiane, mg/L	*	47.2 (35.7 – 60.6)	14.7 (10.4 – 19.6)	16.1
Cmax atteignant la cible recommandée	18 (18)	18 (30)	0 (0)	0 (0)

Table 2 : Paramètres pharmacocinétiques et dosages des aminosides au sein de la cohorte appariée.

Cmax : concentration d'aminosides au pic. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane avec leur 25^{ème} et 75^{ème} interquartiles.

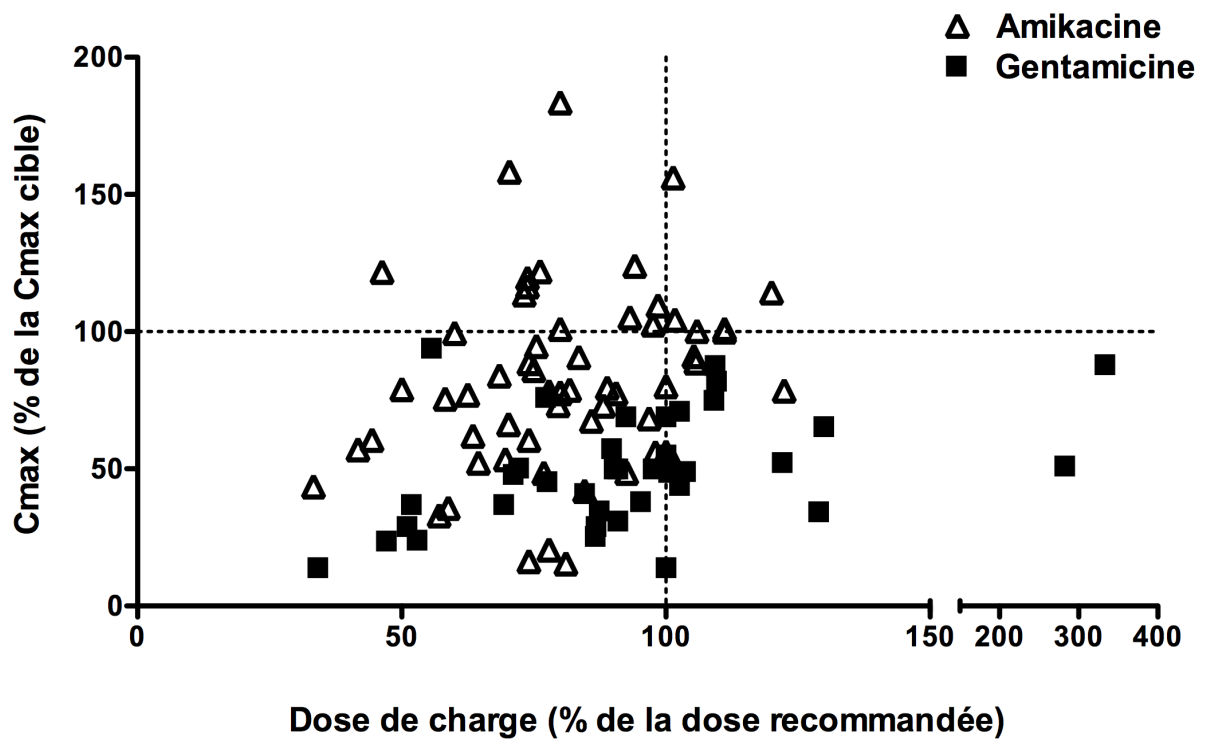


Figure 1 : Doses de charge des aminosides et concentrations aux pics obtenues (Cmax) pour l'amikacine et la gentamicine au sein de la cohorte appariée.

