FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE

DEUXIÈME ÉDITION : SEPTEMBRE 2022

Fiches

DE RECOMMANDATIONS POUR UN BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

SOMMAIRE

GÉNÉRALITÉS

- **Généralités sur les antibiotiques et l'antibiorésistance**
  - Soigner par antibiothérapie
  - Notions générales sur l'antibiorésistance
  - Le vétérinaire face à l'antibiorésistance
  - L'antibiothérapie ne fait pas tout

MODALITÉS DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

- Pour une antibiothérapie prudente et raisonnée
- Antibiothérapie probabiliste, principes et mise en pratique
- Problématiques de l'usage des antibiotiques chez les « nouveaux animaux de compagnie »

BACTÉRIOLOGIE

- Les *Bacillus*
- *Bordetella bronchiseptica*
- Les corynébactéries
- Les entérobactéries
- Les entérocoques
- Les Pasteurelles
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Les staphylocoques à coagulase négative
- Les staphylocoques à coagulase positive :
  - *Staphylococcus pseudintermedius*
  - *Staphylococcus aureus*
- Les streptocoques

LES PRINCIPALES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES

- Les aminosides
- Les céphalosporines
- Les polypeptides : la colistine
- Les fluoroquinolones
- Les macrolides et lincosamides
- Les nitro-imidazolés
- Les pénicillines
- Les phénicolés
- Les tétracyclines
- Les sulfamides et le triméthoprime

PHARMACOLOGIE

- Association d'antibiotiques
- Pharmacologie des antibiotiques : pharmacodynamie et pharmacocinétique

ASPECTS RÉGLEMENTAIRES

- Encadrement réglementaire de l'antibiothérapie : historique et situation actuelle
- Réglementation des antibiotiques d'importance critique en médecine vétérinaire. Le décret
- Réglementation des antibiotiques d'importance critique en médecine vétérinaire. L'arrêté
- Principes du traitement antibiotique chez la poule de compagnie

FICHES CLINIQUES - RECOMMANDATIONS

CANCÉROLOGIE

- Recommandations d'antibiothérapie chez Les chiens et les chats atteints de cancer et recevant une chimiothérapie à visée anticancéreuse
- Recommandations d'antibiothérapie chez l'animal atteint de cancer, dans le contexte de la réalisation d'un acte de biopsie non chirurgicale et/ou d'une procédure Interventionnelle
- Recommandations d'antibiothérapie chez les petits mammifères de compagnie atteints de cancer et recevant une chimiothérapie anticancéreuse
- Recommandations d'antibiothérapie chez l'animal atteint de cancer dans le contexte de la réalisation d'une radiothérapie

CARDIOLOGIE

- Recommandations d'antibiothérapie lors d'endocardite bactérienne chez le chien et le chat

SOMMAIRE

CHIRURGIE : DONNÉES GÉNÉRALES

- Antibiotiques et définitions utiles en chirurgie
- Catégorisation des interventions chirurgicales selon la classification d'Altemeier

CHIRURGIE DES TISSUS MOUS

- Antibioprophylaxie en chirurgie générale chez les carnivores domestiques
- Infection du site opératoire et utilisation raisonnée des antibiotiques en chirurgie générale
- Évaluation du risque septique en chirurgie chez les carnivores domestiques

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE

- Utilisation raisonnée des antibiotiques en chirurgie ostéo-articulaire chez les carnivores domestiques : antibioprophylaxie
- Utilisation raisonnée des antibiotiques en chirurgie ostéo-articulaire chez les carnivores domestiques : antibiothérapie

DERMATOLOGIE

- Pyodermites de surface chez le chien
- Pyodermites superficielles chez le chien
- Pyodermites profondes chez le chien
- Otites externes non suppurées
- Antibiothérapie lors d'otite chez le lapin de compagnie
- Traitement des abcès et granulomes des oiseaux et reptiles
- Biofilm et antibiotiques
- Utilisation des antiseptiques en dermatologie

NEUROLOGIE

- Otites moyennes/internes chez le chien et chez le chat
- Les infections du système nerveux central du chien et du chat
- Spondylodiscites chez le chien & le chat

ODONTO-STOMATOLOGIE

- Prescription et utilisation raisonnées des antibiotiques lors de maladie parodontale chez les chiens et les chats
- Prescription et utilisation raisonnées des antibiotiques lors de pulpite chez les chiens, les chats et les furets
- Chirurgie et infections orales chez le chien et le chat
- Antibiothérapie lors d'abcès dentaire chez le lapin de compagnie

OPHTALMOLOGIE

- Conjonctivites bactériennes chez le chien et le chat
- Kératites ulcéreuses chez le chien et le chat
- Conjonctivites bactériennes chez le lapin

AFFECTIONS BACTÉRIENNES DE L'APPAREIL DIGESTIF

- Entérites aigües chez le chien et le chat
- Entéropathies chroniques chez le chien et le chat
- Affections hépatobiliaires chez le chien et le chat
- Pancréatites chez le chien et le chat

AFFECTIONS BACTÉRIENNES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

- Bon usage des antibiotiques lors de rhinites chez le chien et le chat
- Rhinites chez le rat
- Bon usage des antibiotiques lors de trachéobronchite aigüe (« toux de chenil ») chez le chien
- Bronchopneumonies chez le chien et le chat
- Bon usage des antibiotiques lors d'affections pleurales bactériennes chez le chien et le chat

SOMMAIRE

AFFECTIONS BACTÉRIENNES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR

- Proposition de catégorisation des antibiotiques pour une prescription raisonnée en reproduction canine et féline
- Vaginite chez la chienne et chez la chatte
- Métrite infectieuse chronique chez la chienne et chez la chatte
- Métrite infectieuse aigüe chez la chienne et chez la chatte
- Pyomètre chez la chienne et chez la chatte
- Mammites chez la chienne et chez la chatte
- Prostatites bactériennes du chien
- Orchites/épididymites bactériennes du chien et du chat
- Antibiothérapie lors de balanoposthite chez le chien
- Utilisation des antibiotiques chez le chien et le chat nouveau-nés
- Antibiothérapie lors d'avortement chez la chienne et chez la chatte
- Utilisation des antibiotiques chez la femelle gravide et la femelle en lactation dans les espèces canine et féline

URGENCE ET RÉANIMATION

- Sepsis et choc septique chez le chien et chat
- Péritonites post-traumatiques
- Les bronchopneumonies par aspiration chez le chien et le chat
- Les brûlures
- Plaies complexes
- Antibiothérapie dans le traitement des parvoviroses canines et félines
- Prescription et utilisation raisonnées des antibiotiques chez les animaux de compagnie lors d'infections nosocomiales

URO-NÉPHROLOGIE

- Infections du tractus urinaire chez le chien
- Infections du tractus urinaire chez le chat

MALADIES INFECTIEUSES SPÉCIFIQUES

- Leptospiroses
- Hémobartonellose féline
- Antibiothérapie lors de chlamydiose chez les oiseaux

PRÉLÈVEMENTS

- Les prérequis à la réalisation pratique et à l'interprétation d'un examen bactériologique
- Prélèvements pour examen bactériologique
- Guide pratique des prélèvements pour analyse bactériologique chez les NAC

© AFVAC Paris
Tous droits réservés, textes et iconographie.
Reproduction interdite, par quelque procédé que ce soit, sans l'autorisation de l'éditeur.

RETOUR AU SOMMAIRE

Jean-Yves Madec (ANSES)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES ET L'ANTIBIORÉSISTANCE

Soigner par antibiothérapie

HISTOIRE DES ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques sont très largement associés à la révolution médicale du XXe siècle. On parle du « miracle antibiotique ». Les premiers antibiotiques (pénicillines) sont des substances naturelles produites par une levure du genre *Penicillium*. Par la suite, d'autres antibiotiques ont été obtenus par semi-synthèse ou synthèse complète. Les efforts de recherche ont d'abord consisté à rechercher des antibiotiques naturels en testant des milliers de micro-organismes (levures ou bactéries) susceptibles d'en produire spontanément. Puis, la synthèse chimique a pris le relais, afin de créer des médicaments plus performants.
Au XIXe siècle, plusieurs scientifiques (Pasteur, Joubert, Vuillemin) avaient déjà remarqué que certains micro-organismes étaient capables d'en inhiber d'autres. Mais c'est à partir des années 1900 que les scientifiques s'attaquent au problème majeur des maladies infectieuses. A cette époque, la syphilis, la tuberculose et la typhoïde font des ravages, sans que l'on dispose de traitements efficaces. La microbiologie, la chimie organique et la médecine font d'immenses progrès, ce qui permet d'enchaîner les découvertes.

La synthèse chimique

C'est sur le terrain de la syphilis que les premiers résultats décisifs furent enregistrés. En 1910, Paul Ehrlich, un médecin allemand qui travaille sur les sels d'arsenic, met au point une molécule efficace, le Salvarsan®, qui devient le traitement antisyphilitique de référence jusqu'à l'avènement de la pénicilline. Par la suite, Ehrlich s'intéresse aux propriétés anti-infectieuses de certains colorants. Cette piste est suivie par Gerhard Domagk, en Allemagne, qui démontre en 1935 l'efficacité antibactérienne du Prontosil®. Plusieurs milliers de molécules sont alors développées, à la suite des travaux d'Ernest Fourneau à l'Institut Pasteur. Jusqu'aux années 1940, les sulfamides règnent en maîtres sur l'antibiothérapie.

Les substances naturelles

En 1939, le biologiste français René Dubos isole la gramicidine, une substance naturelle capable d'inhiber les bactéries à Gram positif. Mais on retient le plus souvent les travaux d'Alexander Fleming, un bactériologiste britannique qui, en rentrant de vacances en 1928, observe qu'un champignon (*Penicillium notatum*) s'est développé par hasard dans une culture de staphylocoques dont il a bloqué la croissance. Cette constatation n'est pas totalement nouvelle, mais ce n'est qu'en 1940 qu'Howard Florey et Ernst Boris Chain réussissent à isoler la substance responsable, la pénicilline. Celle-ci montre une efficacité remarquable sur le pneumocoque chez la souris. Les premiers essais sur l'Homme sont concluants, mais les médecins disposent de trop petites quantités pour que son usage se répande.

La production industrielle

La pénicilline est difficile à isoler et à produire. La Grande-Bretagne est en guerre et ne peut fournir un effort de recherche suffisant. Howard Florey se tourne alors vers les États-Unis. Une nouvelle levure est isolée, *Penicillium chrysogenum*, qui produit deux cents fois plus de pénicilline que la levure de Fleming. La production industrielle est confiée à plusieurs grands laboratoires pharmaceutiques. En 1941, les laboratoires Pfizer résolvent la difficulté d'une production à grande échelle, grâce à leur expérience de la fermentation en cuve, acquise dans la production d'acide citrique. La pénicilline devient alors un médicament essentiel en cette période de guerre, pour soigner les milliers de soldats blessés.

Jean-Yves Madec (ANSES)

Elle fait son entrée massive en Europe à la faveur du débarquement en Normandie, et devient l'antibiotique majeur, rapidement suivie par d'autres antibiotiques découverts après la guerre (terramycine, chloramphénicol, etc.). Pour leurs travaux sur la pénicilline, Fleming, Florey et Chain ont reçu le prix Nobel de médecine en 1945. L'OMS (Organisation mondiale de la santé) estime que les antibiotiques ont accru la durée de vie dans les pays occidentaux de plus de dix ans.

Par la suite, l'émergence de la résistance du staphylocoque à la pénicilline a enclenché cette course-poursuite entre nouvel antibiotique et bactérie résistante aux antibiotiques. Cet âge d'or d'une innovation pharmaceutique florissante enchaînant les découvertes de nouvelles familles d'antibiotiques s'est poursuivi jusqu'au début des années 2000. L'investissement industriel sur les antibiotiques s'est ensuite ralenti, au profit du développement de molécules plus rentables, notamment pour le traitement de maladies chroniques. Depuis, l'histoire médicale se trouve confrontée à l'équation complexe d'une augmentation de la prévalence des infections à bactéries multirésistantes et au tarissement des solutions thérapeutiques pour y répondre.

PLACE DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE, SIMILITUDES ET DIFFÉRENCES AVEC LA MÉDECINE HUMAINE

L'histoire de l'antibiothérapie en médecine vétérinaire est moins documentée qu'en médecine humaine. A l'évidence, les vétérinaires ont bénéficié de cette formidable avancée thérapeutique. Mais contrairement à la médecine humaine, ce ne sont assurément pas les problèmes d'antibiorésistance qui ont été un moteur de l'innovation en antibiothérapie dans le secteur animal.

Un exemple illustrant les différentes dynamiques entre les deux médecines est celui du staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*). C'est en 1961 que l'arrivée de la méticilline est une solution à l'émergence des *S. aureus* résistants à la pénicilline chez l'Homme, malheureusement de courte durée avec la survenue - rapide - des *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) en 1962. Depuis cette époque, le SARM est considéré comme l'un des pathogènes multirésistants les plus problématiques en médecine humaine. Le point notable est que la première identification d'un SARM animal l'a été en 1972, à l'origine d'une mammite bovine restée anecdotique en Belgique, environ dix ans après la même description chez l'Homme. Plus globalement, entre les années 1960 à 2000, le SARM est resté un sujet parfaitement mineur en médecine vétérinaire, avec des descriptions sporadiques chez le chat dans les années 80, puis chez le chien et le cheval. Dans le même temps, le SARM monopolise les débats sur l'antibiorésistance en médecine humaine, où il est à l'origine d'échecs thérapeutiques en série. Ce n'est véritablement qu'au début des années 2000 que la transmission du SARM du porc à l'Homme par contact professionnel a porté subitement un éclairage majeur sur le réservoir animal de cette antibiorésistance, mettant les deux professions sur un pied d'égalité, mais avec près de 40 ans de retard pour la profession vétérinaire. Ces différences historiques contribuent à expliquer les prises de conscience également différentes du problème de l'antibiorésistance dans les deux secteurs.

Par ailleurs, si les antibiotiques sont utilisés dans les deux médecines, ce simple constat conduit souvent à des parallèles trop rapides sur leurs conditions d'emploi. Notamment par les médecins qui font la comparaison avec leur propre exercice.

En effet, contrairement à la situation chez l'Homme, la médecine vétérinaire est principalement collective, et non individuelle. Les poulets de chair sont élevés en lots de plusieurs milliers d'individus dans le même bâtiment. L'administration des antibiotiques se fait par voie orale dans l'eau de boisson. Et le traitement est principalement métaphylactique, c'est-à-dire que l'ensemble du lot d'animaux doit être traité à partir du moment où une fraction d'entre eux est malade. Ceci ne vaut évidemment pas pour les animaux de compagnie, les chevaux et certaines situations en élevage d'animaux de rente, qui s'apparente davantage à la médecine humaine « en ville », c'est-à-dire hors établissements de soins. Dans ces cas, on peut anticiper une certaine analogie entre les deux médecines dans les solutions et leviers pour y maîtriser l'usage des antibiotiques.

RETOUR AU SOMMAIRE

Jean-Yves Madec (ANSES)

D'autre part, l'essentiel de l'antibiothérapie (animaux de production) se pratique sur des individus jeunes (donc immunocompétents) puisque la durée de vie économique de ces animaux est bien inférieure à celle de leur espèce. Le vétérinaire soigne aussi de nombreuses espèces animales (et non une seule comme les médecins !), et l'arsenal antibiotique est parfois très limité pour certaines d'entre elles. Autre différence, les dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des antibiotiques vétérinaires comportent un volet démontrant l'absence d'écotoxicité (ce volet est absent des dossiers d'AMM en médecine humaine). Enfin, la réglementation prévoit un délai d'attente entre la dernière antibiothérapie et l'abattage de l'animal, ce qui représente un paramètre majeur pour protéger les consommateurs des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires.

DISPOSITIONS ACTUELLES ET ENJEUX FUTURS SUR L'ANTIBIOTHÉRAPIE VÉTÉRINAIRE

Dans la médecine moderne, la mise en œuvre de politiques publiques sur le bon usage des antibiotiques et la lutte contre l'antibiorésistance s'impose à tous, quel que soit l'angle par lequel un professionnel de santé, médecin ou vétérinaire, y est confronté. Les plans Ecoantibio sont la réponse française au volet vétérinaire, dans la déclinaison des recommandations internationales et européennes. Tous les Etats, y compris en Europe, n'en sont pas au même stade, mais la cible est bien là, celle de mettre en place des plans nationaux d'actions, sectoriels mais coordonnés, dans une approche Une Seule Santé (*One Health*). Le volet environnemental tarde à arriver mais l'objectif d'une prise en compte intégrée est bien là également.

Pour la profession vétérinaire, les mesures ont été fortes et efficaces. Elles associent le volet incitatif et pédagogique au volet réglementaire, les deux axes ayant conduit à des réductions majeures de l'usage des antibiotiques vétérinaires et de l'antibiorésistance animale ces dernières années, saluées par tous. Le message principal est de n'utiliser l'antibiothérapie que lorsqu'elle est nécessaire. Sans excès mais sans tabou non plus. Avec raison, réflexion et argumentation, dans un souci d'économie d'une classe thérapeutique précieuse qui ne se renouvelle plus.

Parmi les points concrets impactant la profession vétérinaire, on peut citer la notion d'antibiotiques d'importance critique pour l'Homme, qui font l'objet d'une réglementation forte mais également, la mise en place de référents en antibiothérapie, qui constituent des points relais et de référence sur le bon usage des antibiotiques par espèce animale ou par secteur de production. L'édition de fiches de bon usage des antibiotiques, déclinées par les organisations professionnelles pour aider le praticien dans ses actes quotidiens en est un autre exemple.

Ces actions visent surtout les changements durables des pratiques. Et les résultats obtenus depuis plus de dix ans semblent en témoigner, gageons qu'ils se poursuivent sur le temps long.

RETOUR AU SOMMAIRE

Jean-Yves Madec (ANSES)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES ET L'ANTIBIORÉSISTANCE

Notions générales sur l'antibiorésistance

L'ANTIBIORÉSISTANCE, C'EST QUOI ?

L'antibiorésistance s'est imposée comme une problématique majeure. Mais de quoi parle-t-on ? C'est la propriété d'une bactérie à résister à l'action d'un antibiotique. Elle peut s'exprimer par une simple persistance de la bactérie dans un milieu enrichi en antibiotiques. Dans d'autres cas, la bactérie peut continuer à se diviser activement, y compris au même rythme qu'en absence d'antibiotiques. Le principal enjeu lié à l'antibiorésistance d'une bactérie est d'avoir une certaine difficulté à l'éliminer lorsqu'elle est responsable d'une infection. Plus généralement, l'antibiorésistance est une cause d'échecs thérapeutiques dans les maladies d'origine bactérienne.

Nous sommes entourés de bactéries résistantes aux antibiotiques, l'antibiorésistance fait partie de notre écosystème, on ne peut pas l'éradiquer, mais juste la contrôler. Les gènes de résistance et les bactéries résistantes précèdent l'usage des antibiotiques. En revanche, l'usage des antibiotiques (chez l'Homme et chez l'animal) accélère le processus de sélection de l'antibiorésistance. Au final, il y a lieu de bien distinguer la résistance dite « naturelle », de la résistance dite « acquise ».