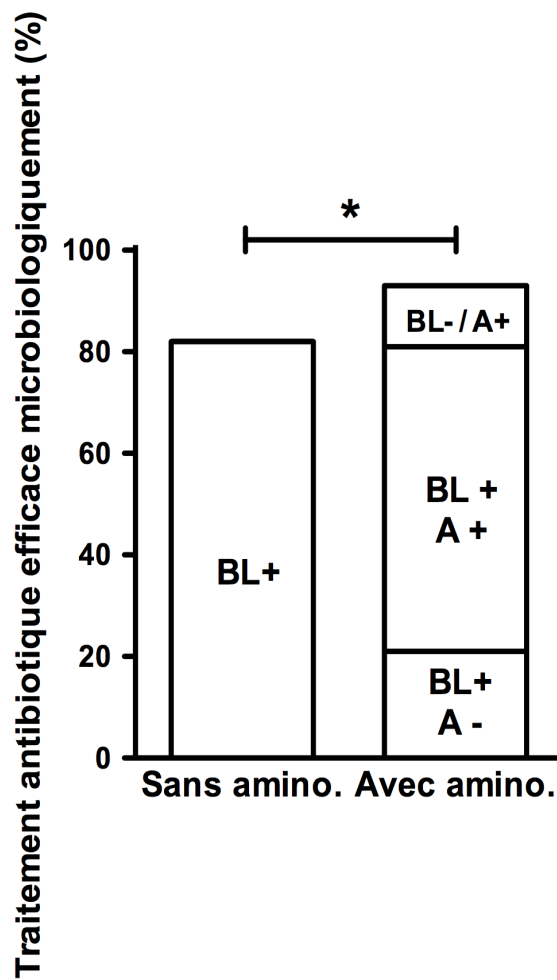


Figure 2 : Proportion de patients ayant un traitement antibiotique adapté parmi ceux ayant une documentée microbiologique en fonction de l'administration d'aminosides au sein de la cohorte appariée.

BL : bêta-lactamine, A : aminoside, * : $p < 0,05$

c. Score de propension

Les patients traités par aminosides étaient comparés à ceux n'en recevant pas et les résultats sont rapportés dans la **table 3**. Avant application du score de propension, les patients recevant au moins une dose d'aminoside étaient plus âgés (70,2 vs. 67,5 ans, $p=0,02$), étaient plus fréquemment immunodéprimés (40% vs. 31%, $p=0,005$), avaient un score IGS-II plus élevé (70 vs. 65, $p=0,002$), étaient moins souvent ventilés de façon mécanique (81% vs. 86%, $p=0,03$), avaient une créatininémie à l'admission plus élevée (144. Vs. 131 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,007$) et avaient plus fréquemment une bactériémie (39% vs. 25%, $p=0,001$). En raison du manque de données, 76 (19,8%) des patients n'ont pas pu avoir un score de propension calculé. Au total, 348 patients ont pu être appariés dans chaque groupe.

Au sein de la cohorte appariée, les patients recevant au moins une dose d'aminosides étaient plus fréquemment traités par corticoïdes (50% vs. 42%, $p=0,03$), avaient une protidémie significativement plus basse (58 vs. 60,5 g/L, $p=0,009$) et avaient un compte leucocytaire plus bas (12 vs. 14,4 G/L, $p=0,01$). Aucune autre différence n'était retrouvée concernant les variables à l'admission.

Variables	Avant appariement			Après appariement		
	Aminosides (n=616)	Sans aminosides (n=424)	p	Aminosides (n=348)	Sans aminosides (n=348)	p
Age, années	70.2 (58.2 – 79.7)	67.5 (56.5 – 77.5)	0.02	70.2 (56.6 – 79)	66.9 (55.9 – 76.9)	0.06
Sexe masculin	386 (62)	278 (65)	0.36	227 (65)	228 (65)	1
Comorbidités						
Immunosuppression	249 (40)	135 (31)	0.005	127 (37)	105 (30)	0.09
Insuffisance cardiaque chronique	134 (22)	97 (23)	0.7	77 (22)	77 (22)	1
Diabète	122 (20)	86 (20)	0.87	70 (20)	70 (20)	1
BPCO	106 (17)	62 (15)	0.3	60 (17)	50 (14)	0.35
Insuffisance rénale chronique	85 (14)	56 (13)	0.85	51 (15)	48 (14)	0.83
Obésité	60 (10)	44 (10)	0.75	36 (10)	36 (10)	1
Cirrhose	61 (10)	51 (12)	0.31	42 (12)	43 (12)	1
Caractéristiques à l'admission						
IGS-II, points	70 (53 – 87)	65 (51 – 80)	0.002	68 (52 – 85)	65 (51 – 80)	0.17
Site infectieux initial						
Poumon	241 (39)	248 (58)		169 (48)	202 (58)	
Digestif	82 (13)	46 (11)		44 (13)	37 (11)	
Urinaire	101 (17)	24 (5)		24 (7)	17 (5)	
Peau et tissus mous	57 (9)	24 (5)	<0.001	30 (9)	23 (7)	0.29
Bactériémies	33 (5)	12 (3)		13 (4)	9 (3)	
Autres	29 (5)	23 (5)		20 (6)	21 (6)	
Inconnus	73 (12)	47 (11)		48 (14)	39 (12)	
Documentation microbiologique						
Bactériémie	241 (39)	106 (25)	<0.001	114 (33)	90 (26)	0.055
Microorganismes						
Bactérie gram négative	290 (47)	131 (31)		137 (60)	102 (45)	
Bactérie gram positive	120 (19)	120 (28)	<0.001	85 (38)	114 (50)	0.003
Fongique	9 (1)	10 (2)		4(2)	11 (4.5)	
Mycobactérie	0 (0)	2 (0.5)		0 (0)	1 (0.5)	