Les bactéries peuvent résister « naturellement » à certains antibiotiques, en mettant en jeu des mécanismes de résistance spécifiques de leur espèce. Par exemple, *Escherichia coli* est naturellement résistant à l'érythromycine, la composition de sa paroi bactérienne ne permettant pas le passage d'une telle molécule. Il n'y a évidemment pas lieu de lutter contre la résistance naturelle, cela n'aurait aucun sens.

La résistance « acquise » traduit le fait qu'une certaine proportion des souches d'une espèce bactérienne soit devenue résistante à des antibiotiques auxquels cette espèce ne l'est habituellement pas. *E. coli* est, par exemple, naturellement sensible aux céphalosporines de dernières générations et aux fluoroquinolones. Pour autant, des souches d'*E. coli* résistantes à l'un ou l'autre de ces antibiotiques (ou les deux) sont isolées régulièrement chez l'Homme et chez l'animal. Ces souches ont « acquis » un mécanisme de résistance, et l'augmentation de leur prévalence est un sujet de préoccupation.

Lorsqu'on parle d'antibiorésistance, il est sous-entendu qu'il s'agit d'antibiorésistance « acquise ».

L'ANTIBIORÉSISTANCE, COMMENT APPARAIT-ELLE ?

L'antibiorésistance ne se crée pas, elle se sélectionne.

Les bactéries résistantes et les gènes de résistance existent dans la nature. Sous l'effet d'une pression de sélection par les antibiotiques, c'est-à-dire dans un environnement subitement enrichi en antibiotiques (lors d'une antibiothérapie, par exemple, ou bien en aval d'un point de rejet hospitalier), les bactéries résistantes survivent, au détriment des bactéries sensibles. Il s'agit donc au départ, d'un processus Darwinien classique. Ainsi, plus les écosystèmes sont enrichis en antibiotiques, plus les bactéries résistantes ont un avantage sélectif.

Jean-Yves Madec (ANSES)

Il convient également de se rappeler que la nature est un réservoir colossal de micro-organismes producteurs d'antibiotiques, et donc qui possèdent les gènes de résistance correspondants (sinon, ils se « suicideraient »). Au cours de l'évolution, il est arrivé que certains gènes de résistance « s'échappent » de leur génome d'origine (par recombinaison génétique, par exemple), puis s'insèrent dans le génome d'une autre espèce bactérienne qui en était jusqu'alors dépourvue. Ce processus évolutif est aussi une explication à l'augmentation de la prévalence de l'antibiorésistance.

Les conditions environnementales qui favorisent - ou ont favorisé - ces sauts de gènes sont très mal connues. D'autres facteurs que la pression de sélection par les antibiotiques sont avancées, comme le rôle de paramètres abiotiques (température, par exemple).

L'ANTIBIORÉSISTANCE, COMMENT SE TRANSMET-ELLE ?

L'antibiorésistance se transmet, c'est l'une de ses principales caractéristiques.

Le génome d'une bactérie est en constante évolution. Au sein d'une bactérie, des gènes de résistance peuvent « sauter » d'un endroit à l'autre du chromosome. Egalement, un gène peut être transféré sur un plasmide, une molécule d'ADN circulaire présente dans la bactérie et qui peut être transmise à une autre bactérie, principalement par conjugaison bactérienne. Ces échanges de plasmides porteurs de gènes d'antibiorésistance (on les appelle souvent « plasmides de résistance ») peuvent avoir lieu entre deux bactéries de la même espèce (*E. coli*, par exemple), mais également entre deux bactéries d'espèces différentes (*E. coli* et *Salmonella*, par exemple). Globalement, les espèces bactériennes appartenant à la famille des entérobactéries peuvent échanger entre elles des plasmides de résistance. Ces transferts peuvent être étendus aussi à des espèces à coloration de Gram négative n'appartenant pas à la famille des entérobactéries, comme certaines bien connues en médecine canine, telles que *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii.*

la grande fluidité des échanges, qui conduit à une dissémination très efficace de l'antibiorésistance entre bactéries. Les techniques moléculaires (par exemple, de séquençage) permettent aujourd'hui de différencier finement les différents types de plasmides qui circulent, et donc d'émettre des hypothèses sur leurs origines. Certains plasmides sont dominants dans le monde animal, d'autres sont beaucoup plus prévalents chez l'Homme. L'analyse des plasmides est donc une base de compréhension des transferts de l'antibiorésistance entre différents individus ou secteurs.

A contrario, lorsque les gènes de résistance sont localisés sur le chromosome, leur mouvement à l'extérieur de la bactérie est beaucoup plus limité, étant entendu qu'ils doivent d'abord être pris en charge par un élément génétique mobile. La transmission de l'antibiorésistance est alors surtout assurée par la multiplication des bactéries résistantes elles-mêmes. Ce mode de transmission de l'antibiorésistance traduit la capacité particulière d'un clone - un ensemble de bactéries identiques issues d'une bactérie mère - à persister et disséminer au sein d'un environnement donné (hôpital, famille, élevage).

Certains groupes de bactéries possèdent très peu de plasmides (*les staphylocoques,* par exemple), et donc la dissémination de l'antibiorésistance par ces bactéries repose quasi-exclusivement sur la transmission clonale.

L'ANTIBIORÉSISTANCE CHEZ LES ANIMAUX MALADES, COMMENT LA SURVEILLE-T-ON ?

En France, les antibiogrammes réalisés par les laboratoires d'analyse au profit des vétérinaires lors de la prise en charge d'un animal malade, sont collectés par l'Anses dans le cadre du réseau Résapath. Les antibiogrammes sont ensuite regroupés par espèce animale, par espèce bactérienne et par type d'infection, puis les niveaux de résistances analysés par antibiotique. Ces données fournissent des points de repère nationaux sur les taux d'antibiorésistance dans chaque secteur. Elles permettent également d'établir des tendances d'évolution sur plusieurs années.

RETOUR AU SOMMAIRE

Jean-Yves Madec (ANSES)

Le Résapath produit un rapport annuel rassemblant l'ensemble de ces informations. Ce rapport est disponible publiquement sur le site de l'Anses. Les vétérinaires praticiens peuvent utilement consulter ces éléments, pour connaître le taux de résistance moyen des différentes bactéries pathogènes isolées, et donc apprécier la probabilité de succès ou d'échec thérapeutique dans leurs différents cas cliniques.

Afin de faciliter l'utilisation de ces données par les vétérinaires, le Résapath a mis en place un accès en ligne qui permet, à l'aide de mots-clés, de cibler très rapidement les combinaisons bactérie/espèce, animale/antibiotique/type, d'infection ***(https://shiny-public.anses.fr/resapath2/).***

QUELS SONT LES ENJEUX HOMME-ANIMAL ?

La question centrale est de ne pas sélectionner dans le milieu animal, une souche bactérienne résistante aux antibiotiques, qui serait ensuite capable d'infecter l'Homme, et possiblement d'entrainer des échecs thérapeutiques.

Comme les bactéries et les éléments génétiques ne connaissent pas de frontières, ce risque est plausible. En pratique, il est difficile à quantifier. De nombreux facteurs pèsent sur l'efficacité de transmission intersectorielle.

Pour autant, des exemples concrets sont à rapporter. Par exemple, il a été clairement démontré que les éleveurs de porcs étaient davantage à risque que la population générale d'être colonisés ou infectés par des staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM) provenant de leur élevage. Dans ce cas, l'antibiorésistance est sélectionnée en élevage de porcs, puis transmise à l'Homme par contact.

Il existe également beaucoup de situations dans lesquelles des incertitudes persistent sur les transferts animal-Homme de l'antibiorésistance. Mais compte-tenu de l'augmentation majeure de l'antibiorésistance chez l'animal et l'Homme ces dernières années, des politiques publiques sont menées pour maîtriser l'usage des antibiotiques - et donc l'antibiorésistance - dans les deux secteurs, et éviter ainsi d'agir trop tard.

LE SUIVI DES RÉSISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES : UN NOUVEL OUTIL POUR LES PRATICIENS

(https://shiny-public.anses.fr/resapath2/)

Le Résapath est un réseau national de surveillance de l'antibiorésistance qui collecte les données d'antibiogrammes des bactéries pathogènes d'origine animale en France. Les informations fournies dans le rapport Résapath sont utiles aux instances d'évaluation et de gestion des risques, mais également aux vétérinaires praticiens.

Vous aimeriez connaître le niveau d'antibiorésistance à l'échelle nationale (données compilées sur l'ensemble du territoire), de la bactérie *Escherichia coli* responsable d'infection urinaire chez le chat ? Vous souhaiteriez disposer d'une courbe de tendance d'évolution au cours des années de la sensibilité à la marbofloxacine du staphylocoque doré responsable d'infection cutanée chez le chien ?

Le Résapath a cherché, au-delà de la mise en ligne de son rapport annuel, à faciliter l'accès à ces données brutes en développant un interface web public *(https://shiny-public.anses.fr/resapath2/).* Il permet ainsi un accès direct à une combinaison de variables d'intérêt pour le praticien (antibiotique, espèce bactérienne, espèce animale, type d'infection) en fonction de son secteur d'activité. Il permet également d'extraire des tendances pluriannuelles, par pathologie et espèce animale, téléchargeables au format tableur.

Cet outil pratique peut contribuer à éclairer le praticien sur ses choix thérapeutiques.

RETOUR AU SOMMAIRE

Jean-Yves Madec (ANSES)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES ET L'ANTIBIORÉSISTANCE

Le vétérinaire face à l'antibiorésistance

QUAND LE PRATICIEN EST-IL CONFRONTÉ À L'ANTIBIORÉSISTANCE ?

Le vétérinaire peut être confronté à l'antibiorésistance en cas d'échec d'une antibiothérapie.

Dans ce cas, un prélèvement et un test (antibiogramme) sont pratiqués pour isoler la bactérie en cause et déterminer son niveau de sensibilité/résistance à plusieurs antibiotiques. Cette situation d'échec peut aussi être anticipée en pratiquant un isolement et un test avant antibiothérapie, afin de choisir un antibiotique vis-à-vis duquel la bactérie est encore sensible.

D'autre part, le vétérinaire est toutefois confronté à l'antibiorésistance dans le cadre des infections nosocomiales. Des exemples d'infections multiples de chiens ou de chats par le même clone bactérien multirésistant ont été décrits. Par principe, toutes les espèces bactériennes peuvent être concernées, mais en pratique, les plus fréquentes sont les bactéries *Staphylococcus pseudintermedius, Klebsiella pneumoniae* et *Acinetobacter baumannii.*

Qu'il s'agisse de cas individuels ou d'infections touchant plusieurs individus d'un même environnement de soins, les données du Résapath montrent que l'antibiorésistance (et donc le risque d'échec thérapeutique) est plus fréquente dans certaines maladies que dans d'autres, et pour certains couples antibiotiques/bactéries que pour d'autres. On peut retenir, par exemple, le taux de 20-25% de résistance à la méticilline chez le principal staphylocoque à coagulase positive du chien et du chat (*Staphylococcus pseudintermedius*). Des échecs thérapeutiques sont également fréquemment observés dans les otites du chien, souvent suite à une antibiothérapie mal conduite et à la sélection consécutive de germes résidents, naturellement résistants, à de nombreux antibiotiques (*Pseudomonas aeruginosa*). S'agissant des entérobactéries, des taux élevés de résistance à l'amoxicilline dans les infections urinaires et de la peau et des muqueuses du chien, sont également à noter.

QUEL TEST METTRE EN ŒUVRE ?

Le test qui permet de déterminer si une souche bactérienne est sensible ou résistante à un antibiotique est un antibiogramme. Il aide le vétérinaire à maximiser les chances de succès d'une antibiothérapie ou lui permettre d'évaluer la pertinence d'un traitement probabiliste rapidement débuté.

La mise en œuvre de l'antibiogramme se heurte souvent à différentes contraintes, dont l'une des plus fortes est le délai de réponse - dans la pratique, de plusieurs jours -, qui comprend les temps cumulés du transport du prélèvement au laboratoire, de l'isolement en culture pure de la bactérie responsable et de la réalisation de l'antibiogramme proprement dit.

Un antibiogramme doit être conduit à partir d'un prélèvement biologique cohérent avec la maladie observée. Par exemple, lorsqu'il est demandé pour une pyodermite profonde, il convient de ne pas se contenter d'un prélèvement de surface, mais au contraire d'effectuer un carottage susceptible de contenir le germe en cause.

La méthode de référence pour déterminer la sensibilité bactérienne aux antibiotiques est la mesure de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) de chaque antibiotique pour la souche bactérienne concernée, c'est-à-dire la mesure de la plus petite concentration d'antibiotique permettant d'inhiber la croissance bactérienne. Une mesure de CMI peut être réalisée en milieu solide ou en milieu liquide.

Jean-Yves Madec (ANSES)

La détermination de CMI peut aussi se faire grâce à un « E-test® », une bandelette commerciale pré-imbibée d'un gradient croissant d'antibiotique et que l'on dépose à la surface d'une gélose inoculée avec la bactérie à tester. D'autres méthodes commerciales permettent de déterminer une CMI « vraie » (plaques de 96 puits contenant des antibiotiques lyophilisés que l'on dissout dans un inoculum bactérien) ou « extrapolée » (certains automates). Un inconvénient récurrent des méthodes commerciales est de présenter un panel figé d'antibiotiques, ce qui peut être un facteur limitant.

Une autre méthode d'antibiogramme est la méthode par diffusion sur gélose (« méthode des disques »). Elle est la plus utilisée en raison de sa commodité et de son coût modeste. Par ailleurs, le choix des antibiotiques est entièrement adaptable aux besoins des vétérinaires. En pratique, des disques pré-imprégnés d'antibiotiques sont déposés à la surface d'un milieu gélosé préalablement ensemencé avec un inoculum précis d'une culture pure d'une bactérie correctement identifiée. Après incubation pendant 24 heures à 37°C, des zones d'inhibition, circulaires, correspondant à une absence de culture sont visibles autour des disques et les diamètres de ces zones d'inhibition permettent de déterminer le statut de la bactérie. La méthode des disques présente l'avantage de pouvoir visualiser certains mécanismes de résistances, comme la production de Bêta-Lactamases à Spectre Etendu (BLSE).

Pour chaque antibiotique et espèce bactérienne, une corrélation peut être établie entre les valeurs de CMI et de diamètres, et des abaques sont disponibles dans la littérature scientifique et les ouvrages de référence. Pour autant, ces corrélations sont construites à partir de populations bactériennes et sont donc globales, elles ne peuvent pas servir en diagnostic de routine pour déterminer, au cas par cas, la CMI à partir d'un diamètre. Il faut la mesurer spécifiquement.

D'autres tests, notamment dits « rapides » et revendiquant l'appellation d'antibiogramme, sont également en vente libre pour les vétérinaires. Il est appelé à une grande prudence sur leur utilisation, sachant qu'aucun contrôle de performance externe au fabricant n'est préalable à leur mise sur le marché.

COMMENT INTERPRÉTER LE TEST MIS EN ŒUVRE ?

L'interprétation des résultats obtenus *in vitro* comporte deux volets.

Le premier volet, qui est étroitement lié à la méthode des disques (la plus utilisée en médecine vétérinaire), consiste à reconnaître certains phénotypes de résistance majeurs à la simple lecture d'une boite de Pétri. Pour cela, l'antibiogramme doit comporter certains antibiotiques indicateurs (non nécessairement disponibles à la prescription d'ailleurs, comme la céfoxitine par exemple), respecter des positionnements précis des disques d'antibiotiques sur les boites, … et globalement faire appel à une compétence de microbiologie.

Le deuxième volet consiste à corréler le résultat d'antibiogramme avec la probabilité de succès thérapeutique *in vivo*. La mesure d'une CMI ou d'un diamètre d'inhibition fournit une valeur en mg/L (CMI) ou en mm (diamètre), et renseigne sur un niveau de sensibilité/résistance bactérienne obtenu *in vitro* vis-à-vis d'un antibiotique donné. En revanche, l'efficacité in vivo d'un traitement par cet antibiotique ne dépend pas uniquement du niveau de sensibilité/résistance de la souche bactérienne obtenu *in vitro.*

En effet, l'établissement de la dose efficace de traitement prend également en compte les informations relatives à la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamique (PD) de l'antibiotique, et à l'efficacité clinique observée dans des modèles expérimentaux et dans le cadre d'essais cliniques. Des indices, dits PK/PD, sont utilisés en antibiothérapie comme indices de substitution de l'efficacité clinique, à laquelle ils sont corrélés. Chez l'Homme, des études ont permis de proposer des valeurs cibles de ces indices, qui sont corrélées à des probabilités de guérison élevées. Ces indices sont également utiles pour proposer des niveaux d'exposition prévenant la prévention de la sélection de souches résistantes chez les espèces bactériennes pathogènes ciblées par le traitement. Au final, la détermination de la dose efficace nécessite de documenter des valeurs de divers paramètres, au rang desquels la valeur de la CMI, mais pas uniquement. Par ailleurs, l'efficacité thérapeutique dépend également d'autres facteurs non pris en charge dans l'approche PK/PD, tels que la réponse de l'hôte ainsi que les activités anti-inflammatoires ou immuno-modulatrices de certains antibiotiques.

Jean-Yves Madec (ANSES)

Les contributions cumulées de tous ces facteurs à l'efficacité d'un traitement antibiotique se traduisent *in fine* par l'établissement de seuils cliniques de sensibilité ou de résistance par des comités d'experts officiels pour le compte de plusieurs référentiels. A ce jour, le référentiel français de correspondance entre les mesures de sensibilité *in vitro* et l'efficacité clinique est édité par la section vétérinaire du Comité Français de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM). En médecine humaine, ce référentiel est désormais édité au niveau européen (EUCAST).

Dans la pratique, en médecine vétérinaire, la valeur thérapeutique prédictive d'un résultat d'antibiogramme est très peu documentée, les éléments de preuve scientifique étant fragmentaires. En effet, contrairement à la médecine humaine, les données pharmacocinétiques sont limitées pour la plupart des antibiotiques vétérinaires et les nombreuses espèces animales. De plus, le retour d'information par le vétérinaire sur l'efficacité clinique d'un traitement antibiotique est rarement effectué ou n'est pas exploité au regard de la sensibilité des bactéries pathogènes imputés au cas clinique.

A ce titre, comme en médecine humaine, il est rappelé que le résultat d'un antibiogramme rendu à un vétérinaire n'est pas exprimé en mg/L ou en mm. Pour chaque antibiotique, ce résultat lui est transmis en l'une des trois catégories « sensible (S) »,

« intermédiaire (I) » ou « résistant (R) » par le laboratoire. Cette catégorisation est issue de l'expertise des comités d'experts dans le cadre de référentiels d'interprétation. On ne peut bien sûr exclure qu'un vétérinaire praticien puisse exploiter un résultat en mg/L, mais cela nécessite une parfaite connaissance, pour chaque antibiotique, espèce bactérienne et espèce animale, des paramètres microbiologiques et pharmaco-épidémiologiques.

QUEL CADRE RÉGLEMENTAIRE POUR TESTER L'ANTIBIORÉSISTANCE ?

L'arrêté du 18 mars 2016 a fixé une liste de substances antibiotiques d'importance critique (AIC) prévue à l'article L. 5144-1-1 du code de la santé publique, ainsi que la liste des méthodes de réalisation du test de détermination de la sensibilité des souches bactériennes prévue à l'article R. 5141-117-2. Il impose notamment que la prescription de certains antibiotiques (céphalosporines de dernières générations et fluoroquinolones) soit soumise à la réalisation préalable d'un antibiogramme et que ce dernier soit réalisé par l'une des méthodes légales.

Plusieurs méthodes d'antibiogrammes « officielles » existent, différant par leurs caractéristiques techniques (et donc leur rendu), mais également leur complexité et leur coût. Dans tous les cas, la technique utilisée doit être effectuée dans des locaux équipés et appropriés, et par des personnes dont les domaines de compétences s'étendent de la maitrise de la technique à la lecture et l'interprétation des résultats. L'éclairage accru porté sur l'antibiogramme vétérinaire est également un enjeu d'innovation industrielle, qui devrait permettre de mettre à la disposition de la profession, une diversité de tests aux applications complémentaires, et notamment des antibiogrammes rapides.

La liste des méthodes « officielles » est évolutive par principe, après validation par le Laboratoire National de Référence de l'Anses. Mais, à ce jour, cette validation n'est obligatoire que si la nouvelle méthode envisage de tester la sensibilité à un AIC. Cela signifie qu'il n'existe aucune validation obligatoire de nouveaux tests antibiogrammes comportant strictement des antibiotiques non AIC. Le marché est donc ouvert, et le vétérinaire doit rester vigilant sur le niveau de performance d'un test qu'il utiliserait, au risque de prescrire un antibiotique sur de fausses bases scientifiques.

RETOUR AU SOMMAIRE

Jean-Yves Madec (ANSES)

GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES ET L'ANTIBIORÉSISTANCE

L'antibiothérapie ne fait pas tout

PRÉVENTION ET MESURES D'HYGIÈNE

Cela semble une évidence, mais la première façon de limiter l'usage des antibiotiques est d'éviter la survenue et la transmission des infections bactériennes. Les mesures de prévention et d'hygiène dans les structures vétérinaires constituent un volet important auquel les praticiens doivent être attentifs dans la lutte contre l'antibiorésistance.

Des mesures d'hygiène générale limitent la transmission des infections, telles que :

- ***l'hygiène et la désinfection des mains entre chaque animal.*** En milieu hospitalier, le lavage des mains a été un des facteurs déterminants dans la baisse des infections nosocomiales durant les années 2000. Une étude américaine auprès d'auxiliaires vétérinaires de 18 hôpitaux montre que seulement 41,7% des enquêtés se lavaient régulièrement les mains entre chaque animal. Des systèmes de lavage des mains doivent être placés à des points stratégiques, et le personnel de la clinique ne doit pas pouvoir contaminer les locaux (portes, équipements…) avant nettoyage des mains. La présence de gels désinfectants et d'affiches pédagogiques dans la salle d'attente permet de sensibiliser la clientèle aux mesures d'hygiène et illustrer les mesures prises au sein de la clinique.
- ***le nettoyage et la désinfection de l'environnement et des équipements dans le cadre d'une planification adaptée au risque (opérations journalières, hebdomadaires…).*** La désinfection doit être effectuée avec des produits à l'efficacité démontrée. Des sprays ou lingettes antibactériennes réservés à chaque pièce permettent de désinfecter rapidement, en l'absence de souillure, les locaux et équipements entre chaque animal. Les lieux d'accumulation de germes doivent être éliminés ou protégés (bois, tissus, claviers d'ordinateurs, etc.). L'efficacité du nettoyage peut être évaluée par des contrôles microbiologiques réguliers. Des dispositifs de purification de l'air ambiant peuvent également être utilisés et recommandés dans certaines zones de la clinique. La désinfection des surfaces par voie aérienne peut également constituer une étape supplémentaire, en cas d'infections nosocomiales non maîtrisées, par exemple. En routine, l'application d'un produit détergent-désinfectant sur les surfaces est généralement considérée comme suffisante pour la maîtrise de la contamination environnementale.
- ***l'utilisation d'équipements de protection individuels.*** Le personnel amené à manipuler des animaux colonisés ou infectés doit porter des gants et maîtriser le risque de contamination des cheveux et des vêtements (manches et poches). Les tenues doivent être changées régulièrement en fonction du risque, et lavées à une température supérieure à 60°C. En milieu hospitalier, la fréquence de changement des vêtements a été identifiée comme un facteur de risque important d'infections nosocomiales, la contamination survenant dès les premières heures de leur utilisation.
- ***la circulation des animaux, du personnel et des déchets/effluents.*** Le principe de la marche en avant doit être mis en place autant que possible. Les animaux connus ou suspectés d'être infectés ou colonisés par des bactéries multirésistantes (plusieurs antibiothérapies préalables, par exemple) doivent être pris en charge de manière à limiter leurs contacts avec les autres animaux ou des équipements susceptibles de servir de véhicule pour les germes. Ils peuvent être transférés directement en salle de consultation, sans passer par la salle d'attente. Après leur passage, les locaux devraient être nettoyés et désinfectés. En cas d'hospitalisation, les animaux infectés ou colonisés devraient être hébergés aussi loin que possible des autres animaux. Dans certains cas, le suivi de la colonisation pourrait être instauré après la remise de l'animal au propriétaire.

Jean-Yves Madec (ANSES)

Des mesures spécifiques doivent être ajoutées pour prévenir les infections sur les sites opératoires.

Elles visent à limiter les risques de contamination liés (i) à l'environnement de la salle de chirurgie, (ii) à la flore endogène de l'animal ou (iii) au personnel en contact avec lui. Les animaux véhiculent dans leur pelage de grandes quantités de poussières pouvant servir de support à des contaminants des blocs opératoires. Avant une infection chirurgicale à risque, il est possible de dépister une éventuelle colonisation du sujet par des analyses bactériologiques sur écouvillonnages nasaux et périnéaux. Si nécessaire, un protocole de décolonisation peut être envisagé, assorti de la désinfection des éventuelles plaies.

Le poste de lavage chirurgical des mains doit être organisé de manière à respecter le protocole adapté. Plusieurs facteurs peuvent également augmenter le risque d'infection post-opératoire :

- le risque infectieux double chaque heure supplémentaire de chirurgie ;
- le risque infectieux augmente de 30% chaque heure supplémentaire d'anesthésie ;
- plus la technique est délabrante, plus le risque augmente car les tissus nécrosés sont un support pour les bactéries ;
- il existe davantage de risques d'infection post-opératoire lors de chirurgies dites « propres-contaminées » (ex : perforation digestive sur corps étranger) que sur des chirurgies « propres » (ex : chirurgie cutanée) ;
- un délai au-delà de 4 heures entre la tonte préopératoire et l'incision cutanée augmente le risque infectieux ;
- le risque infectieux peut augmenter jusqu'à 30% par personne additionnelle dans la salle d'opération ;
- l'utilisation du propofol comme agent inducteur anesthésique augmente le risque d'infection post opératoire car il contient un excipient huileux ;
- l'état général de l'animal pèse sur le risque d'infection (hypotension, hypothermie, endocrinopathie, immunosuppression, ...).

RÉALITÉ DES INFECTIONS NOSOCOMIALES

Les infections nosocomiales – ou infections acquises au cours de l'hospitalisation – ne sont pas le seul apanage de la médecine humaine, elles surviennent régulièrement en clinique vétérinaire, notamment celles ayant une activité chirurgicale élevée (établissements de soins recevant des cas référés), mais pas uniquement.

Même si par principe toute bactérie peut être concernée, certaines espèces bactériennes sont plus propices que d'autres à se transmettre sous un mode nosocomial, telles que *Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus pseudintermedius, Acinetobacter baumannii* ou *Pseudomonas aeruginosa.* Plusieurs situations d'infections nosocomiales en médecine vétérinaire ont été décrites dans la littérature. Parmi les exemples en France, on peut citer :

- l'identification d'infections urinaires récidivantes chez des chats géographiquement très éloignés, mais tous ayant subi une opération chirurgicale réalisée dans le même hôpital vétérinaire (hôpital recevant des cas référés). La souche de *K. pneumoniae* responsable était résistante aux céphalosporines de dernières générations, aux fluoroquinolones et à de nombreux autres antibiotiques. L'identité de la souche entre les différents chats a été confirmée en laboratoire ;
- Des cas répétés d'infections post-opératoires dues à une souche de *Staphylococcus pseudintermedius* résistant à la méticilline sont survenus dans une clinique vétérinaire sur une période de trois ans. La plupart des cas ont fait suite à des chirurgies orthopédiques, même si d'autres sites opératoires ont également été concernés. Malgré les traitements antibiotiques, les délais de guérison ont été longs. La capacité de ces bactéries à persister dans l'environnement des habitations et les cliniques vétérinaires, ainsi qu'à se transmettre d'un animal à un autre, a également représenté une difficulté importante ;

RETOUR AU SOMMAIRE

Jean-Yves Madec (ANSES)

- un nombre limité de clones d'*Escherichia coli* et d'*Enterobacter cloacae* multirésistants ont été identifiés chez près de 25% des animaux sauvages (principalement des oiseaux mais également des petits mammifères) recueillis dans un centre de soins. L'identité de ces clones isolés sur des animaux différents signe une circulation nosocomiale et une amplification de l'antibiorésistance lors de l'hospitalisation, et ne reflète assurément pas la prévalence de l'antibiorésistance de la faune sauvage à l'admission. Les fortes activités en période estivale, le partage des cages entre animaux, les difficultés de nettoyage et désinfection des locaux sont autant de facteurs favorables ;
- des identifications récurrentes à *Serratia marcescens* ont été observées sur une période de 10 ans, à la fois sur des écouvillons de contrôle et d'infections post-chirurgicales de chiens et de chats. Au cours de la période, la clinique vétérinaire a changé de locaux (déménagement), reproduisant le phénomène. De nombreux écouvillonnages de l'environnement intérieur de la nouvelle clinique ont été réalisés. Notamment, cinq écouvillons de gazes stockées dans un flacon de chlorhexidine se sont révélés contaminés par *S. marcescens*. Suite à cette étude, la constitution d'un stock de gazes imbibées de chlorhexidine a été remplacée par des préparations extemporanées. A ce jour, aucune infection ou colonisation à *S. marcescens* n'a été observée.

CONCLUSIONS

La fréquence des infections nosocomiales est difficile à estimer. Elle est, en tous cas, réelle dans les structures de soins vétérinaires, comme le montrent les quelques exemples rapportés ci-dessus.

Les animaux peuvent être colonisés ou infectés, parfois pour une durée de plus d'un an. La transmission entre animaux est fréquente, et l'environnement et les pratiques vétérinaires jouent un rôle dans l'émergence et la dissémination de ces bactéries multirésistantes.

Il faut aussi retenir que la détection des infections nosocomiales peut s'avérer difficile. Dans l'exemple des infections urinaires chroniques des chats, c'est la centralisation des données par le Résapath, puis le constat de l'identité des souches entre plusieurs chats différents, qui a permis d'identifier la transmission nosocomiale. Dans l'exemple des staphylocoques du chien, l'évaluation de la contamination bactériologique des locaux (contrôles de surfaces et d'aérobiocontamination) a révélé un niveau acceptable de contamination microbiologique de la clinique et, surtout, n'a pas permis de mettre en évidence cette contamination par le staphylocoque. Egalement, l'épisode de contamination de la solution-mère de chlorhexidine par *S. marcescens* n'a été identifiée qu'au bout de 10 ans. Enfin, la transmission nosocomiale ne conduit pas nécessairement à des infections mais peut aussi s'opérer via des animaux asymptomatiques. Tout ceci illustre la difficulté à identifier la réalité, puis les sources de ce phénomène.

En revanche, les infections nosocomiales ne sont pas une fatalité, elles peuvent disparaître. Ces évolutions favorables sont systématiquement liées à l'amélioration des procédures d'hygiène, de nettoyage et de désinfection des locaux (sols, tables, cages, ...) et des équipements (équipement d'anesthésie, stéthoscopes, endoscopes, ...) ainsi qu'à une utilisation raisonnée des antibiotiques, en particulier en contexte opératoire.

RETOUR AU SOMMAIRE

Nicolas Gay (AFVAC)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

POUR UNE ANTIBIOTHÉRAPIE PRUDENTE ET RAISONNÉE

L'usage largement dominant des antibiotiques est basé sur leurs propriétés curatives, en cas de maladie bactérienne. Mais ils sont également utilisés pour prévenir l'apparition d'une infection bactérienne chez un patient (antibioprophylaxie) ou dans un groupe potentiellement exposé à la contagion d'un ou plusieurs individus malades (métaphylaxie).
Pour mémoire, des antibiotiques sont encore prescrits dans certains pays comme promoteurs de performance en productions animales (facteurs de croissance). Cette indication est heureusement interdite en Europe.

Or, s'il est vrai que l'antibiothérapie a révolutionné le traitement des maladies bactériennes, elle a été rapidement confrontée à des échecs, douchant malheureusement l'optimisme qui avait légitimement salué leur découverte. Les bactéries ont révélé ou acquis, à l'encontre des antibiotiques, des mécanismes de résistance variés, initialement insoupçonnés.
Cette antibiorésistance est particulièrement préoccupante pour les santés humaine et animale. Elle a entrainé, en réaction, la mise en place de recommandations et de réglementations au niveau de chaque état, mais aussi de recommandations élaborées par des organismes internationaux (EMA*, OMS*, OMSA*), afin d'encadrer les différentes modalités d'usage des antibiotiques et d'en limiter les effets délétères.

L'ANTIBIOPROPHYLAXIE

L'antibioprophylaxie consiste en l'administration d'un antibiotique afin d'empêcher le développement d'une infection bactérienne dans des circonstances déterminées.
L'antibiotique est donc administré dans un but préventif, lorsqu'il existe un risque infectieux bactérien particulier.

Ces risques sont bien répertoriés en **médecine humaine** (liste non exhaustive) :

- chirurgie et patient à risque (immunodépression, obésité, affections cardiaques particulières : valves prothétiques, cardiopathies congénitales...) ;
- patient splénectomisé ou à rate dysfonctionnelle, exposé au pneumocoque ;
- endoscopies digestives spécifiques ;
- antibioprophylaxie post-exposition : méningocoque, morsure de tique et maladie de Lyme... ;
- cystites bactériennes récidivantes...

En médecine vétérinaire, les indications sont *a priori* plus restreintes et presque toujours associées au risque chirurgical lorsqu'elles sont validées.
La classification d'Altemeier hiérarchise le risque infectieux dans le cadre d'une intervention chirurgicale. Elle distingue 4 catégories d'interventions, avec le risque infectieux associé (*cf.* fiche « Évaluation du risque septique en chirurgie chez les carnivores domestiques »).

Le décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques **d'importance critique** définit, dans son Art. 2, un traitement préventif comme « *tout traitement prophylactique, individuel ou collectif, appliqué à des animaux sains, exposés à un facteur de risque pour une maladie infectieuse considérée* ».
Il précise d'autre part que « *la prescription d'un médicament, en médecine vétérinaire, contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique* ***est réservée aux traitements métaphylactiques ou curatifs*** ».
Il n'est donc pas possible d'utiliser une fluoroquinolone ou une céphalosporine de 3ème ou 4ème génération en antibioprophylaxie.

Nicolas Gay (AFVAC)

Le règlement européen 2019/6 « médicament vétérinaire » (JOUE 7/1/19*), applicable depuis le 28 janvier 2022, indique dans son article 107(3) que la prévention par un antimicrobien (antibiotique) ne peut être utilisée que dans des ***« cas exceptionnels »***, *lorsque le risque d'infection ou de maladie infectieuse est très élevé et que les conséquences ont toutes chances d'être graves.*
L'antibioprophylaxie chirurgicale **postopératoire** n'est, de façon générale, pas justifiée selon l'analyse* de l'European Medicine Agency *(EMA 28 janvier 2022. Prophylactic use of antimicrobials in animals in the context of Article 107(3) of Regulation (EU) 2019/6 (cf. fiche* "Encadrement réglementaire de l'antibiothérapie").

*https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-prophylactic-use-antimicrobials-animals-context-article-1073-regulation-eu-2019/6_en.pdf

L'antibioprophylaxie est donc **exceptionnellement** autorisée lors de situations à risque mais il est **interdit d'utiliser des antibiotiques d'importance critique.**

* https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0006

LA MÉTAPHYLAXIE

Un traitement métaphylactique concerne un groupe d'animaux.
C'est un traitement *« appliqué aux animaux cliniquement malades et autres animaux d'un même groupe qui, bien que cliniquement sains, présentent une forte probabilité d'infection du fait de leur contact étroit avec les animaux malades »*. La métaphylaxie a pour but d'enrayer la propagation d'une maladie bactérienne grave chez des animaux en contact étroit avec des animaux malades si le risque de propagation est élevé. Cette pratique est indissociable d'**un examen des malades par le vétérinaire**, d'une analyse du rapport bénéfice/risque et de la connaissance des antécédents de l'élevage considéré (art. 105 et 107 du règlement 2019/6).

Le décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 n'interdit pas de recourir aux antibiotiques critiques en cas de traitement métaphylactique à condition toutefois qu'un antibiogramme ait démontré la sensibilité du germe incriminé à l'antibiotique critique et ce, en l'absence d'un autre antibiotique non critique suffisamment efficace ou adapté pour traiter la maladie diagnostiquée.
À l'exception des élevages d'animaux de compagnie (portées), des collectivités canines (meutes, chenils, chiens de traineau…) ou félines (chatteries), la métaphylaxie concerne principalement les productions animales.

LES TRAITEMENTS CURATIFS

L'antibiothérapie est dans la très grande majorité des cas utilisée à visée curative, à l'issue d'un examen clinique. Il ne s'agit plus d'empêcher un germe, potentiel ou probable, de déclencher une infection mais de guérir une infection, **en complément de l'action du système immunitaire du patient et des autres mesures visant à s'opposer aux éventuelles causes favorisant l'infection.**
Le traitement peut s'administrer après avoir identifié le germe pathogène à l'aide d'un test de sensibilité. Ce dernier est destiné à déterminer l'antibiotique (ou les antibiotiques) le(s) plus efficace(s). Il est obligatoirement réalisé par un laboratoire vétérinaire et doit, par ailleurs, répondre à des normes spécifiques si l'on souhaite recourir à un antibiotique d'importance critique. **L'antibiothérapie est qualifiée de ciblée.**
Il n'est pas toujours possible de procéder à un test de sensibilité pour des raisons techniques ou économiques. L'antibiotique choisi devra être alors efficace sur le germe *a priori* incriminé et ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques devront être adaptées aux caractéristiques de l'infection. L'antibiothérapie est alors qualifiée de **probabiliste.** Elle est **développée dans une fiche spécifique** proposée à l'issue de ce chapitre.