Biologie à l'admission						
Leucocytes, per mm ³	12.8 (4.9 – 23.8)	14.2 (7 – 21.9)	0.11	12 (5.5 – 21.9)	14.4 (7.4 – 23)	0.01
Protidémie, g/L	56 (49 – 64)	60 (53 – 68)	<0.001	58 (51 – 66)	60.5 (53 – 68)	0.009
Créatininémie, µmol/L	144 (95 – 228)	131 (80 – 201)	0.007	139 (84 – 225)	132 (82 – 206)	0.23
Bilirubinémie, µmol/L	13 (8 – 27)	12 (7 – 25)	0.22	13 (8 – 26)	12 (7 – 23)	0.29
Temps de prothrombine, %	58 (42 – 71)	63 (47 – 74)	<0.001	61 (45 – 73)	63 (48 – 73)	0.21
Prise en charge en réanimation						
Ventilation mécanique invasive	500 (81)	366 (86)	0.03	292 (84)	305 (88)	0.19
Epuration extra-rénale à J1	110 (18)	59 (14)	0.13	58 (17)	52 (15)	0.60
Epuration extra-rénale	319 (52)	162 (38)	<0.001	179 (51)	131 (38)	<0.001
Bilan entrée-sortie des premières 24h, mL	2485 (1000 – 4378)	2088 (717 – 3552)	<0.001	2358 (900 – 4200)	2136 (900 – 3700)	0.18
Noradrénaline totale à J1, mg	28.2 (8.5 – 73)	18.2 (5.3 – 48.2)	<0.001	25 (5.8 – 55.2)	20 (6.9 – 50.3)	0.20
Type de bêta-lactamine reçue						
Céphalosporine de 3 ^{ème} génération	173 (28)	161 (38)		106 (30)	137 (39)	
Anti-pseudomonale	268 (44)	137 (31)	<0.001	151 (43)	109 (31)	<0.001
Carbapénème	120 (19)	47 (12)		52 (15)	40 (11)	
Autres	55 (9)	79 (19)		39 (11)	62 (18)	
Recours à la chirurgie	166 (27)	64 (15)	<0.001	69 (20)	55 (16)	0.20
Devenir						
Créatininémie à J3 (µmol/L)	85 (50 – 153)	85 (51 - 152.2)	0.71	91 (54 - 158.5)	89.5 (54.75 - 158.2)	0.86
Créatininémie à la sortie (µmol/L)	90 (58 – 173)	83 (54.75 - 144.2)	0.019	92.5 (58 – 177)	79.5 (54 - 137.5)	0.024
Décision de limitation thérapeutique	136 (22)	117 (28)	0.047	52 (15)	69 (20)	0.11
Mortalité en réanimation	229 (37)	140 (33)	0.19	126 (36)	103 (29)	0.076

Table 3 : Caractéristiques des patients avant et après appariement sur le score de propension en fonction de l'administration d'aminoside. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane avec leur 25^{ème} et 75^{ème} interquartiles.

d. Déterminants de la mortalité dans la cohorte appariée

L'analyse de survie en risque compétitif des facteurs associés à la mortalité dans la population de choc septique après appariement sur le score de propension est reprise dans la **table 4**. A partir d'une régression multivariée avec un modèle de Cox cause-spécifique, l'utilisation d'au moins une dose d'aminoside n'était pas associée à la mortalité (CSH=1,1 ; 25^{ème} – 75^{ème} IQ : 0,9 – 1,55, p=0,25) **figure 3**. En revanche, l'âge à l'admission, un antécédent de cirrhose, la mise en place d'une ventilation mécanique et d'une épuration extra-rénale à J1 étaient associés à une plus grande mortalité en réanimation.