L'antibiothérapie ciblée fait donc suite à la réalisation d'un antibiogramme qui détermine l'antibiotique (ou les antibiotiques) au(x)quel(s) le germe testé est sensible, *in vitro*, et qui, en conséquence, offrira les plus grandes probabilités de guérison.

RETOUR AU SOMMAIRE

Nicolas Gay (AFVAC)

Afin de limiter au maximum l'apparition de mécanismes d'antibiorésistance, une **hiérarchisation** dans la sélection de l'antibiotique est indispensable. Elle vise à privilégier, *à efficacité présumée comparable, dans la situation clinique considérée,* la molécule au **spectre antibiotique le plus étroit.**

L'antibiogramme, conseillé d'emblée lors du traitement initial, devient très fortement recommandé en cas d'échec du premier traitement ou lors de rechute. Il est obligatoire, sauf rares exceptions, dans le cadre de la prescription d'un antibiotique d'importance critique.

L'OMS* (spécifiquement pour l'usage humain), l'OMSA* et l'***Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group*** (AMEG), émanation de l'EMA*, ont respectivement édité une liste d'antibiotiques classés en fonction de leur importance pour l'Homme et de leur potentiel à générer un mécanisme d'antibiorésistance, en relation avec leur usage chez l'animal.[1]

La classification de l'AMEG, publiée en 2019 doit être considérée comme l'outil principal à destination du clinicien vétérinaire, pour un usage prudent de l'antibiothérapie. Elle est non opposable et peut être amenée à évoluer dans le temps. C'est elle qui a été retenue dans ce guide.

1. https://www.anses.fr/fr/system/files/2021-06-29-AIC_AMEG.pdf#:~:text=L'Antimicrobial%20Advice%20Ad%20Hoc%20Expert%20Group%20%28AMEG%29%20a,antibiotique%20aux%20animaux%20dont%20ils%20assurent%20les%20soins.

La classification AMEG comprend 4 classes :

- **Classe A : Éviter**
  Les antibiotiques de cette catégorie **ne sont pas autorisés en médecine vétérinaire** sauf situations exceptionnelles (prévues par l'AMEG mais **non prises en compte par la réglementation française !)**

- **Catégorie B : Restreindre**
  Les antibiotiques de cette catégorie sont **d'importance critique pour la santé humaine** ; leur **usage chez l'animal doit être restreint** afin de limiter les risques pour la santé publique. Leur utilisation doit être envisagée **seulement s'il n'existe pas d'antibiotique efficace au plan clinique dans les catégories D voire C.** L'administration doit obligatoirement s'appuyer sur un test de sensibilté, sauf situations exceptionnelles prévues par le décret n° 2016-317 du 16 mars 2016. À ce jour, les polymyxines ne sont cependant pas soumises à cette obligation

- **Catégorie C : Attention**
  L'administration est à envisager seulement s'il n'existe pas d'antibiotique efficace au plan clinique dans la catégorie D.

- **Catégorie D : Prudence**
  A utiliser, **avec prudence**, en **traitement initial** à chaque fois que cela est possible.

Dans les cas où la réglementation nationale est plus contraignante que les recommandations de l'AMEG, elle reste prépondérante sur la classification AMEG :

- les antibiotiques classés en B, à l'exception des polypeptides, sont soumis aux contraintes du décret 2016-317 du 16 mars 2016 sur les antibiotiques critiques ;
- les antibiotiques classés dans la catégorie A de l'AMEG sont, en France, **interdits d'utilisation, sans exception, en pratique vétérinaire.**

RETOUR AU SOMMAIRE

Nicolas Gay (AFVAC)

Tableau AMEG en français consultable sur :
https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf

L'antibiothérapie est une arme thérapeutique particulièrement efficace qui a changé le pronostic des maladies infectieuses d'origine bactérienne. Elle appartient à notre patrimoine universel.

L'antibiorésistance et le renouvellement limité de nouvelles molécules, que ce soit en médecine humaine ou en médecine vétérinaire, ont malheureusement entrainé un changement de paradigme et l'euphorie originelle a laissé place à une légitime inquiétude.

Cela ne signifie pas que l'on doive se passer des antibiotiques mais le respect d'un cadre réglementaire et de simples mesures de prudence entourant leur utilisation est devenue une nécessité afin d'en préserver l'efficacité. Les mesures d'hygiène, l'antisepsie, les vaccins (alternatives et compléments à l'utilisation des antibiotiques) restent plus que jamais d'actualité.

***OMS** Organisation mondiale de la santé

***OMSA** Organisation mondiale de la santé animale (OMSA)

***EMA** European Medicine Agency

RETOUR AU SOMMAIRE

Patrick Verwaerde (GEUR)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE, PRINCIPES ET MISE EN PRATIQUE

Une antibiothérapie est une prescription médicamenteuse visant à lutter contre une affection bactérienne au profit d'un individu dont le système immunitaire n'arrive pas, à lui seul, à en prendre le contrôle. Dans la sémantique médicale et vétérinaire, il existe plusieurs qualificatifs définissant une antibiothérapie. Selon le contexte, ils font référence à :

- la focalisation thérapeutique de l'activité antibactérienne prescrite ;
- la finalité thérapeutique envisagée ;
- la façon dont l'antibiothérapie est conçue et la prescription réalisée.

Au-delà de l'activité bactériostatique ou bactéricide d'une antibiothérapie, la prescription peut ainsi être ciblée, autrement dit focalisée, contre une ou quelques espèces bactériennes. Dans le cas contraire, on parlera d'antibiothérapie large spectre. On distingue une antibiothérapie curative qui vise à lutter contre une infection existante, plus ou moins objectivée et une antibiothérapie préventive dite aussi prophylactique, ou antibioprophylaxie, dont l'objectif est d'éviter l'apparition d'une hypothétique infection bactérienne dans un contexte initialement non infectieux.

On parle d'antibiothérapie documentée lorsque celle-ci s'appuie sur l'identification objective de la nature et de la sensibilité du ou des germes impliqués dans l'infection constatée. Par essence plus ciblée, cette prescription est de loin la plus performante et la plus rigoureuse, tant en termes d'efficacité thérapeutique qu'en matière de réduction des risques de sélection de résistances bactériennes. Cette antibiothérapie appuyée notamment sur les résultats d'un antibiogramme est opposée à une prescription à « *l'aveugle* » ou basée sur la seule expérience du prescripteur dite « *antibiothérapie empirique* ».

Avec l'évolution des pratiques thérapeutiques, on privilégie maintenant la dénomination d'antibiothérapie probabiliste.

Plus proche des réalités modernes de la médecine humaine ou vétérinaire ainsi que de la méthodologie à suivre pour réaliser une juste prescription, l'antibiothérapie probabiliste est une pratique thérapeutique de première intention. Elle correspond à une prescription raisonnée, réalisée avant que ne soient connues la nature et/ou la sensibilité du micro-organisme responsable de l'infection [Veber B et al. 2006].

Par essence, l'antibiothérapie probabiliste permet de « *traiter vite* », mais doit néanmoins respecter en toute circonstance les règles de bon usage et de justes prescriptions des antibiotiques.

CONCEPT ET PRINCIPES D'ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE

Les principes de l'antibiothérapie probabiliste sont ceux d'une antibiothérapie curative de première intention conçue alors que la nature et la sensibilité des germes ne sont pas encore connues. Une telle antibiothérapie suppose que le praticien décide :

- de la famille antibiotique à prescrire ;
- de la dose et du rythme d'administration à utiliser ;
- de la durée initiale du traitement antibiotique.

> Une antibiothérapie ciblée : « traiter juste ! »

Le clinicien doit raisonner sa prescription et faire un pari sur la ou les espèces bactériennes incriminées dans l'infection visée, sans pour autant les avoir identifiées précisément. *Il doit cibler uniquement les germes les plus probables.*

Ce principe s'oppose à une prescription large spectre, souvent à l'aveugle ou basée sur l'empirisme des us et coutumes. Le clinicien doit en effet, concevoir sa prescription en s'appuyant notamment sur les données épidémiologiques connues de l'infection considérée.

Patrick Verwaerde (GEUR)

A titre d'exemple, lors de pneumonie bactérienne acquise chez de jeunes chiens, l'épidémiologie indique la prédominance de *Bordetella spp., Pasteurella spp.*, et/ou de *Mycoplasma spp.* qui pourront donc être prioritairement ciblées par une antibiothérapie , notamment à base de doxycycline [Johnson LR et al. 2013 ; Dear JD.2020].

De même, lors d'infection du tractus urinaire nécessitant une antibiothérapie chez le chat, les données de la littérature [LitsterA et al. 2007 ; Dorsch R et al. 2019] orientent vers une prédominance d'*E.coli*. Cette information légitime donc en première intention une antibiothérapie à base de triméthoprime-sulfaméthoxazole ou de pénicilline A, avec ou sans inhibiteur de pénicillinase, en fonction de la nature nosocomiale ou communautaire de l'infection.

Lors de pyothorax chez le chat, il est bien documenté que près de 80% de ces épanchements sont en lien avec une infection, souvent polybactérienne, dominée par des bacilles Gram négatif et anaérobies issus de la flore oropharyngée [Barrs VR et al. 2009a,b ; Stillion JR et al. 2015]. Ce constat légitime, en première intention, le recours à la clindamycine ou aux pénicillines A, dont les spectres antibiotiques comprennent les anaérobies les plus fréquemment rencontrés.

Au-delà de l'épidémiologie des principales bactéries impliquées dans les infections couramment rencontrées en médecine vétérinaire (se référer aux différents chapitres du présent ouvrage), le praticien peut aussi appuyer sa prescription sur les recommandations établies par différents collèges d'experts vétérinaires, à condition que celles-ci soient régulièrement réactualisées.

Lors d'antibiothérapie probabiliste, le pari initial sur la nature et la sensibilité du ou des germes en cause doit, par principe, être confirmé par la clinique, par des observations paracliniques et/ou par les résultats d'un antibiogramme dans un délai de 3 à 5 jours [Veber B et al. 2006].

> Une antibiothérapie optimisée : « traiter fort ! »

Le deuxième principe d'une antibiothérapie probabiliste concerne son adaptation posologique visant à augmenter les chances de succès thérapeutique face à des bactéries non encore identifiées. *Le clinicien doit assurer systématiquement l'optimisation de sa prescription probabiliste pour « traiter fort »* [Bourgoin A et al. 2004 ; Veber B et al. 2006].

Cette optimisation permet d'accroitre le pouvoir bactéricide ou bactériostatique de la prescription, notamment vis-à-vis de germes qui pourraient être considérés comme « intermédiaires » à l'antibiogramme et ainsi de réduire les risques de sélection de germes résistants.

Contrairement à une idée fréquemment reçue, l'efficacité d'une antibiothérapie ne passe pas toujours par un antibiotique de dernière génération ou par une combinaison plus ou moins complexe d'antibiotiques agissant idéalement en synergie, mais d'abord par la mise en application de quelques données simples de la pharmacologie des antibiotiques (voir chapitre correspondant).

Il est en effet établi que les antibiotiques possèdent une activité qu'il est possible de renforcer soit en majorant les doses unitaires administrées, soit en réduisant les intervalles entre deux doses efficaces [Bourgoin A et al. 2004 ; McKellar QA et al. 2004 ; Pea F et al. 2009 ; Stewart SD etal. 2019]. On parle respectivement de bactéricidie concentration/dose-dépendante ou de bactéricidie temps-dépendante (tableau 1).

Patrick Verwaerde (GEUR)

Tableau 1 : Caractéristiques de l'effet antibactérien des principales classes antibiotiques.

PRINCIPALES CLASSES D'INTÉRÊT	BACTÉRICIDIE CONCENTRATION-DÉPENDANTE	BACTÉRICIDIE TEMPS-DÉPENDANTE
Aminosides (gentamicine, amikacine) AMEG* C	Oui	-
Bêta-lactamines (pénicillines A : AMEG D, céphalosporines : AMEG C...)	Oui sur bactérie gram positif	Oui sur bactérie gram négatif
Fluoroquinolones AIC** AMEG B	Oui sur bactérie gram négatif	Oui sur bactérie gram positif
Lincosamides et dérivés (clindamycine) AMEG C	-	Oui
Macrolides AMEG C	-	Oui
Métronidazole AMEG D	Oui sur bactérie anaérobie	-
Sulfamides AMEG D	-	Oui
Tétracyclines AMEG D	-	Oui

** Catégorisation AMEG : https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*
*** Antibiotique d'importance critique : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

Ainsi, le praticien soucieux d'augmenter ses chances de succès thérapeutique (et de réduire les risques de sélection) lors d'une approche probabiliste, devra selon l'antibiotique sélectionné :

- soit recourir à la dose la plus élevée possible (en cas de **concentration-dépendance**) ;
- soit réduire le temps entre deux administrations (en cas de **temps-dépendance**) en augmentant le nombre de prises quotidiennes ou même en réalisant une perfusion continue.

A titre d'exemple, pour les pénicillines A (amoxicilline, ampicilline), il conviendra de privilégier 3 ou 4 administrations par jour et non pas seulement 2, comme habituellement. L'optimisation de l'**activité temps-dépendante** requiert d'augmenter le nombre d'administrations quotidiennes, sans pour autant réduire la dose journalière administrée (sauf risque de toxicité identifiée, *i.e.* réduction de la métabolisation ou de l'élimination du xénobiotique). Cette approche est applicable à l'ensemble des antibiotiques temps-dépendants (voir tableau 1). Ainsi, une administration biquotidienne de doxycycline permet d'augmenter sa bactéricidie, par rapport à une administration unique.

Pour les antibiotiques **concentration-dépendants** (tableau 1), le clinicien doit privilégier une dose unitaire élevée, en limite supérieure de la dose journalière maximale possible, et ne pas hésiter, en cas de risque toxique (aminosides), à réduire le nombre d'administrations quotidiennes. A titre d'exemple chez le chien, le métronidazole indiqué en traitement initial, notamment lors de *sepsis* à germes anaérobies, sera préférentiellement prescrit à rai-

Patrick Verwaerde (GEUR)

son de deux administrations quotidiennes à 15 mg/kg IV, plutôt que trois administrations par jour à 10 mg/kg IV. La dose maximale quotidienne administrée en deux fois permet d'obtenir des concentrations tissulaires plus importantes, et permet ainsi, avec cet antibiotique concentration-dépendant, d'obtenir une bactéricidie plus intense sur les germes anaérobies.

La pertinence de cette adaptation de dose est, en outre, renforcée par une propriété particulière de certains antibiotiques agissant sur la transcription ou la traduction bactérienne (aminosides, macrolides et apparentés, tétracyclines) : un effet post-antibiotique dose-dépendant. Cet effet antibiotique « post-exposition » est à l'origine d'une bactériostase prolongée, alors même que les concentrations sont devenues inférieures aux concentrations minimales inhibitrices ou bactéricides habituellement admises comme efficaces.

La prise en considération de la dépendance (concentration / dose vs temps) de l'activité antibactérienne constitue la stratégie thérapeutique a *minima* qu'il conviendra de réaliser systématiquement lors de toute prescription probabiliste d'antibiotique.

Dans des situations plus complexes comme celles rencontrées notamment en réanimation (syndrome inflammatoire systémique, troisième secteur liquidien, péritonite septique, bronchopneumonie grave, vascularite, hypoalbuminémie, oligo-anurie rénale, ...), les adaptations posologiques à envisager doivent, en outre, tenir compte des potentielles modifications pharmacocinétiques (volume de distribution, clairance) en lien avec l'affection considérée [McKellar QA et al. 2004 ; Garraffo R et al. 2005 ; Pea F et al. 2009 ; Udy AA et al. 2013 ; Faure Cet al. 2017 ; Stewart SD et al. 2019].

Ainsi, des antibiotiques hydrophiles comme les bêta-lactamines voient leur volume de distribution significativement augmenté par la majoration des liquides extracellulaires interstitiels lors d'inflammation systémique grave, d'hypoalbuminémie, de ventilation mécanique, de brûlure étendue, de polytraumatisme ou de réanimation liquidienne massive. De sorte que, dans ces contextes cliniques et à condition de ne pas avoir parallèlement constaté une insuffisance rénale, [Monaghan KN et al. 2021] (élimination rénale des pénicillines), il conviendra d'augmenter significativement les doses administrées afin d'atteindre effectivement une concentration bactéricide efficace [McKellar QA et al. 2004 ; Garraffo R et al. 2005 ; Pea F et al. 2009 ; Udy AA et al. 2013 ; Faure Cet al. 2017 ; Stewart SD et al. 2019]. En réanimation, l'amoxicilline ne doit généralement pas être prescrite selon les indications du résumé des caractéristiques du produit (RCP) à 12,5mg/kg deux fois par jour (doses et rythme d'administration non optimisés, potentiellement inefficaces), mais à 20-30 mg/kg trois à quatre fois par jour. Cette double optimisation, tenant compte à la fois de la dépendance au temps de la bactéricidie (rythme d'administration) et des modifications pharmacocinétiques liées aux modifications du volume de distribution (doses administrées) de cette famille antibiotique, permet d'augmenter les chances de succès thérapeutique vis-à-vis de germes non encore identifiés.

Le troisième niveau d'optimisation d'une prescription probabiliste reste néanmoins l'un des plus simples à respecter. Il concerne les modes d'administration et les formes galéniques. Sans rentrer dans le détail de chaque spécialité, le clinicien devra néanmoins garder à l'esprit quelques généralités souvent utiles à considérer en matière d'antibiothérapie :

- la voie intraveineuse apporte généralement une meilleure reproductibilité des concentrations tissulaires obtenues et est à privilégier autant que possible ;
- la résorption par voie sous-cutanée peut être réduite lors de déficit hydrique et/ou volémique et peut significativement diminuer les concentrations tissulaires atteintes ;
- l'absorption, lors de prise orale, peut être influencée par la concomitance d'un repas (moindre absorption par chélation des tétracyclines) ou l'administration concomitante de pansement gastrique à base d'aluminium (tétracyclines, fluoroquinolones) ;
- l'absence d'optimisation d'une prescription (dose et rythme) ou son absence d'observance majorent les risques d'échec thérapeutique et de sélection de souches résistantes.

Patrick Verwaerde (GEUR)

> *Une antibiothérapie de courte durée : « traiter peu de temps ! »*

Le troisième principe à respecter dans le cadre d'une antibiothérapie probabiliste concerne sa durée initiale qui se doit d'être courte. Pour comprendre les recommandations généralement admises en médecine humaine et vétérinaire en matière de durée de traitement antibiotique, il convient de retenir et appliquer trois constats biologiques élémentaires :

- une antibiothérapie cherche à suffisamment réduire la population bactérienne pour que le système immunitaire du malade puisse prendre le relai et débarrasser l'organisme de l'infection ;
- l'efficacité d'une antibiothérapie s'observe généralement dans les 48 à 72h qui suivent sa mise en place ;
- la prolongation dans le temps d'une antibiothérapie inefficace n'a aucune pertinence thérapeutique et majore les risques de sélection de germes résistants.