Variables	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	CSH	95% CI	p	CSH	95% CI	p
Sexe masculin	0.76	0.58 – 0.99	0.04			
Age, années	1.02	1.01 – 1.03	<0.001	1.02	1.01 – 1.03	<0.001
Cirrhose	1.31	0.92 – 1.85	0.13	1.51	1.04 – 2.17	0.03
Immunosuppression préalable	1.67	1.28 – 2.17	<0.001			
Infection associée aux soins	1.26	0.97 – 1.64	0.08			
Bactériémie	1.24	0.93 – 1.65	0.14			
IGS II (+10 points)	1.02	1.01 – 1.02	<0.001			
Lactate à l'admission	1.08	1.04 – 1.12	<0.001			
Bilan entrée-sortie des 24h	1.01	1.005 – 1.01	0.001			
Épuration extra-rénale à J1	2.38	1.77 – 3.20	<0.001	1.66	1.18 – 2.32	0.003
Aminosides	1.31	0.99 – 1.69	0.05	1.19	0.90 – 1.55	0.25
Ventilation mécanique	3.82	1.41 – 10.3	0.008	2.77	1.01 – 7.57	0.05

Table 4 : Paramètres associés à la mortalité en réanimation en analyse univariée et multivariée en risque compétitif au sein de la cohorte après appariement sur le risque de propension.

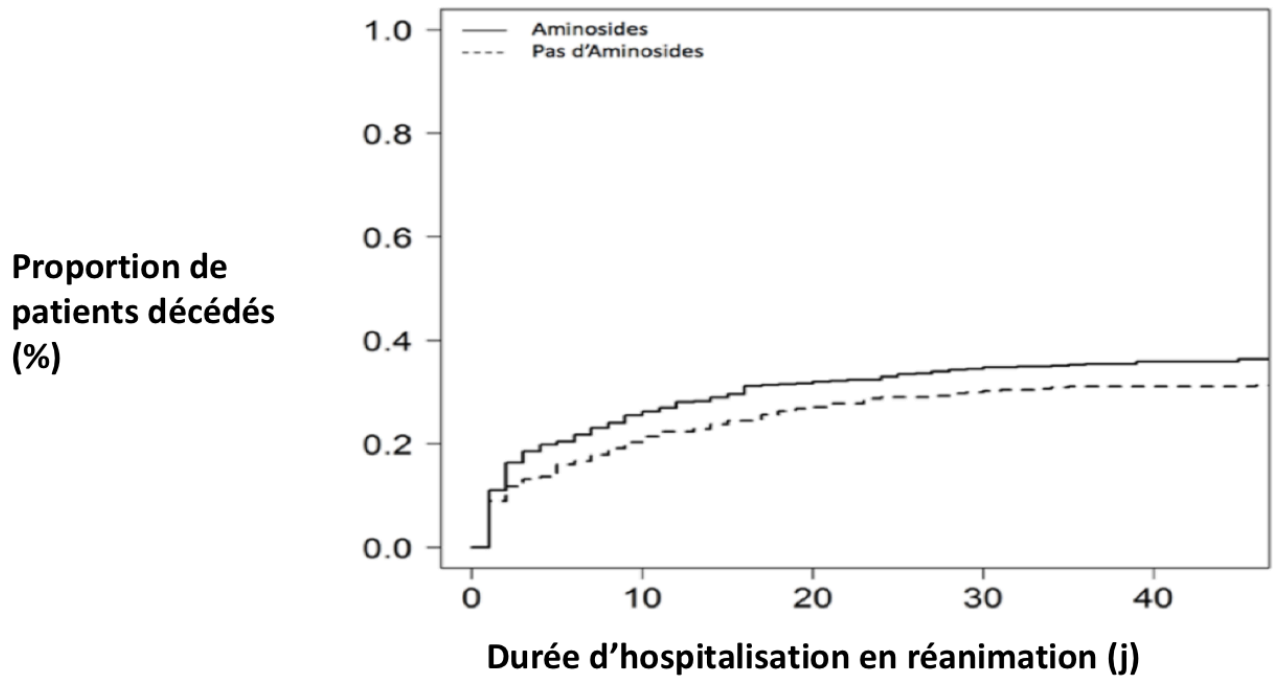


Figure 3 : Incidence cumulative de la mortalité en réanimation après régression multivariée, selon l'utilisation d'au moins une dose d'aminosides après appariement sur risque de propension (CSH=1,1 ; 25^{ème} – 75^{ème} IQ : 0,9 – 1,55, p=0,25)