Dans le cadre d'une antibiothérapie notamment probabiliste, la durée optimale de la prescription initiale doit, dans le cas général, être de 5 à 7 jours [Veber B et al. 2000 ; Haider BA et al. 2008 ; Stewart SD et al. 2019].

Dans certains contextes cliniques et/ou microbiologiques particuliers, la durée de la prescription peut parfois être portée à 14 ou 21 jours (affections à *Pseudomonas* ou *Acinetobacter*, pneumopathie infectieuse grave, pyélonéphrite fébrile, ...) [Veber B et al. 2000 ; Veber B et al. 2006]. Ces recommandations particulières ne doivent cependant pas devenir la règle générale d'une antibiothérapie probabiliste.

Toute prolongation d'une antibiothérapie suppose que son efficacité soit vérifiée notamment en confrontant les choix probabilistes initiaux avec les résultats d'un antibiogramme. Contrairement à une idée reçue, la prolongation excessive d'une antibiothérapie n'en augmente ni le succès, ni ne réduit les risques de récidives [Haider BA et al. 2008 ; Viitanen SJ et al. 2017]. Il est en outre établi qu'au-delà de 8 jours, une antibiothérapie favorise significativement les risques de sélection de bactéries résistantes [Guillemot D et al. 1998 ; Proulx A et al. 2014]. Ces faits légitiment donc qu'une prescription probabiliste soit, sauf cas particuliers, de l'ordre de 5 jours.

> *Indications d'une antibiothérapie probabiliste*

Elles correspondent aux situations cliniques justifiant de *« traiter juste, vite et fort »*.

Il importe de souligner qu'une antibiothérapie probabiliste n'exonère en rien de réaliser une identification de la nature et de la sensibilité microbienne. Seules, les données de l'antibiogramme permettent de corriger efficacement la prescription antibiotique initiale en cas d'échec thérapeutique, par erreur de ciblage bactérien ou par défaut d'optimisation posologique, toujours possible lors d'approche probabiliste.

La mise en place d'une antibiothérapie probabiliste, c'est à dire avant que la nature et la sensibilité des germes en cause ne soient connues, ne se justifie que lorsqu'un retard de traitement antibiotique est susceptible d'engager le pronostic vital de l'animal. Cette approche est indiquée notamment dans les situations connues pour être associées à un surcroit de mortalité lorsque l'antibiothérapie est retardée de quelques heures [Kumar A et al. 2006 ; Ferrer et al. 2009 ; Arabi et al. 2012].

En pratique, une antibiothérapie probabiliste est donc indiquée lors d'infection :

associée à signes cliniques, paracliniques et/ou biologiques d'une atteinte importante ou vitale :

- pneumopathies infectieuses graves ;
- pyothorax avec défaillances cardiocirculatoires ;
- péritonite septique ;
- pyélonéphrite avec obstruction complète ou partielle ;
- affections gangréneuses ;
- angiocholite avec mucocèle biliaire ;
- syndrome de défaillance multiviscérale ;
- *sepsis*, choc septique ;
- complications infectieuses post-opératoires ;
- polytraumatisme avec fracture(s) (ouverte(s)).

associée à une localisation bactérienne particulière :

- neuro-méningée : méningo-encéphalite infectieuse, empyème, spondylodiscite ;
- cardiaque : endocardite bactérienne aiguë ;
- hématologique : bactériémie avec atteinte de l'état général.

Patrick Verwaerde (GEUR)

La pertinence d'une antibiothérapie probabiliste est en outre majorée lors de la mise en évidence clinique ou paraclinique d'un terrain assombrissant le pronostic vital de l'animal ou favorisant les complications en lien avec le phénomène infectieux. L'indication d'une telle antibiothérapie est donc, renforcée lors de :

déficit immunitaire suspecté ou objectivé :

- animal fébrile neutropénique et/ou lymphopénique ;
- animal polytraumatisé ou en état de choc ;
- animal sous immunomodulateurs ;

comorbidités :

- âges extrêmes de la vie ;
- hypotension artérielle ;
- hypothermie ;
- dysendocrinies : hyperadrénocorticisme, acidocétose diabétique… ;
- hypoprotéinémie, hypoalbuminémie.

Une prescription probabiliste doit classiquement être une monothérapie. Cependant, bien que le bénéfice ne soit pas toujours clairement établi, on reconnait néanmoins des situations cliniques pouvant justifier d'emblée une bi- ou une trithérapie antibiotique :

- neutropénie ;
- complications infectieuses nosocomiales ;
- endocardite aigue bactérienne ;
- pneumopathies infectieuses hypoxémiantes ;
- choc septique (*i.e.sepsis* avec hypotension réfractaire).

A l'inverse, il convient de souligner que toutes les infections bactériennes, même objectivées par la présence de pus ne justifient pas toujours le recours à une approche probabiliste immédiate. Les infections sans influence sur les grandes fonctions vitales, de même que les infections sans comorbidités, localisées et circonscrites, ou chroniques et cliniquement bien supportées, n'engagent pas directement le pronostic vital des animaux et ne constituent donc pas une indication d'antibiothérapie probabiliste. Ces situations nécessitent plus volontiers une antibiothérapie documentée par l'identification de la nature et de la sensibilité des germes impliqués, associée le cas échéant à une cure chirurgicale.

ASPECTS PRATIQUES POUR RÉUSSIR UNE ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE

Au-delà de respecter les grands principes d'une juste prescription antibiotique probabiliste, divers aspects pratiques méritent d'être rappelés afin d'en améliorer l'efficacité, mais aussi d'en réduire l'impact environnemental par la sélection de bactéries résistantes.

> Reconnaitre les situations à risque d'échec thérapeutique

Parmi les facteurs d'échec thérapeutique qu'il importe de savoir reconnaitre, certains sont directement liés à la biologie des bactéries, quand d'autres dépendent de particularités pharmacologiques de certaines classes antibiotiques.

Notion de biofilm bactérien

Sans rentrer dans les détails de la biologie bactérienne, il convient néanmoins de savoir que les bactéries présentent deux modes de vie : une vie « planctonique », libre dans les liquides biologiques, ou une vie sur un support, organiséeen structure complexe souvent polybactérienne : le « biofilm ». En fonction de leurs modes de vie, les bactéries présentent des sensibilités très différentes aux antibiotiques. Maximale sous forme planctonique, la sensibilité aux antibiotiques (et même aux antiseptiques) est largement diminuée voire nulle dans un biofilm [Percival et al. 2011]. Même si une bactérie sous forme planctonique est sensible à un antibiotique (forme de vie testée lors d'antibiogramme), son implication et sa quiescence dans la matrice exopolysaccharidique constituant le biofilm la rendent 10 à 1 000 fois moins sensible à ce même antibiotique. En présence de biofilm, il faut parfois atteindre une concentration antibiotique 10 à 20 fois supérieure à la dose toxique pour l'animal pour constater une action bactéricide (cf fiche dédiée).

Patrick Verwaerde (GEUR)

Il est donc illusoire (et même délétère) d'envisager une antibiothérapie isolée lors d'infection associée à un biofilm. Ainsi, lors de péritonite septique, de pyothorax, de collection purulente chronique, de phlegmon, de pyodermite profonde, de fistules sur corps étranger ou de toutes infections en lien avec un dispositif médical (drain, tube, sonde, cathéter, prothèse, ...), la prise en charge thérapeutique des animaux nécessite de recourir d'abord à une technique médico-chirurgicale (chirurgie, rinçage cavitaire, ablation du dispositif, flush sous pression, ...) permettant la désorganisation mécanique du biofilm, sa réduction physique ainsi que la réactivation métabolique des bactéries quiescentes (donc moins sensibles aux antibiotiques), avant d'envisager, le cas échéant, une approche probabiliste de l'antibiothérapie.

Notion d'effet *inoculum*

Il est établi que certaines familles antibiotiques voient leur activité antibactérienne réduite par la présence d'un *inoculum* bactérien supérieur à 10^5-10^6 CFU/mL (colonies faisant unité), tel que testé lors d'un antibiogramme conventionnel [Veber B et al. 2000 ; Laplante KL et al. 2008 ; López-Cerero L et al. 2010 ; Lenhard JR et al. 2017]. On parle d'effet *inoculum*.

Cette moindre efficacité antibiotique peut s'observer lors de collections purulentes ou de pneumopathies par exemple, pour lesquelles il est classique de constater des *inocula* à plus de 10^7 - 10^8 et même 10^9CFU/mL. Observés *in vitro*, les mécanismes de cette efficacité amoindrie restent encore mal compris mais sont en partie dus à la composition physico-chimique (ppO2 réduite, acidification) du milieu et à la moindre activité métabolique des bactéries dans de tels *inocula*. Les familles antibiotiques concernées par cet effet, sont principalement les :

- bêta-lactamines (pénicillinesG ou A, céphalosporines sauf quelques C3G) ;
- tétracyclines sur les coques Gram positif ;
- fluoroquinolones sur les bacilles Gram négatif ;
- macrolides sur les coques Gram positif.

Les aminosides, la combinaison triméthoprime-sulfamides, les lincosamides ou les fluoroquinolones, vis-à-vis des bactéries gram positif, ne présentent pas cette diminution d'activité antibactérienne. Ces antibiotiques peuvent donc être envisagés en monothérapie ou en combinaison dans le cadre d'une réduction efficace d'*inoculum* bactérien lorsque celle-ci n'est pas réalisable par un geste chirurgical notamment.

L'existence de cet effet justifie certaines associations antibiotiques, notamment entre les béta-lactamines et les aminosides (pénicilline-streptomycine ou pénicilline-gentamicine). En raison de la bactéricidie rapide des aminosides, ainsi que de leur effet post-antibiotique prolongé, une administration de 8 mg/kg IV de gentamicine, par exemple, une fois par jour (concentration dépendant) permet de réduire efficacement l'*inoculum*, optimisant ainsi l'activité bactéricide temps-dépendante des pénicillines lors d'*inoculum* élevé.

Notion d'antécédents antibiotiques

A l'occasion d'une prescription antibiotique probabiliste, il est essentiel que le clinicien s'informe des traitements antibiotiques reçus par l'animal, dans les deux mois précédents.
Il est en effet établi qu'une prescription antibiotique antérieure majore d'un facteur 3,5 à 6 le risque d'être confronté à un germe résistant à la classe antibiotique prescrite [Guillemot D et al. 1998]. Ce risque est en outre accentué si cette prescription antérieure a été sous-dosée, de longue durée (plus de 5 jours) ou administrée par voie orale [Guillemot D et al. 1998]. Dans ces circonstances, il importe que le clinicien privilégie d'emblée une prescription documentée ou dans le cas contraire, envisage alors une famille antibiotique différente de celle antérieurement prescrite.

> *Améliorer le ciblage antibactérien*

Par principe, une prescription probabiliste s'appuie sur les données épidémiologiques disponibles. Il est néanmoins possible d'affiner le pari antibiotique grâce à diverses données complémentaires faciles à acquérir lors de la consultation. La démarche visant à préciser le ciblage antibiotique initial et donc à majorer les chances de succès thérapeutique reste, autant que possible, à privilégier en toutes circonstances.

Sans rentrer dans le détail de tous les examens complémentaires utiles, avant que ne soient effectivement connues la nature et la sensibilité des bactéries visées, certains méritent néanmoins d'être soulignés, en raison de leur grande accessibilité et de leur coût modeste, au regard de leurs apports sémiologiques et/ou thérapeutiques majeurs en pratique vétérinaire courante.

Patrick Verwaerde (GEUR)

Apports « *point care* » d'un examen microscopique

L'approche probabiliste d'une antibiothérapie suppose que l'infection soit objectivée par la démarche diagnostique conduite. Parmi les moyens diagnostiques permettant de confirmer une infection, la mise en évidence directe de bactéries par l'observation microscopique d'un simple prélèvement de liquide biologique est un argument sémiologique utile. Si la seule visualisation de bactéries ne suffit pas à confirmer l'existence d'une infection *per se* (par exemple : bactériurie *versus* infection du tractus urinaire), cet examen microscopique (immersion x1 000) permet néanmoins de :

- rechercher la présence d'images de phagocytose de bactéries matérialisant une infection ;
- différencier la présence de coques ou de bacilles ;
- reconnaitre une infection monobactérienne ou polybactérienne ;
- identifier certaines bactéries morphologiquement reconnaissables, qui par ailleurs cultivent difficilement (*Hemoplasma, Nocardia, Actinomyces, ...*).

L'apport sémiologique de cet examen peut, en outre, être majoré par la réalisation d'une coloration de Gram simplifiée (en 4 étapes), qui ne demande que quelques minutes. D'un point de vue pratique, l'examen microscopique et la coloration de Gram peuvent aider le clinicien dans ses choix probabilistes initiaux (tableaux 2a et 2b).

*Tableau 2a : **Caractéristiques morphologiques et coloration de Gram des principales bactéries.***

	GRAM NÉGATIF
Bacille	**Entérobactéries** *(Citrobacter, E.coli, Enterobacter, Proteus, Klebsiella, Salmonella, Serratia, Shigella)* **Non fermentifs** *(Moraxella, Pseudomonas, Acinetobacter, Flavobacterium...)* **Anaérobies** *(Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella, Fusobacterium)* **Parvobactéries** *(Brucella, Yersinia, Pasteurella, Bordetella, Haemophilus, Legionella, Francisella)* **Autres** *(Campylobacter, Vibrio, Helicobacter)*
Coque	***Nesseria***
Spirochètes	***Leptospirae, Borreliae, Erlichiae, Anaplasmae, Treponemae***
	GRAM POSITIF
Bacille	**Actinomycètes** *(Nocardia, Actinomycès, Mycobacterium, Corynebacterium, ...)* **Autres** *(Bacillus, Clostridium, Erysipelothrix, Lactobacillus, Propionibactrium ...)*
Coque	*Staphylococcus, Micrococcus, Streptococcus, Enterococcus*
	NON COLORÉ PAR GRAM
Bacille	*Rickettsia*
Intra ¢re	*Mycoplasma, Coxiella, Chlamydia*

Patrick Verwaerde (GEUR)

Tableau 2b : Sensibilité/résistance bactérienne vis-à-vis des principales classes antibiotiques.

	SENSIBLE	RÉSISTANT
BGN Entérobactéries Non fermentatifs Anaérobies Parvobactéries Autres	**β-lactamines, C3G, aminoside (amikacine), fluoroQ** + β-lactamines, potentialisées, C2G, péni A, tétracycline, TMS, + β-lactamines, potentialisées, rifampicine, colistine + β-lactamines, potentialisées, imidazolé + tétracyclines, rifampicine, macrolide + macrolide	**Lincosamide, macrolide** péni C, G, M, lincosamide, tétracycline résistances acquises, TMS, lincosamide résistances acquises, tétracycline, fluoroQ, aminoside, colistine + β-lactamines, non potentialisées, macrolide *(haemophilus, bordetella)* +β-lactamines, tétracycline
CGN	**+ β-lactamines, macrolide, TMS, fluoroQ**	**Résistances acquises (macrolides), tétracycline, aminoside**
SPIROCHÈTES	**Pénicillines, C3-G, tétracyclines, macrolide, imidazolés, lincosamide, rifampicine**	**TMS**
BGP Actinomycètes Autres	**Pénicillines, tétracyclines, TMS, lincosamide** + aminoside, imidazolé (anaérobie sauf actinomyces), macrolides + imidazolé (*clostridium*)	**Aminoside (anaérobie), colistine** imidazolé (*nocardia et actinomycès*), macrolide (*nocardia*) résistances acquises (fluoroQ pour *bacillus, Clostridium*)
CGP Staphylococcus Streptococcus Enterococcus	**+ β-lactamines, C1G, macrolide, lincosamide, fluoroQ** +β-lactamines, potentialisées, aminoside (gentamicine) + TMS, aminoside (gentamicine) + péni A, TMS	**Tétracycline, aminoside** résistances acquises, TMS (50%), tétracycline, macrolide résistances acquises, TMS (20%), aminoside seul, tétracycline céphalosporines, fluoroQ
NON GRAM Rickettsia Mycoplasma Coxiella Chlamydia	**Tétracycline, chloramphénicol, TMC, fluoroQ** +macrolide +macrolide, lincosamide +rifampicine +macrolide, lincosamide	**+ β-lactamines, aminoside** TMS TMS, rifampicine aminoside fluoroQ , TMS

Patrick Verwaerde (GEUR)

Apports du dosage des protéines de l'inflammation

Si la constatation de tissus ou de liquides infectés par des bactéries permet de confirmer l'existence d'une infection, il est des situations pour lesquelles cette mise en évidence reste moins aisée à l'occasion d'une simple consultation (bronchopneumopathie, endocardite bactérienne,...). Au cours des dernières années, les données de la littérature vétérinaire ont permis de souligner l'apport sémiologique utile du dosage sanguin de protéines dites de la phase aigüe de l'inflammation.

Sans détailler l'ensemble des travaux [pour revue : Gabay C et al. 1999 ; Eckersall PD et al. 2010 ; Christensen MB et al. 2015], il convient de souligner quelques points pratiques autour de ces protéines, cCRP *(canine C-reactive protein)* pour le chien, fSAA *(feline Serum Amyloid A)*, pour le chat dont le dosage peut être réalisé en clinique au chevet du patient.

Ces protéines CRP et SAA constituent respectivement chez le chien et le chat, des marqueurs sensibles et spécifiques d'une inflammation et de sa gravité [Christensen MB et al. 2014 ; Straatman J et al. 2015 ; Christensen MB et al. 2015]. Dans divers contextes cliniques, il est établi que des concentrations sanguines élevées de CRP ou SAA peuvent orienter le clinicien vers une cause infectieuse justifiant potentiellement une antibiothérapie probabiliste :

- bronchopneumonie chez le chien [Viitanen SJ et al. 2014 ; Canonne AM et al. 2021] ;
- bronchopneumonie chez le chat [données personnelles] ;
- épanchement pleural chez le chat [données personnelles] ;
- complications infectieuses postopératoires abdominales [Dabrowski R et al. 2009 ; Christensen MB et al. 2015] ou ostéo-articulaires [Löfqvist Ket al. 2018 ; Kanno N et al. 2019].

Néanmoins, si la valeur prédictive positive d'une infection a été établie dans ces diverses situations, la pertinence du dosage de ces protéines réside surtout dans leurs valeurs prédictives négatives d'une infection. D'un point de vue pratique, une concentration plasmatique de ces protéines dans les valeurs usuelles permet d'exclure l'indication d'une antibiothérapie probabiliste si les signes cliniques constatés évoluent depuis plusieurs heures.

Apports de diverses informations paracliniques

Parmi les moyens paracliniques permettant de tenter d'améliorer la précision du pari sur la nature des bactéries causales d'une infection, il convient de se souvenir notamment de l'intérêt de la mesure du pH urinaire lors d'infection du tractus urinaire. En effet, un pH alcalin suggère l'existence d'une bactérie uréase positive. Ce simple constat permet ainsi au clinicien de distinguer les bactéries (uréase + *vs* uréase -) classiquement impliquées dans les ITU du chien ou du chat et d'adapter en conséquence son antibiothérapie initiale.

> Confirmer les choix probabilistes dès que possible

Au-delà de la nécessaire prescription de courte durée qui reste un principe pour toute antibiothérapie, lors d'antibiothérapie probabiliste il convient, dans les 36 à 72 h qui suivent sa mise en place, de s'assurer de la pertinence du pari sur la nature et la sensibilité des germes, et le cas échéant, de revoir sans délai la prescription.

Si la vérification de la pertinence du pari réalisé quant à la nature et la sensibilité des germes incriminés passe dans l'absolu par les résultats d'un antibiogramme, il est possible de confirmer le bien-fondé des choix initiaux par diverses observations cliniques et paracliniques.

Place des informations cliniques et paracliniques

L'examen clinique réalisé dans les 3 jours qui suivent l'initiation d'une prescription probabiliste, doit rechercher les signes traduisant la réalité de l'efficacité thérapeutique antibiotique :

- disparition de l'hyperthermie (hors utilisation d'antipyrétiques) ;
- signes cliniques initiaux en cours de normalisation ;
- aspect cytologique des liquides biologiques infectés (*inoculum* réduit, diminution des images de phagocytose ou des signes de toxicité des polynucléaires neutrophiles,...).

La persistance d'une hyperthermie au-delà de 36 à 48 h suggère un échec thérapeutique, obligeant à une réévaluation rapide de la prescription initiale. De même, l'absence de signes traduisant une amélioration de l'aspect cytologique des liquides infectés doit inciter le clinicien à réviser sa prise en charge.

Patrick Verwaerde (GEUR)

Intérêts des protéines de l'inflammation

Chez le chien et le chat, il est établi que les concentrations plasmatiques en CRP et SAA tendent à diminuer avec la résolution d'un phénomène infectieux [Seo KW et al. 2012 ; Viitanen SJ et al. 2017]. Dans diverses situations tel que les bronchopneumopathies infectieuses ou les cystites infectieuses du chien, le suivi cinétique de la concentration en CRP permet de contrôler l'efficacité d'un traitement antibiotique et même d'en guider la durée [Seo KW et al. 2012 ; Viitanen SJ et al. 2017]. Bien que des données larges ne soient pas encore disponibles en médecine vétérinaire, il apparait que la réduction significative dans les 48 à 72 heures des concentrations plasmatiques en CRP et/ou SAA puisse être un argument pertinent pour contrôler l'efficacité d'une antibiothérapie notamment probabiliste. L'absence de diminution de ces mêmes protéines plasmatiques doit inciter le clinicien à réajuster précocement sa prescription antibiothérapie.

Désescalade précoce

En cas de prescription probabiliste appuyée sur un antibiotique à spectre large ou sur une combinaison antibiotique, il est recommandé de réaliser dans les 3 jours une désescalade thérapeutique, au profit, idéalement, d'un antibiotique plus ancien ou à spectre plus étroit [Veber B et al. 2000 ; Veber B et al. 2006 ; Leroy O et al. 2006 ; Stewart SD et al. 2019]. Dans le principe, une bi- ou une trithérapie efficace doit repasser en monothérapie dans ce même délai de 3 jours. Pour s'en convaincre, il faut se rappeler que la finalité d'une antibiothérapie réside principalement dans la réduction suffisante de l'*inoculum* de telle sorte que le système immunitaire de l'animal puisse prendre le relai.

> *Conclusions*

Une antibiothérapie probabiliste est une thérapeutique à visée curative, raisonnée et ajustée. Elle doit respecter quelques principes simples à mettre en pratique, ainsi que l'ensemble des règles de bon usage applicables à toute antibiothérapie. Admettant des indications en lien avec une certaine vulnérabilité clinique, les caractéristiques de cette antibiothérapie de première intention peuvent être résumées par *« traiter vite, juste, fort* (en particulier pour les antibiotiques concentration-dépendants) *et peu de temps ».*

Pour cela en pratique, il conviendra de :

- reconnaitre l'existence d'une infection à impact systémique ;
- vérifier la dimension bactérienne de l'infection ;
- parier sur le(s) germe(s) le(s) plus probablement impliqué(s) ;
- concevoir une prescription initiale optimisée en terme de bactéricidie ;
- réévaluer la prescription initiale après quelques jours.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ARABI YM, DARA SI, MEMISH Z, AL ABDULKAREEM A, TAMIM HM, AL-SHIRAWI N, PARRILLO JE, DODEK P, LAPINSKY S, FEINSTEIN D, WOOD G, DIAL S, ZANOTTI S, KUMAR A, COOPERATIVEANTIMICROBIALTHERAPY OF SEPTICSHOCK (CATSS) DATABASE RESEARCH GROUP. Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. Hepatology. 2012 Dec;56(6):2305-15.

2. BARRS VR, BEATTY JA. Feline pyothorax - new insights into an old problem: part 1. Aetiopathogenesis and diagnostic investigation. Vet J. 2009 a Feb;179(2):163-70

3. BARRS VR, BEATTY JA. Feline pyothorax - new insights into an old problem: part 2. Treatment recommendations and prophylaxis. Vet J. 2009b Feb;179(2):171-8

4. BOURGOIN A, MARTIN C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic bases of empirical antibiotic therapy. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 23 (2004) 626–630

5. CANONNE AM, MENARD M, MAUREY C, BENCHREKROUN G, FERNANDES RODRIGUES N, BILLEN F, CLERCX C. Comparison of C-reactive protein concentrations in dogs with Bordetella bronchiseptica infection and aspiration bronchopneumonia. J Vet Intern Med. 2021 Mar 12. doi: 10.1111/jvim.16091.

6. CHRISTENSEN MB, LANGHORN R, GODDARD A, ANDREASEN EB, MOLDAL E, TVARIJONAVICIUTE A, KIRPENSTEIJN J, JAKOBSEN S, PERSSON F, KJELGAARD-HANSEN M. Comparison of serum amyloid A and C-reactive protein as diagnostic markers of systemic inflammation in dogs. Can Vet J. 2014 Feb;55(2):161-8.

7. CHRISTENSEN MB, ERIKSEN T, KJELGAARD-HANSEN M. C-reactive protein: quantitative marker of surgical trauma and post-surgical complications in dogs: a systematic review. Acta Vet Scand. 2015 Oct 20;57:71.

8. DEAR JD. Bacterial Pneumonia in Dogs and Cats: An Update. Vet Clin North Am Small AnimPract. 2020 Mar;50(2):447-465

9. DORSCH R, TEICHMANN-KNORRN S, SJETNE LUND H. Urinary tract infection and subclinical bacteriuria in cats: A clinical update. J Feline Med Surg. 2019 Nov;21(11):1023-1038.

10. DABROWSKI R, KOSTRO K, LISIECKA U, SZCZUBIAŁ M, KRAKOWSKI L. Usefulness of C-reactive protein, serum amyloid A component, and haptoglobin determinations in bitches with pyometra for monitoring early post-ovariohysterectomy complications. Theriogenology. 2009 Sep 1;72(4):471-6.

11. ECKERSALL PD, BELL R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. Vet J. 2010 Jul;185(1):23-7.

12. FAURE C, BOUCHACOURT G, DAHYOT-FIZELIER C. Pharmacocinétique des antibiotiques en réanimation. MAPAR 2017 : 307-320

13. FERRER R, ARTIGAS A, SUAREZ D, PALENCIA E, LEVY MM, ARENZANA A, PÉREZ XL, SIRVENT JM, EDUSEPSIS STUDY GROUP. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Nov 1;180(9):861-6.

14. GABAY C, KUSHNER I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999 Feb 11;340(6):448-54.

15. GARRAFFO R, LAVRUT T. The clinical importance of relationship between antibiotic pharmacokinetic/ pharmacodynamic parameters in critical ill patients. Réanimation 14 (2005) 264–275

16. GUILLEMOT D, CARBON C, BALKAU B, GESLIN P, LECOEUR H, VAUZELLE-KERVROËDAN F, BOUVENOT G, ESCHWÉGE E. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumonia. JAMA1998 Feb 4;279(5):365-70.

17. HAIDER BA, SAEED MA, BHUTTA ZA. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD005976

18. JOHNSON LR, QUEEN EV, VERNAU W, SYKES JE, BYRNE BA. Microbiologic and cytologic assessment of bronchoalveolar lavage fluid from dogs with lower respiratory tract infection: 105 cases (2001-2011). J Vet Intern Med. Mar-Apr 2013;27(2):259-67.

19. KANNO N, HAYAKAWA N, SUZUKI S, HARADA Y, YOGO T, HARA Y. Changes in canine C-reactive protein levels following orthopaedic surgery: a prospective study. Acta Vet Scand. 2019 Jul 1;61(1):33.

20. KUMAR A, ROBERTS D, WOOD KE, LIGHT B, PARRILLO JE, SHARMA S, SUPPES R, FEINSTEIN D, ZANOTTI S, TAIBERG L, GURKA D, KUMAR A, CHEANG M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006 Jun;34(6):1589-96.

21. LAPLANTE KL, LEONARD SN, ANDES DR, CRAIG WA, RYBAK MJ. Activities of clindamycin, daptomycin, doxycycline, linezolid, trimethoprim-sulfamethoxazole, and vancomycin against community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus with inducible clindamycin resistance in murine thigh infection and in vitro pharmacodynamic models. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Jun;52(6):2156-62.

22. LEROY O, BOUSSEKEY N, GEORGES H. De-escalating strategy for antibiotic treatment in intensive care unit. Réanimation 15 (2006) 159–167

23. LENHARD JR, BULMAN ZP. Inoculum effect of beta-lactam antibiotics. J Antimicrob Chemother. 2019 Oct 1;74(10):2825-2843.

24. LITSTER A, MOSS SM, HONNERY M, REES B, TROTT DJ. Prevalence of bacterial species in cats with clinical signs of lower urinary tract disease: recognition of Staphylococcus felis as a possible feline urinary tract pathogen. Vet Microbiol. 2007 Mar 31;121(1-2):182-8.

25. LÖFQVIST K, KJELGAARD-HANSEN M, NIELSEN MBM. Usefulness of C-reactive protein and serum amyloid A in early detection of postoperative infectious complications to tibial plateau leveling osteotomy in dogs. Acta Vet Scand. 2018 May 21;60(1):30.

26. LÓPEZ-CERERO L, PICÓN E, MORILLO C, HERNÁNDEZ JR, DOCOBO F, PACHÓN J, RODRÍGUEZ-BAÑO J, PASCUAL A. Comparative assessment of inoculum effects on the antimicrobial activity of amoxycillin-clavulanate and piperacillin-tazobactam with extended-spectrum beta-lactamase-producing and extended-spectrum beta-lactamase-non-producing Escherichia coli isolates. Clin Microbiol Infect. 2010 Feb;16(2):132-6.

27. MCKELLAR QA, SANCHEZ BRUNI SF, JONES DG. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. J Vet PharmacolTher. 2004 Dec;27(6):503-14.

28. MONAGHAN KN, LABATO MA, PAPICH MG. Ampicillin pharmacokinetics in azotemic and healthy dogs. J Vet Intern Med. 2021;35:987–992.

29. PEA F, PIERLUIGIVIALE P. Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock - does the dose matter? Critical Care 2009, 13:214

30. PERCIVAL SL, KNOTTENBELT DC, COCHRANE CA. Biofilms and Veterinary Medicine. Springer Series on Biofilms Volume 6. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011: 257 pages

31. PROULX A HTTPS://PUBMED-NCBI-NLM-NIH-GOV.PROXY.INSERMBIBLIO.INIST.FR/24382329/ - AFFILIATION-1, HUME DZ, DROBATZ KJ, REINEKE EL. In vitro bacterial isolate susceptibility to empirically selected antimicrobials in 111 dogs with bacterial pneumonia. J Vet Emerg Crit Care. Mar-Apr 2014;24(2):194-200.

32. SEO KW, LEE JB, AHN JO, LEE HW, HWANG CY, YOUN HY, LEE CW. C-reactive protein as an indicator of inflammatory responses to experimentally induced cystitis in dogs. J Vet Sci. 2012 Jun;13(2):179-85

33. STEWART SD, ALLEN S. Antibiotic use in critical illness. J Vet Emerg Crit Care. 2019 May;29(3):227-238

34. STILLION JR, LETENDRE JA. A clinical review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pyothorax in dogs and cats. J Vet Emerg Crit Care. Jan-Feb 2015;25(1):113-29.

35. STRAATMAN J, HARMSEN AM, CUESTA MA, BERKHOF J, JANSMA EP, VAN DER PEET DL. Predictive Value of C-Reactive Protein for Major Complications after Major Abdominal Surgery: A Systematic Review and Pooled-Analysis. PLoS One. 2015 Jul 15;10(7):e0132995.

36. UDY AA, ROBERTS JA, LIPMAN J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. Intensive Care Med. 2013 Dec;39(12):2070-82

37. VEBER B, DEMEILLERS G. Posologie et durée optimales d'une antibiothérapie. MAPAR 2000 : 625-631

38. VEBER B, BOREL M, GOUIN P. Antibiothérapie probabiliste. Médecine d'urgence 2006, p. 573-582.

39. VIITANEN SJ, LAURILA HP, LILJA-MAULA LI, MELAMIES MA, RANTALA M, RAJAMÄKI MM. Serum C-reactive protein as a diagnostic biomarker in dogs with bacterial respiratory diseases. J Vet Intern Med. 2014 Jan-Feb;28(1):84-91.

40. VIITANEN SJ, LAPPALAINEN AK, CHRISTENSEN MB, SANKARI S, RAJAMÄKI MM. The Utility of Acute-Phase Proteins in the Assessment of Treatment Response in Dogs With Bacterial Pneumonia. J Vet Intern Med. 2017 Jan;31(1):124-133.

RETOUR AU SOMMAIRE

Jean-Marie Péricard (GENAC)

PROBLÉMATIQUES DE L'USAGE DES ANTIBIOTIQUES CHEZ LES « NOUVEAUX ANIMAUX DE COMPAGNIE »

OBJECTIFS

1. Un meilleur usage des antibiotiques chez les « Nouveaux Animaux de Compagnie ».
2. La spécificité de la notion d'espèce ou de groupe zoologique dans l'usage des antibiotiques : posologie, indications, AMM, etc.
3. La mise à disposition de présentations adaptées en vue de ne délivrer que les petites doses nécessaires et sous une forme utilisable facilement par le propriétaire pour faciliter l'observance.

LA PROBLÉMATIQUE DE L'ESPÈCE ANIMALE

L'expression « Nouveaux Animaux de Compagnie », résumée dans l'acronyme NAC, est maintenant largement employée. Mais c'est un fourre-tout zoologique regroupant des espèces, domestiques ou non-domestiques, appartenant aux 5 classes animales de vertébrés (Mammifères, Oiseaux, Reptiles, Amphibiens, Poissons) et à d'autres d'invertébrés, dont le seul point commun est de ne pas être des chiens, chats ou chevaux. Ce n'est donc pas du tout un terme opérationnel en médecine et, en particulier, pour la connaissance du métabolisme des médicaments. Pour la thérapeutique, et bien sûr en ce qui concerne les antibiotiques, la réflexion doit se faire au niveau de l'espèce, ou à défaut dans les regroupements d'espèces en remontant la classification zoologique.

LA PROBLÉMATIQUE DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES POUR CHAQUE ESPÈCE

Les données scientifiques concernant ces espèces et l'usage des antibiotiques sont de qualités et quantités variables. Nous disposons de données fiables pour un certain nombre d'espèces, mais elles sont encore trop rares pour beaucoup d'autres. Il est important de continuer les études de pharmacocinétique, molécule par molécule et espèce par espèce, de façon à utiliser les antibiotiques de manière optimale, à la bonne dose, fréquence et durée. En effet, il y a encore beaucoup de transpositions de données d'une espèce à l'autre.

Le Groupe d'Étude des Nouveaux Animaux de Compagnie (GENAC) de l'AFVAC (Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie) a rédigé en 2011 un document en français concernant la thérapeutique, incluant l'usage des antibiotiques. Il existe un ouvrage de référence en anglais, régulièrement remis à jour (1996, 2001, 2005, 2013, 2017) : « *Exotic Animal Formulary* », de Carpenter James W. publié chez Elsevier Saunders. Cet ouvrage cite ses sources bibliographiques et indique si les doses et fréquences indiquées proviennent d'études pharmacocinétiques.

Il existe un autre ouvrage de référence, également réédité régulièrement (la dernière édition date de 2020). Il s'agit du *BSAVA Small Animal Formulary, Exotic Pets*, qui présente les molécules par ordre alphabétique et donne des informations sur la pharmacologie, les indications et les posologies par espèce.

Enfin, certains journaux publient régulièrement de nouvelles études sur les médicaments chez les « NAC ». En particulier les revues des différentes associations mondiales : AAV *(Association of Avian Veterinarians)*, EAAV *(European Association of Avian Veterinarians)*, ARAV *(Association of Reptilian and Amphibian Veterinarians)*, AEMV *(Association of Exotic Mammal Veterinarians)*.

Ces associations AAV, EAAV, AEMV, ARAV et le collège européen ECZM *(European College of Zoological Medicine)* se sont regroupés pour proposer un congrès mondial en Europe : le congrès ICARE.

Jean-Marie Péricard (GENAC)

LA PROBLÉMATIQUE DE L'ABSENCE D'AMM

Pour ces groupes d'animaux, la plupart des traitements sont conduits hors AMM.

A cette situation, il y a quelques exceptions qui bénéficient des études pour les animaux de production, et pour lesquelles nous disposons d'assez nombreuses AMM pour des antibiotiques :

- le lapin *(Oryctolagus cuniculus)* d'une part, espèce qui fait l'objet d'une production importante en France pour la consommation, mais aussi d'une grande présence comme animal de compagnie dans de nombreux pays européens ;
- certains oiseaux d'autre part : en particulier la poule *(Gallus gallus)* et le pigeon domestique *(Columba livia domesticus).*

Pour toutes les autres espèces, l'absence d'AMM, bien compréhensible, oblige le vétérinaire, sauf rares exceptions, à prescrire hors AMM, selon la cascade et les connaissances scientifiques évoquées ci-dessus.

Paradoxalement il est surprenant que quelques produits mentionnent « NAC » ou « Nouveaux Animaux de Compagnie » dans l'AMM ou le RCP, compte tenu de ce qui a été dit au premier paragraphe quant à la diversité des espèces.

LA PROBLÉMATIQUE DES PRÉSENTATIONS DE MÉDICAMENTS

La présentation idéale d'un médicament pour NAC, et particulièrement d'un antibiotique, devrait permettre :

- un usage simple par les propriétaires favorisant l'observance de la prescription : dose facile à administrer par voie orale individuellement (le plus polyvalent serait un liquide à goût neutre avec une concentration de la molécule sous un volume compatible avec la déglutition de l'espèce, soit par exemple entre 0,5 et 1 mL par prise pour un lapin ou un perroquet).
- une délivrance précise de la quantité nécessaire, sans laisser des reliquats d'antibiotiques non utilisés qui finissent tôt ou tard en automédication ou dans l'environnement.