e. Effets des aminosides dans les sous-groupes neutropéniques ou bactériémiques

Avant appariement sur le score de propension, nous n'avons pas retrouvé d'association entre l'administration d'au moins une dose d'aminoside et la mortalité dans les sous-groupes de patients neutropéniques ou bactériémiques (respectivement HR=1,15 ; IC 0,83 – 1,61 ; p=0,4 et HR=1,08 ; IC 0,71 – 1,63 ; p=0,72). Dans la cohorte appariée, nous avons retrouvé des résultats superposables pour les patients neutropéniques ou bactériémiques (respectivement HR=1,11 ; 0,75- 1,62, p=0,61 et HR=1,103; 0,64- 1,66, p=0,91).

4) Discussion

Dans cette étude, nous avons montré que l'utilisation d'une bi-antibiothérapie probabiliste associant un aminoside permet une augmentation de l'efficacité microbiologique en comparaison de la monothérapie dans une population de patients admis en réanimation pour choc septique. En revanche, avant et après ajustement sur le score de propension, l'utilisation d'aminosides n'était pas associée à la mortalité dans la population globale ni dans les sous-groupes de patients neutropéniques ou bactériémiques.

Compte-tenu de l'importance de la charge bactérienne initiale, de la clairance des pathogènes, du risque d'émergence de souches multi-résistantes et des modifications des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques induits par le choc septique, l'utilisation d'une combinaison d'antibiotique à la phase initiale du choc septique est un sujet de grande importance. Les deux classes les plus utilisées en raison de leurs caractéristiques et propriétés intrinsèques sont les aminosides et les fluoroquinolones.

Les aminosides sont une classe d'antibiotiques bactéricides hydrophiles à large spectre d'action, avec un faible volume de distribution et des propriétés antimicrobiennes multiples. Ils exercent un effet bactéricide rapide et concentration-dépendant via la fixation à la sous-unité 30S du ribosome bactérien et entraînent l'accumulation de protéines bactériennes non fonctionnelles. Ils exercent aussi un effet post-antibiotique prolongé sur de multiples espèces bactériennes, et ce sans effet inoculum. De plus, des données expérimentales et obtenues *in vitro* suggèrent un effet synergique lorsqu'ils sont utilisés en association avec les bêta-lactamines sur les bactéries gram négatives et les

streptocoques (41). Toutefois, comme discuté précédemment, en dépit d'un intérêt théorique indéniable dans le contexte du choc septique, le niveau de preuve dans la littérature demeure faible, et les recommandations actuelles sont basées sur des études rétrospectives et des méta-analyses contradictoires. En effet, si les données disponibles rapportent des résultats hétérogènes, elles diffèrent notablement par le type de patient, la sévérité de leur état et les schémas posologiques d'administration utilisés.

Toutefois, en dehors de toute considération épidémiologique ou méthodologique, les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ne sont quasiment jamais pris en compte dans les études préalablement publiées. Comme discuté précédemment, plusieurs paramètres en lien avec la prise en charge en réanimation peuvent influencer ces paramètres, comme la balance entrée-sortie, l'augmentation du volume de distribution ou les systèmes d'épuration extra-rénale. Plusieurs études récentes ont en effet décrit une fréquence élevée de sous-dosages en aminosides ou beta-lactamines en dépit de doses de charge élevées (28,42). Dans la mesure où l'effet bactéricide des aminosides est intimement lié à l'obtention d'un pic de C_{max} permettant un rapport C_{max}/CMI élevé, l'obtention de paramètres pharmacologiques sub-optimaux majore le risque d'inefficacité des aminosides.