Le fait de délivrer uniquement la quantité strictement nécessaire à l'animal traité diminue drastiquement la consommation globale d'antibiotiques pour ces petits animaux de compagnie.

Or, actuellement très peu des médicaments nécessaires aux NAC répondent à ces critères.

Il faudrait :

- inciter à la commercialisation de spécialités au volume (ou quantité) et à la galénique adaptés aux différentes espèces de NAC ;
- adapter la réglementation sur le déconditionnement ou les préparations extemporanées pour pouvoir détailler et/ou changer la concentration.

LA PROBLÉMATIQUE DE LA FRÉQUENCE DES MYCOPLASMES ET CHLAMYDIA

La fréquence de chlamydioses et des mycoplasmoses chez toutes les espèces concernées a pour conséquence :

- un diagnostic de routine plus difficile, même avec les PCR ;
- un portage asymptomatique fréquent ;
- une absence d'antibiogramme pour ces pathogènes ;
- un usage plus fréquent des cyclines (oxytétracycline, doxycycline), fluoroquinolones* (enrofloxacine, marbofloxacine) et phénicolés (chloramphénicol) ;
- un usage possible des macrolides, lincosamides et aminosides (gentamicine).

* Antibiotiques d'importance critique https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629

Jean-Marie Péricard (GENAC)

LA PROBLÉMATIQUE DE L'IMMUNODÉFICIENCE LIÉE AUX CONDITIONS D'ENTRETIEN DE L'ANIMAL

De nombreuses affections bactériennes sont en relation avec les conditions de vie et d'entretien de l'animal :

- déséquilibre nutritionnel, qui provoque une immunodéficience générale ou locale (muqueuses, peau) ;
- qualité physico-chimique et microbienne de l'environnement (sol, air, lieu de couchage, matériel) favorisant un déséquilibre entre l'immunité et les pathogènes ;
- conditions de vie inadaptées au comportement normal de l'espèce, génératrices de stress et d'anxiété, favorisant également un déséquilibre entre l'immunité et les pathogènes.

Nous citerons ci-dessous deux exemples typiques chez les NAC :

- les infections de l'appareil respiratoire supérieur des Psittacidés : très souvent favorisées ou provoquées par des carences alimentaires (28 erreurs nutritionnelles dans une ration exclusivement en graines) et un manque d'hygiène, souvent dans de petites cages rondes ;
- les abcès dentaires des lapins, dernier stade des malocclusions dentaires, elles-mêmes provoquées par une alimentation inadaptée, trop riche en graines et granulés, et probablement aussi une exposition insuffisante au soleil ou aux UV.

LA PROBLÉMATIQUE DES ALTERNATIVES AUX ANTIBIOTIQUES

Les alternatives à l'usage des antibiotiques, ou au moins les compléments de traitement, ou les moyens de prévention, incluent :

- une nutrition équilibrée (bilan nutritionnel, conseils et prescriptions) ;
- un mode de vie adapté à l'espèce (consultation de zootechnie et de comportement).

Ces deux points étant fondamentaux pour avoir un système immunitaire efficient.

- un usage des antiseptiques : cutanés, aérosols, ou désinfection de l'environnement ;
- les immunostimulants (ce sont souvent, en fait, des correcteurs de nutrition !) ;
- les médecines alternatives à l'allopathie : phytothérapie, homéopathie, acupuncture...

LA PROBLÉMATIQUE DE L'USAGE EXCESSIF DE L'ENROFLOXACINE

L'enrofloxacine qui est un antibiotique d'importance critique pour l'homme et, à ce titre, soumis aux exigences du décret 2016-317 du 16 mars 2016, a été largement utilisée en médecine des NAC. En raison de son large spectre qui inclut les mycoplasmes et *Chlamydia*, les résultats étaient souvent spectaculaires. Sa tolérance et la présentation orale liquide, aussi bien chez les oiseaux (sa première indication pour les volailles) que chez les reptiles et petits mammifères, ainsi que les nombreuses études et publications sur son utilisation chez les NAC ont été une autre raison de cette large utilisation. Malheureusement, cela c'est aussi traduit par une automédication importante et une importation illégale de l'étranger. Le GENAC diffuse, dans ses formations pour vétérinaires, toutes les informations pour un usage raisonné de l'enrofloxacine dans le respect du décret 2016-317 et les différentes options de traitements alternatifs au « tout enrofloxacine ».

RETOUR AU SOMMAIRE

Jean-Marie Péricard (GENAC)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Arrêté du 10 août 2004 fixant les règles générales de fonctionnement des installations d'élevage d'agrément d'animaux d'espèces non domestiques.

2. Arrêté du 11 août 2006 fixant la liste des espèces, races ou variétés d'animaux domestiques.

3. GENAC, Thérapeutique chez les NAC. Comptes rendus du congrès GENAC/NAC au Puy du Fou, AFVAC septembre 2011.

4. CARPENTER JW. Exotic Animal Formulary. Fourth ed. Saint Louis: Elsevier Saunders ; 2017.

5. HEDLEY J. BSAVA Small Animal Formulary, Exotic Pets. 10th Ed. Gloucester: BSAVA, 2020.

6. Proceedings 1st International Conference on Avian, Herpetological and Exotic Mammal Medicine (ICARE) (12th European AAV Conference, 2nd International ARAV Conference, 1st International AEMV Conference and 2nd ECZM Scientific Meeting). April 20-26, 2013 Wiesbaden, Germany.

7. Proceedings 2nd International Conference on Avian, Herpetological and Exotic Mammal Medicine (ICARE) (13th European AAV Conference, 3rd International ARAV Conference, 2nd International AEMV Conference and 3rd ECZM Scientific Meeting). April 18-23, 2015, Paris, France.

8. Proceedings 3d International Conference on Avian, Herpetological and Exotic Mammal Medicine (ICARE). March 27-29, 2017, Venise, Italia.

9. Proceedings 4th International Conference on Avian, Herpetological and Exotic Mammal Medicine (ICARE). April 28 – May 2, 2019, Londres, UK.

10. Proceedings 5th International Conference on Avian, Herpetological and Exotic Mammal Medicine (ICARE). March 27-30, 2022, visioconférences.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

LES *BACILLUS*

PATHOGÉNICITÉ

Les *Bacillus* sont de grands bacilles Gram positif qui représentent un groupe hétérogène de 36 espèces. Ces bactéries sont ubiquitaires et très résistantes dans le milieu extérieur. On les retrouve dans les sols, dans l'eau (eau douce et eau de mer), sur les plantes.

On distingue :

- Le bacille du charbon : *Bacillus anthracis*, qui peut être responsable d'une infection septicémique mortelle, principalement chez les herbivores, et d'infections cutanées, pulmonaires, digestives ou septicémiques chez l'Homme, dans certaines régions de la planète comme l'Inde, l'Afrique, le Moyen Orient ou l'Amérique du Sud. La maladie est rarissime en Europe.
- *Bacillus cereus* occasionne des intoxications alimentaires, surtout chez les sujets fragiles.

SENSIBILITÉ ET RÉSISTANCE NATURELLE AUX ANTIBIOTIQUES DES BACILLUS

Bêta-lactamines (aminopénicillines AMEG D, céphalosporines AMEG C ou B si C3-4G*) :
Les *Bacillus* sont généralement sensibles aux bêta-lactamines mais ils peuvent parfois exprimer une bêta-lactamase. *Bacillus cereus* l'exprime naturellement et est ainsi résistant aux bêta-lactamines ;

Tétracyclines (AMEG D), fluoroquinolones* (AMEG A) :
Les *Bacillus* sont généralement sensibles à ces familles d'antibiotiques.

* **antibiotiques d'importance critique :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

RETOUR AU SOMMAIRE

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

BORDETELLA BRONCHISEPTICA

PATHOGÉNICITÉ

Bordetella bronchiseptica est un pathogène impliqué dans la « toux de chenil » du chien et la rhinite atrophique du porc. Il peut également être impliqué dans des maladies des voies respiratoires chez le chien et chez d'autres espèces comme le chat, le cobaye, le furet, le lapin. C'est un petit coccobacille Gram négatif.

SENSIBILITÉ ET RÉSISTANCE NATURELLE AUX ANTIBIOTIQUES *DE BORDETELLA BRONCHISEPTICA*

	SENSIBILITÉ DES STREPTOCOQUES	COMMENTAIRE
Bêta-lactamines		
Pénicilline G (AMEG**** D)	N	Pas de SV*
Pénicilline M	N	Pas de SV*
Pénicilline A (AMEG D)	N	
Pénicilline A + Inhibiteur de bêta-lactamase (AMEG C)	O	
C1G (AMEG C)	N	
C2G	N	
C3G*** (AMEG B)	N	
C4G*** (AMEG B)	O	RUH**
Aminosides (AMEG C)		
Gentamicine	O	
Tobramycine	O	Pas de SV*
Macrolides/Lincosamines		
Lincomycine (AMEG C)	N	
Clindamycine (AMEG C)	N	
Erythromycine (AMEG C)	O	A EVITER Pour le chien et le chat
Tilmicosine (AMEG C)	O	

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

Quinolones et Fluoroquinolones* **		
Enrofloxacine***	O	A EVITER
Marbofloxacine***	O	
Pradofloxacine***	O	
Autres familles		
Chloramphénicol	O	Interdit animaux de rente
Tétracycline (AMEG D)	O	**A PRIVILEGIER**
Sulfamides+Triméthoprime (AMEG D)	O	

La liste des antibiotiques présentés dans le tableau n'est pas exhaustive. N : non, O : oui.

*** Spécialités vétérinaires**
**** Réservé à l'Usage Humain**
*****Antibiotiques d'importance critique :** *réglementation spécifique et contraignante ; https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*
****** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

Les tétracyclines sont les antibiotiques de choix de première intention pour le traitement des infections à *Bordetella bronchiseptica* chez le chien et le chat.

Les fluoroquinolones* ne sont pas indiquées en première intention. Leur activité *in vivo* contre *Bordetella bronchiseptica* est inconstante.**

Les macrolides sont à éviter compte tenu de leur activité inconstante ou médiocre contre *Bordetella bronchiseptica* chez le chien et le chat.

RETOUR AU SOMMAIRE

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

LES CORYNÉBACTÉRIES

PATHOGÉNICITÉ

Les corynébactéries sont de petits bacilles immobiles Gram positif, se présentant en haltères ou en palissade, immobiles et non sporulés :

- certaines espèces sont commensales de la peau et sont non pathogènes : *Corynebacterium amycolatum, Corynebacterium jeikeium ;*
- *Corynebacterium pseudotuberculosis* est l'agent responsable de la pseudotuberculose des ruminants à l'origine d'une lymphadénite caséeuse. C'est un germe proche de *Corynebacterium diphteriae* (pathogène strict de l'homme). Il peut être responsable d'un syndrome toxinique ;
- ***Corynebacterium urealyticum*** peut être responsable d'infection urinaire **chez le chien et le chat ;**
- *Corynebacterium bovis* peut être responsable de mammite chez la vache (pathogène mineur).

SENSIBILITÉ ET RÉSISTANCE NATURELLE AUX ANTIBIOTIQUES DES CORYNÉBACTÉRIES

Bêta-lactamines : aminopénicillines AMEG* D, céphalosporines : céfalexine AMEG C, C3-4G AMEG B :**

la sensibilité aux bêta-lactamines est variable :

- groupe des espèces « résistantes » : *C. jeikeium,* ***C. urealyticum ;***
- groupe des espèces « modérément sensibles » : *C. striatum, C. diphteriae ;*
- groupe des espèces « sensibles » : *C. pseudotuberculosis ;*

Macrolides (AMEG C), aminosides (AMEG C), sulfamides (AMEG D), fluoroquinolones (AMEG B) :**

les corynébactéries sont variablement sensibles à ces familles (résistance fréquente en particulier pour ***C. urealyticum) ;***

*** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*
****antibiotiques d'importance critique :** *réglementation spécifique et contraignante https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

Tétracyclines (AMEG D) :
sensibilité quasi-constante des corynébactéries à cette famille d'antibiotiques.

RETOUR AU SOMMAIRE

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

LES ENTÉROBACTÉRIES

PATHOGÉNICITÉ

Les entérobactéries représentent un groupe de bactéries appartenant à la flore commensale du tube digestif des animaux. Ce sont des bacilles Gram négatif.

Certaines souches peuvent toutefois être pathogènes par sécrétion d'entérotoxines ou par certaines propriétés d'adhérence ou de colonisation de la muqueuse digestive. Les entérobactéries peuvent être à l'origine de nombreuses maladies infectieuses chez le chien et le chat, notamment d'infections urinaires, respiratoires, cutanées, hépatiques.

LES DIFFÉRENTS GROUPES D'ENTÉROBACTÉRIES

Les principaux groupes sont définis selon l**eurs profils de sensibilité naturelle aux différentes bêta-lactamines. Toutes les entérobactéries sont résistantes aux pénicillines G et M.**

Groupe 0 : *Shigella* -> Sensibilité naturelle à toutes les bêta-lactamines : aminopénicillines (AMEG**** D), céphalosporines : céfalexine (AMEG C), C3-4G*** (AMEG B), hors pénicillines G et M.

Groupe 1 : *Escherichia coli* -> Sensibilité naturelle à toutes les bêta-lactamines hors pénicillines G et M (mais existence d'un gène de céphalosporinase de type AmpC réprimée).

Groupe 2 : *Klebsiella* -> Résistance naturelle aux pénicillines A comme l'amoxicilline (pénicillinase naturelle) rattrapée par les inhibiteurs de pénicillinase (acide clavulanique).

Groupe 3 : *Enterobacter, Citrobacter, Serratia* -> Résistance naturelle aux pénicillines A avec ou sans inhibiteurs de pénicillinase et aux céphalosporines de 1ère génération (céphalosporinase naturelle de type AmpC).

	AM	AMC	C1G	C3G***
Escherichia Coli	S	S	S	S
Klebsielles	R	S	S	S
Enterobacter	R	R	R	S

Phénotype sauvage des profils de sensibilité aux bêta-lactamines des principaux groupes d'entérobactéries. **AM :** amoxicilline/ampicilline (AMEG D), **AMC :** amoxicilline + acide clavulanique (AMEG C), **C1G :** céphalosporines de 1ère génération comme la céfalexine (AMEG C), **C3G :** céphalosporines de 3ème génération comme la céfovécine *** (AMEG B) ou le ceftiofur*** (AMEG B).

Pour les souches sauvages des entérobactéries des groupes : 0, 1 et 2, l'usage des C3G*** n'est pas requis

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

SENSIBILITÉ ET RÉSISTANCE NATURELLE AUX ANTIBIOTIQUES AUTRES QUE BÊTA-LACTAMINES DES PRINCIPALES ENTÉROBACTÉRIES

	SENSIBILITÉ DES STREPTOCOQUES	COMMENTAIRE
Aminosides (AMEG C)		
Gentamicine	O	
Tobramycine	O	Pas de SV*
Macrolides/Lincosamines (AMEG C)		
Lincomycine	N	
Clindamycine	N	
Erythromycine	N	
Fluoroquinolones* (AMEG B)**		
Enrofloxacine***	O	
Marbofloxacine***	O	
Pradofloxacine***	O	
Autres familles		
Chloramphénicol (AMEG C)	O	Voie oculaire
Tétracycline (AMEG D)	O	
Acide fusidique (AMEG D)	N	Topique
Sulfamides+Triméthoprime (AMEG D)	O	
Nitrofurantoïne	O	Pas de SV*
Fosfomycine (AMEG A)	O	RUH*
Polymyxine B (AMEG B)	O	Sauf *Proteus, Serratia, Morganella, Providencia*
Colistine (AMEG B)	O	Sauf *Proteus, Serratia, Morganella, Providencia*

La liste des antibiotiques présentés dans le tableau n'est pas exhaustive. N : non, O : oui.

*** Spécialités vétérinaires**
**** Réservé à l'Usage Humain**
*****Antibiotiques d'importance critique :** *réglementation spécifique et contraignante ; https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*
****** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

RÉSISTANCE ACQUISE AUX ANTIBIOTIQUES ET CHOIX DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

> *Acquisition de résistance aux bêta-lactamines, exemple d'Escherichia coli*

Acquisition d'une pénicillinase : L'acquisition d'une pénicillinase plasmidique par *E. coli* est fréquente. On observe environ 40% de résistance à l'amoxicilline parmi les souches rencontrées en France.

Dérépression d'une céphalosporinase : le gène AmpC de *E. coli* qui code pour une céphalosporinase peut être déréprimé et donner un profil de type Groupe 3 à *E. coli.*

Hyperproduction d'une céphalosporinase : la céphalosporinase AmpC peut être hyperproduite. Il en résulte une résistance à toutes les bêta-lactamines disponibles en médecine vétérinaire. La résistance aux C3G/C4G*** (AMEG B) de *E. coli* est d'environ 4% en France pour le chien et le chat, toutes affections confondues.

Acquisition d'une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) : *E. coli* est susceptible d'acquérir un BLSE plasmidique lui conférant une résistance à toutes les bêta-lactamines disponibles en médecine vétérinaire. Ce phénotype est particulièrement à craindre parce qu'il est hautement transférable entre entérobactéries (transmission horizontale) et que le plasmide contient fréquemment d'autres gènes de résistance à d'autres familles d'antibiotiques. Ce phénotype est très rare parmi les souches communautaires mais peut être retrouvé dans le cadre d'une pression antibiotique forte (infection récidivante, chronique ou nosocomiale).

Les entérobactéries BLSE sont résistantes à toutes les bêta-lactamines disponibles en médecine vétérinaire. Cependant, si l'antibiogramme rend compte d'une sensibilité avec l'association amoxicilline-acide clavulanique, il est possible de tenir compte du résultat S (sensible) ou I (intermédiaire) pour la prescription.

> *Résistance aux aminosides (AMEG C)*

L'acquisition d'une résistance à un ou plusieurs aminosides est rare parmi les souches communautaires mais peut être retrouvée dans le cadre de pression antibiotique forte (infection récidivante ou nosocomiale).

> *Résistance aux fluoroquinolones*** (AMEG B)*

La résistance aux fluoroquinolones est peu fréquente parmi les souches d'*E. coli* communautaires. Elle apparait néanmoins rapidement lors d'exposition aux fluoroquinolones, consécutivement à des mutations successives dans la cible des antibiotiques de cette famille (ADN gyrase bactérienne). La détection d'une résistance aux quinolones comme l'acide nalidixique est prédictive d'une acquisition rapide de résistance aux fluoroquinolones.

L'utilisation des fluoroquinolones doit être réservée aux infections à entérobactéries sensibles (documentées par un antibiogramme) et résistantes aux autres familles d'antibiotiques utilisables dans l'indication. L'existence d'une résistance (I ou R) à l'acide nalidixique ou à une fluoroquinolone est un indicateur d'acquisition de résistance aux autres fluoroquinolones.