Dans notre étude, nous avons retrouvé une proportion globale faible (26%) de patients pour lesquels la dose de charge administrée d'aminoside correspondait à la dose recommandée. L'interprétation de cette donnée doit prendre en compte plusieurs éléments. D'une part, un nombre important de patients présentaient des comorbidités telles qu'une insuffisance rénale chronique ou une cirrhose pouvant conduire le praticien en charge à diminuer

volontairement la dose d'aminoside administrée. D'autre part, la créatininémie à l'admission était élevée dans les deux groupes, reflet potentiel d'une possible réticence des médecins à administrer un néphrotoxique. Enfin, les pratiques consistant à majorer les doses d'aminosides pour pouvoir atteindre un pic élevé sont récentes et peuvent interférer avec les données dont nous disposons et qui s'étalent sur une période allant de 2008 à 2016. Par exemple, dans l'un des travaux princeps menés par Moore en 1987, la dose d'amikacine administrée était de 8 mg/kg (11).

Dans ce contexte, nous avons retrouvé un taux d'obtention de C_{max} très faible. En effet, parmi le tiers de patients pour lesquels était disponible un dosage de concentration au pic, seulement 30% des patients atteignaient la cible recommandée. Compte-tenu de l'importance de l'effet bactéricide des aminosides, ce résultat semble de première importance. Tout d'abord, il pourrait participer à expliquer l'hétérogénéité des résultats rapportés dans la littérature et pour lesquels nous ne disposons pas de données pharmacocinétiques. Ensuite, il illustre l'importance de prendre en considération la sensibilité des pathogènes aux aminosides. En effet, la cible de C_{max} est définie pour obtenir au moins 8 fois la CMI de bactéries habituellement peu sensibles, telles que *Pseudomonas aeruginosa* et des entérobactéries, sous-estimant ainsi potentiellement l'efficacité des aminosides sur certaines souches bactériennes plus sensibles.

Une autre raison avancée pour justifier l'utilisation d'une combinaison antibiotique contenant un aminoside dans le choc septique est l'obtention possible d'une bactéricidie, en particulier dans le sous-groupe des patients immunodéprimés en raison d'une bactériémie fréquente et d'une neutropénie, quantitative ou fonctionnelle. Parce qu'elle est remise en question (34,43), nous

avons étudié dans notre cohorte l'hypothèse d'un effet bénéfique des aminosides chez les patients neutropéniques en choc septique. Nous n'avons retrouvé aucune association entre la mortalité de ces patients et l'utilisation d'aminosides.

Bien que difficile à investiguer chez l'Homme, le concept de synergie devrait quant à lui faire l'objet d'une attention marquée compte-tenu des résultats d'une étude récente montrant que les effets antagoniques sont plus fréquents que les synergies et que plus de 70% des interactions entre drogues sont spécifiques aux espèces (44).

Un certain nombre de limites sont présentes dans ce travail. Premièrement, en raison de l'approche méthodologique rétrospective et monocentrique, nous ne pouvons mettre en évidence que des associations et pas de relation de causalité entre les variables. Deuxièmement, nous n'avons dans notre étude qu'une faible proportion de patients pour lesquels la dose de charge recommandée est atteinte. S'il s'agit là d'un reflet de la pratique quotidienne, on peut y voir une interférence possible avec l'efficacité des aminosides dans le choc septique. De plus, nous ne disposons pas d'un recueil exhaustif des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour l'ensemble de notre cohorte. Enfin, le choc septique est ici défini selon les critères de SEPSIS-II et peut donc sous-estimer la gravité de certains malades dès lors que l'on considère la valeur du lactate à l'admission.

Toutefois, ce travail présente aussi certaines forces intrinsèques. Premièrement, nous avons pris en compte dans notre analyse plusieurs éléments de prise en charge, tels que la balance entrée-sortie ou la mise en place d'une épuration extra-rénale, dont on sait qu'ils peuvent influencer l'efficacité des

aminosides. Ensuite, nous avons utilisé une approche statistique robuste en réalisant un score de propension permettant de diminuer le risque de biais. Enfin, nous avons récolté des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour essayer d'approfondir l'interprétation des données.

5) Conclusion

Dans une population de chocs septiques, nous n'avons retrouvé aucune association entre la mortalité et l'utilisation d'une combinaison antibiotique comprenant au minimum une dose d'aminosides. Les résultats étaient similaires dans le sous-groupe des patients neutropéniques ou bactériémiques. Nous notons une faible proportion de patients pour lesquels les doses et les objectifs recommandés sont atteints. Cette donnée d'importance pourrait participer à expliquer l'hétérogénéité des résultats obtenus jusqu'alors, soulignant ainsi la nécessité d'inclure les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dans les études futures.

Liste des abréviations / Annexes / Bibliographie

Liste des abréviations :

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé

ARN : Acide ribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATP : Adénosine triphosphate

AUC : Air Under the Curve

C_{max} : Concentration maximale

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CSH : Cause Specific Hazard

HR : Hazard Ration

IC : Intervalle de confiance

IGS : Index de Gravité Simplifiée

IL-1 ou IL-6 : Interleukine 1 ou 6

IQ : Interquartile

OR : Odds Ratio, rapport des chances

PAM : Pression artérielle moyenne

PNN : Polynucléaires neutrophiles

RR : Risque Relatif

SAPS : Simplified Acute Physiology Score

SARM : Staphylocoques aureus résistant à la méticilline

SSC : Surviving Sepsis Campaign

SRLF : Société de Réanimation de langue Française

SFAR : Société Française d'Anesthésie et Réanimation

SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

TNF α : Tumor Necrosis Factor

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Bibliographie :

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* mars 2017;43(3):304-77.
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* févr 2016;193(3):259-72.
3. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *Br J Anaesth.* oct 2017;119(4):626-36.
4. Quenot J-P, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care.* 2013;17(2):R65.
5. Daviaud F, Grimaldi D, Dechartres A, Charpentier J, Geri G, Marin N, et al. Timing and causes of death in septic shock. *Ann Intensive Care* [Internet]. déc
6. Pavon A, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. Profile of the Risk of Death After Septic Shock in the Present Era: An Epidemiologic Study. *Crit Care Med.* nov 2013;41(11):2600-9.
7. Leibovici L. Long-term consequences of severe infections. *Clin Microbiol Infect.* juin 2013;19(6):510-2.
8. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* déc 2002;420(6917):885-91.
9. Llitjos JF, Introduction au système immunitaire, Ouvrage collectif CeMIR
10. Mingeot-Leclercq M-P, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: Activity and Resistance. *ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER.* 1999;43:11.
11. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical Response to Aminoglycoside Therapy: Importance of the Ratio of Peak Concentration to Minimal Inhibitory Concentration. *J Infect Dis.* 1 janv 1987;155(1):93-9.
12. Galimand M, Lambert T, Gerbaud G, Courvalin P. High-Level Aminoglycoside Resistance in the Beta-Hemolytic Group G Streptococcus Isolate BM272. :3.
13. Bryan LE, Kowand SK, Van Den Elzen HM. Mechanism of Aminoglycoside Antibiotic Resistance in Anaerobic Bacteria: Clostridium perfringens and Bacteroides fragilis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 janv 1979;15(1):7-13.
14. Philippon A. Résistance bactérienne : définitions, mécanismes, évolution. *EMC - Mal Infect.* janv 2008;5(3):1-13.
15. Patterson JE, Zervos MJ. High-Level Gentamicin Resistance in Enterococcus:

- Microbiology, Genetic Basis, and Epidemiology. Clin Infect Dis. 1 juill 1990;12(4):644-52.
16. Maloney J, Rimland D, Stephens DS, Terry P, Whitney AM. Analysis of Amikacin-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Developing in Patients Receiving Amikacin. :5.
 17. Schortgen F. Néphrotoxicité et médicaments. Réanimation. sept 2005;14(5):436-41.
 18. Zager RA, Prior RB. Gentamicin and gram-negative bacteremia. A synergism for the development of experimental nephrotoxic acute renal failure. J Clin Invest. 1 juill 1986;78(1):196-204.
 19. Boyer A, Gruson D, Bouchet S, Clouzeau B, Hoang-Nam B, Vargas F, et al. Aminoglycosides in Septic Shock: An Overview, with Specific Consideration Given to their Nephrotoxic Risk. Drug Saf. avr 2013;36(4):217-30.
 20. Mise au point sur le bon usage des aminosides administres par voie injectable. : Afssaps 2011
 21. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta- analysis. BMJ. 10 févr 1996;312(7027):338-44.
 22. Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-Daily Aminoglycoside Dosing in Immunocompetent Adults A Meta-Analysis. :9.
 23. Buijk S, Mouton J, Gyssens I, Verbrugh H, Bruining H. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. Intensive Care Med. juill 2002;28(7):936-42.
 24. Dulon D, Mosnier I, Bouccara D. Ototoxicité médicamenteuse. EMC - Oto-Rhino-Laryngol. nov 2012;7(4):1-12.
 25. Dulon D, Aurousseau C, Erre J-P, Aran J-M, Dulon D. Relationship between the nephrotoxicity and ototoxicity induced by gentamicin in the guinea pig. Acta Otolaryngol (Stockh). janv 1988;106(3-4):219-25.
 26. Rello J, Lisboa T, Lujan M, Gallego M, Kee C, Kay I, et al. Severity of Pneumococcal Pneumonia Associated With Genomic Bacterial Load. Chest. sept 2009;136(3):832-40.
 27. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis: Crit Care Med. déc 2003;31(12):2742-51.
 28. de Montmollin E, Bouadma L, Gault N, Mourvillier B, Mariotte E, Chemam S, et al. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. Intensive Care Med. juill 2014;40(7):998-1005.
 29. Mise au point sur le bon usage des aminosides administres par voie injectable. : Afssaps 2011

30. On behalf of the Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), the Observatoire National de l'Épidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) and the Surveillance de la Prescription des Antibiotiques (SPA) group, Robert J, Péan Y, Alfandari S, Bru J-P, Bedos J-P, et al. Application of guidelines for aminoglycosides use in French hospitals in 2013–2014. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* juill 2017;36(7):1083–90.
31. Antimicrobial synergism in therapy of Gram-Negative rod bacteremia Elizabeth T. Anderson *Chémotherap* 24: 45-54 1978
32. Bouza E, Muñoz P. MONOTHERAPY VERSUS COMBINATION THERAPY FOR BACTERIAL INFECTIONS. *Med Clin North Am.* nov 2000;84(6):1357–89.
33. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* août 2004;4(8):519–27.
34. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. 2014;180.
35. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study: *Crit Care Med.* août 2010;38(8):1651–64.
36. Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis*: *Crit Care Med.* sept 2010;38(9):1773–85.
37. Ong DSY, Frencken JF, Klein Klouwenberg PMC, Juffermans N, van der Poll T, Bonten MJM, et al. Short-Course Adjunctive Gentamicin as Empirical Therapy in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 15 juin 2017;64(12):1731–6.
38. for the International Sepsis Definitions Conference, Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* avr 2003;29(4):530–8.
39. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. :4.
40. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 15 juin 2008;46(12):1813–21.
41. Hermann T. Aminoglycoside antibiotics: old drugs and new therapeutic

approaches. *Cell Mol Life Sci.* juill 2007;64(14):1841-52.

42. Taccone FS, Laterre P-F, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, et al. Inesaurchfficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. 2010;9.

43. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* avr 2002;2(4):231-42.

44. Brochado AR, Telzerow A, Bobonis J, Banzhaf M, Mateus A, Selkrig J, et al. Species-specific activity of antibacterial drug combinations. *Nature.* juill 2018;559(7713):259-63.

Résumé

Introduction : L'association d'antibiotique comprenant un aminoside est recommandé à la phase initiale du choc septique. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de cette association sur la mortalité en réanimation dans une population en état de choc septique.

Méthodes : Cette étude rétrospective, observationnelle et monocentrique menée au sein du service de médecine intensive et réanimation de l'hôpital Cochin a inclus tous les patients admis pour choc septique. Les données épidémiologiques, de prise en charge et pharmacocinétiques ont été analysées à partir d'un score de propension avec une analyse multivariée en risque compétitif.

Résultats : Entre janvier 2008 et décembre 2016, 1040 patients ont été admis, ayant une mortalité globale en réanimation de 35%. Une antibiothérapie associant au moins une dose d'aminoside a été administrée chez 616 (59%) patients. Après appariement sur le score de propension, 348 patients étaient inclus dans chaque groupe. L'objectif de concentration au pic (C_{max}) n'était atteint que dans 30% des cas pour l'amikacine et jamais pour la gentamicine. La mortalité était de 36% chez les patients ayant reçu un aminoside en comparaison de 29% chez les patients n'en ayant pas reçu ($p=0,07$ en analyse univariée). L'analyse multivariée ne retrouve pas d'association entre l'administration d'aminoside et la mortalité (CSH : 1,19 [0,95-1,55], $p=0,25$).

Conclusion : Une association d'antibiotique probabiliste comprenant des aminosides ne modifie pas la mortalité des patients en choc septique. Les paramètres et objectifs pharmacocinétiques mesurés ne sont que rarement atteints.

Mots clés : Choc septique, aminosides, bi-antibiothérapie, score de propension