> *Résistance aux sulfamides + triméthoprime (AMEG D)*

La résistance à cette association est peu fréquente parmi les souches d'*E. coli* rencontrées en France (10 à 15% environ selon les affections).

> *Résistance aux tétracyclines (AMEG D)*

La résistance aux tétracyclines est relativement fréquente parmi les souches d'*E. coli* communautaires (environ 30%).

RETOUR AU SOMMAIRE

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

LES ENTÉROCOQUES

PATHOGÉNICITÉ

Les entérocoques représentent un groupe de bactéries appartenant à la flore commensale du tube digestif des animaux et de l'homme. Ce sont des coques Gram positif appartenant à la grande famille des streptocoques. Les principaux entérocoques rencontrés sont *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*. Ce sont des pathogènes opportunistes. Ils peuvent être responsables d'infections urinaires et parfois d'infections graves (péritonites, endocardites, septicémies), plus particulièrement chez des patients fragiles ou immunodéprimés. Ils sont également parfois retrouvés dans les infections nosocomiales.

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

SENSIBILITÉ ET RÉSISTANCE NATURELLE AUX ANTIBIOTIQUES DES ENTÉROCOQUES

	SENSIBILITÉ DES STREPTOCOQUES	COMMENTAIRE
Bêta-lactamines		
Pénicilline G (AMEG**** D)	Peu efficace in vivo	Pas de SV*
Pénicilline M	N	Pas de SV*
Pénicilline A (AMEG D)	O	A PRIVILEGIER
C1G (AMEG C)	N	
C2G	N	
C3G*** (AMEG B)	N	
C4G*** (AMEG B)	N	RUH**
Carbapénèmes (AMEG A)	Peu efficace *in vivo*	RUH**
Aminosides (AMEG C)		
Gentamicine	N	
Tobramycine	N	Pas de SV*
Macrolides/Lincosamines/Synergistine		
Lincomycine (AMEG C)	O	
Clindamycine (AMEG C)	O	
Erythromycine (AMEG C)	Peu efficace *in vivo*	
Pristinamycine (AMEG A)	Sensibilité inconstante	RUH**
Fluoroquinolones*(AIC, AMEG B)**		
Enrofloxacine***	Peu efficace *in vivo*	A EVITER
Marbofloxacine***	Peu efficace *in vivo*	
Pradofloxacine***	Peu efficace *in vivo*	
Autres familles		
Chloramphénicol (AMEG C)	Peu efficace *in vivo*	SV topique
Tétracycline (AMEG D)	Peu efficace *in vivo*	
Acide fusidique (AMEG D)	O	Topique
Sulfamides+triméthoprime (AMEG D)	Peu efficace *in vivo*	
Nitrofurantoïne	O	Pas de SV*
Fosfomycine (AMEG A)	N	Pas de SV*
Polymyxine B (AMEG B)	N	
Colistine (AMEG B)	N	
Rifampicine (AMEG A)	O	RUH**
Glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) (AMEG A)	O	RUH**
Mupirocine (AMEG A)	N	Topique/Pas de SV*

La liste des antibiotiques présentés dans le tableau n'est pas exhaustive. N : non, O : oui.

*** Spécialités vétérinaires**
**** Réservé à l'Usage Humain**
*****Antibiotiques d'importance critique :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*
****** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

RETOUR AU SOMMAIRE

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

L'amoxicilline (AMEG D) est l'antibiotique de choix pour le traitement des infections à entérocoques.

Les entérocoques sont résistants aux céphalosporines et présentent naturellement une sensibilité diminuée aux fluoroquinolones* vétérinaires.**

Les entérocoques sont naturellement résistants aux aminosides en monothérapie. En cas d'infections graves, la gentamicine (AMEG C) peut néanmoins être utilisée en association avec l'amoxicilline s'ils sont sensibles à la gentamicine à forte dose (haute charge) sur l'antibiogramme.

RETOUR AU SOMMAIRE

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

LES PASTEURELLES

PATHOGÉNICITÉ

Les pasteurelles (*Pasteurella multocida, Pasteurella canis, Pasteurella haemolytica, Pasteurella dagmatis, Pasteurella pneumotropica*) sont des petits bacilles immobiles Gram négatif. Ce sont des germes saprophytes très fréquents dans le tube digestif et les voies aériennes supérieures d'un grand nombre d'espèces animales ; on les trouve dans la salive de 70 à 90 % des chats, 30 % des chiens, 80 p. 100 des bovins, 50 p. 100 des moutons, 60 p. 100 des chevaux, etc. Chez ces espèces, les pasteurelles se comportent comme des germes opportunistes : à l'occasion d'un affaiblissement de l'état général, d'une infection intercurrente, de mauvaises conditions d'élevage, le germe, jusqu'alors bien toléré, entraîne l'apparition d'une pasteurellose chez son hôte. La maladie prend souvent une allure épizootique dans les élevages : pneumonie enzootique ovine, rhinite atrophique porcine et pneumonie chez les jeunes porcs, coryza et pleuropneumonie chez le lapin, cholera aviaire. Chez l'homme, la pasteurellose a presque toujours une origine animale : parfois, le germe est inhalé à l'occasion de manipulation d'animaux (maladie des plumeurs de volailles). Mais le plus souvent l'homme est contaminé par effraction tégumentaire et inoculation directe du germe à l'occasion d'une morsure ou d'une griffade. Dans quelques cas, la contamination humaine se fait à l'occasion d'une plaie causée par un instrument agricole ou par une piqûre de ronces ; il s'agit alors d'un support inerte contaminé par des déjections animales. **Chez le chien et le chat, ce type de germe est fréquemment isolé des plaies de morsures et des pyothorax chez le chat.**

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

SENSIBILITÉ ET RÉSISTANCE NATURELLE AUX ANTIBIOTIQUES DES PASTEURELLES

	SENSIBILITÉ DES STREPTOCOQUES	COMMENTAIRE
Bêta-lactamines		
Pénicilline G (AMEG**** D)	O	Pas de SV*
Pénicilline M	O	Pas de SV*
Pénicilline A (AMEG**** D)	O	
Pénicillines A + Inhibiteur de bêta-lactamase (AMEG C)	O	
C1G	O	
C2G	O	
C3G*** (AMEG B)	O	
C4G*** (AMEG B)	O	
Aminosides (AMEG C)		
Gentamicine	O	
Tobramycine	O	Pas de SV*
Macrolides/Lincosamines (AMEG C)		
Lincomycine	N	Les Pasteurelles sont **intermédiaires** aux macrolides sauf Tilmicosine
Clindamycine	N	
Erythromycine	N	
Tilmicosine	O	
Fluoroquinolones*(AIC, AMEG B)**		
Enrofloxacine***	O	**A EVITER**
Marbofloxacine***	O	
Pradofloxacine***	O	
Autres familles		
Chloramphénicol (AMEG C)	O	SV *: topique
Tétracycline (AMEG D)	O	
Sulfamides + triméthoprime (AMEG D)	O	
Colistine et polymyxine B (AMEG B)	O	

La liste des antibiotiques présentés dans le tableau n'est pas exhaustive. N : non, O : oui.

*** Spécialités vétérinaires**
**** Réservé à l'Usage Humain**
*****Antibiotiques d'importance critique :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*
****** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

RETOUR AU SOMMAIRE

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

Les Pasteurelles sont des bactéries sensibles aux bêta-lactamines et aux tétracyclines. Les résistances acquises sont rares (moins de 5% des souches communautaires étudiées chez le chien et le chat).

Les fluoroquinolones* ne sont pas indiquées en traitement initial.**

Les macrolides sont à éviter compte tenu de leur activité médiocre contre les Pasteurelles rencontrées chez les animaux de compagnie.

RETOUR AU SOMMAIRE

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

PATHOGÉNICITÉ

Les *Pseudomonas* sont des bactéries que l'on rencontre dans les sols, sur les végétaux et surtout dans les eaux douces et marines. *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie de type bacille Gram négatif, ubiquitaire, non exigeante, persistante sur les matériels et les surfaces. Elle peut coloniser les muqueuses digestives, respiratoires et devenir pathogène opportuniste dans certaines conditions favorables.

C'est une bactérie très fréquemment retrouvée lors d'otite externe, d'affections respiratoires chroniques, de plaies cutanées chroniques ou encore de kératite et d'ulcères cornéens. L'isolement du germe ne signifie pas systématiquement infection car ce type de bactérie peut coloniser les surfaces cutanées ou muqueuses sans pour autant être à l'origine d'une infection. *Pseudomonas aeruginosa* peut néanmoins être responsable d'infections graves, notamment nosocomiales, chez les sujets fragiles (immunodépression, maladies chroniques).

Face à l'isolement de *Pseudomonas aeruginosa,* il faut toujours se demander s'il peut être considéré comme pathogène, particulièrement lors d'isolement à partir de prélèvements cutanéo-muqueux.

RETOUR AU SOMMAIRE

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

SENSIBILITÉ ET RÉSISTANCE NATURELLE AUX ANTIBIOTIQUES DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

	SENSIBILITÉ DES STREPTOCOQUES	COMMENTAIRE
Bêta-lactamines		
Pénicilline G (AMEG**** D)	N	Pas de SV*
Pénicilline M	N	Pas de SV*
Pénicilline A (AMEG D)	N	
C1G (AMEG C)	N	
C2G	N	
C3G*** (AMEG B)	N	
C4G*** (AMEG B)	O	
Carbapénèmes (AMEG A)	O	RUH**
Aminosides (AMEG C)		
Gentamicine	O	
Tobramycine	O	Pas de SV*
Macrolides/Lincosamines/Synergistine		
Lincomycine (AMEG C)	N	
Clindamycine (AMEG C)	N	
Erythromycine (AMEG C)	N	
Pristinamycine (AMEG A)	N	RUH**
Fluoroquinolones*(AMEG B)**		
Enrofloxacine***	O	
Marbofloxacine***	O	
Pradofloxacine***	O	
Autres familles		
Chloramphénicol (AMEG C)	N	SV topique
Tétracycline (AMEG D)	N	
Acide fusidique (AMEG D)	N	Topique
Sulfamides+triméthoprime (AMEG D)	N	
Nitrofurantoïne (AMEG D)	N	Pas de SV*
Fosfomycine (AMEG A)	O	Pas de SV*
Polymyxine B (AMEG B)	O	Topique
Colistine (AMEG B)	O	
Rifampicine (AMEG A)	N	RUH**
Glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) (AMEG A)	N	RUH**
Mupirocine (AMEG A)	N	Topique/Pas de SV*

La liste des antibiotiques présentés dans le tableau n'est pas exhaustive. N : non, O : oui.

*** Spécialités vétérinaires**
**** Réservé à l'Usage Humain**
*****Antibiotiques d'importance critique :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*
****** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

Pseudomonas aeruginosa est un germe naturellement résistant aux pénicillines et aux céphalosporines disponibles en médecine vétérinaire.

RÉSISTANCE ACQUISE AUX ANTIBIOTIQUES ET CHOIX DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

> *Résistance aux aminosides*

L'acquisition d'une L'acquisition d'une résistance à un ou plusieurs aminosides est rare parmi les souches communautaires mais peut être retrouvée dans le cadre de pression antibiotique forte (infec tion récidivante).

> *Résistance aux fluoroquinolones****

La résistance aux fluoroquinolones est peu fréquente parmi les souches communautaires. Elle apparait néanmoins **rapidement** lors d'exposition aux fluoroquinolones, consécutivement à de mutations successives dans la cible des antibiotiques de cette famille (ADN-gyrase bactérienne).

> *Résistance à la polymyxine B et à la colistine*

La résistance à la polymyxine B (AMEG B) et à la colistine (AMEG B) est très rare parmi les souches communautaires.

L'utilisation des fluoroquinolones doit être réservée aux infections à *Pseudomonas* sensibles (documentées par un antibiogramme) et résistantes aux autres familles d'antibiotiques utilisables dans l'indication. L'existence d'une résistance (I ou R) à une fluoroquinolone est un indicateur d'acquisition de résistance aux autres fluoroquinolones.

RETOUR AU SOMMAIRE

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

LES STAPHYLOCOQUES À COAGULASE NÉGATIVE

DESCRIPTION ET PATHOGÉNICITÉ

Les staphylocoques à coagulase négative sont des bactéries commensales retrouvées sur l'épiderme de la plupart des animaux à sang chaud et de l'Homme. **Ce sont des agents peu pathogènes, opportunistes,** aéro-anaérobie facultatifs, Gram positif, de type coques en amas, non sporulés.

Il existe plusieurs dizaines d'espèces de staphylocoques à coagulase négative comme *Staphylococcus auricularis, S. capitis, S. saprophyticus* ou encore *S. hyicus* retrouvé principalement chez les animaux de ferme. La plus répandue et la plus connue est *S. épidermidis.* On retrouve également des espèces sur les bovins provenant uniquement de l'environnement tel que *S. xylosus et S. sciuri.* **Chez le chien,** on reconnait également *S. schleiferi* qui est reconnu pour avoir un pouvoir pathogène plus important que les autres staphylocoques coagulase négative.

Ils peuvent être responsables d'infections dermatologiques, d'otites ou d'infections urinaires ou encore d'endocardites ou de septicémies chez les porteurs de prothèses, de cathéters ou de sondes. **Ces infections restent rares** sauf chez les patients immunodéprimés, les nouveaux-nés et les animaux mal soignés ou en manque d'hygiène mais elles peuvent se rencontrer en milieu hospitalier et sont généralement responsables d'infections nosocomiales associées aux cathéters.

Chez les bovins, ils peuvent provoquer des mammites. Chez les porcs, l'infection principale provoquée par les staphylocoques à coagulase négative est la dermite exsudative. La pathogénicité est très différente selon les espèces. Certaines sont totalement inoffensives. La plupart des espèces sont capables de produire des entérotoxines A et E ainsi que des toxines exfoliatives.

Face à l'isolement d'un staphylocoque coagulase négative il faut toujours se demander s'il peut être considéré comme pathogène, particulièrement lors d'isolement à partir de prélèvements cutanéo-muqueux ayant pu être contaminés, lors du prélèvement, par la flore cutanée commensale. **Chez le chien, *Staphylococcus schleiferi* peut néanmoins être considéré comme pathogène, en situation clinique de pyodermite ou d'otite.**

TRAITEMENT

La plupart du temps, la guérison est spontanée autant chez l'animal que chez l'homme et nécessite rarement un traitement antibiotique. Les profils d'acquisition de résistance potentielle sont les mêmes que chez les staphylocoques coagulase positive.

Cependant les données épidémiologiques de résistance chez les souches communautaires rencontrées en médecine vétérinaire ne sont pas connues. Chez l'homme, le profil pénicillinase (résistant à l'amoxicilline) et le profil métiR (résistant à toutes les bêta-lactamines) sont fréquemment rencontrés chez les staphylocoques à coagulase négative.

PROPHYLAXIE

Hygiène des mains entre chaque manipulation de patients et du matériel (tondeuses, surface d'examen, zone de couchage) ;
Nettoyage et antisepsie des plaies ;
Nettoyage des zones saines avant pose de cathéter, de sondes ou de prothèses.

RETOUR AU SOMMAIRE

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

LES STAPHYLOCOQUES À COAGULASE POSITIVE : *STAPHYLOCOCCUS PSEUDINTERMEDIUS* *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

PATHOGÉNICITÉ

Les staphylocoques à coagulase positive (SCP) sont des bactéries Gram positif de type coques en grappe, immobiles, asporulées et aérobie-anaérobies facultatives. Ce sont des pathogènes qui peuvent être responsables d'infections suppurées ou toxiniques (liées à la production de toxines notamment lors de toxi-infections alimentaires collectives). Ces bactéries peuvent être commensales de la peau et des muqueuses, c'est-à-dire être retrouvées chez certains individus sans qu'elles soient responsables d'une infection.

S. aureus est un pathogène rencontré en médecine vétérinaire chez les bovins, les lapins, les ovins, les porcs, plus rarement chez le chien et le chat. *S. pseudintermedius* est très fréquemment isolé lors d'infections cutanées chez le chien et également chez le chat. Les SCP peuvent causer des infections cutanées, des mammites mais également, de manière opportuniste, des infections urinaires ou pulmonaires par exemple. Une augmentation de l'incidence des infections à SCP est également retrouvée lors d'immunodépression ou de procédures invasives provoquant une rupture cutanéo-muqueuse (intervention chirurgicale, pose de cathéters, de sondes, matériel d'ostéosynthèse...).

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

SENSIBILITÉ ET RÉSISTANCE NATURELLE AUX ANTIBIOTIQUES DES SCP

	SENSIBILITÉ DES STREPTOCOQUES	COMMENTAIRE
Bêta-lactamines		
Pénicilline G (AMEG**** D)	O	Pas de SV*
Pénicilline M	O	Pas de SV*
Pénicilline A (AMEG D)	O	A PRIVILEGIER
C1G (AMEG C)	O	A PRIVILEGIER
C2G	O	
C3G*** (AIC, AMEG B)	O	
C4G*** (AIC, AMEG B)	O	RUH**
Carbapénèmes (AMEG A)	O	RUH**
Aminosides (AMEG C)		
Gentamicine	O	A PRIVILEGIER
Tobramycine	O	Pas de SV*
Macrolides/Lincosamines/Synergistine		
Lincomycine (AMEG C)	O	
Clindamycine (AMEG C)	O	
Erythromycine (AMEG C)	O	
Pristinamycine (AMEG A)	O	RUH**
Fluoroquinolones* **		
Enrofloxacine***	O	
Marbofloxacine***	O	
Pradofloxacine***	O	
Autres familles		
Chloramphénicol (AMEG C)	O	Interdit animaux de rente
Tétracycline (AMEG D)	O	
Acide fusidique (AMEG D)	O	Topique
Sulfamides+triméthoprime (AMEG D)	O	
Nitrofurantoïne (AMEG D)	O	Pas de SV*
Fosfomycine (AMEG A)	O	Pas de SV*
Polymyxine B (AMEG B)	N	
Colistine (AMEG B)	N	
Rifampicine (AMEG A)	O	RUH**
Glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) (AMEG A)	O	RUH**
Mupirocine (AMEG A)	O	Topique/Pas de SV*

La liste des antibiotiques présentés dans le tableau n'est pas exhaustive. N : non, O : oui.

*** Spécialités vétérinaires**
**** Réservé à l'Usage Humain**
***** Antibiotique d'importance critique :** *réglementation spécifique et contraignante https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*
****** Catégorisation AMEG :** *Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

RÉSISTANCE ACQUISE AUX ANTIBIOTIQUES ET CHOIX DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

> *Résistance aux bêta-lactamines*

Acquisition d'une pénicillinase : elle est détectée par l'apparition d'une résistance à la pénicilline G. Elle est rencontrée relativement fréquemment parmi les souches communautaires (80 à 88% chez le chien selon les données du Résapath 2020).

Pour les souches ayant acquis une pénicillinase, l'utilisation de la combinaison amoxicilline/acide clavulanique (AMEG C) ou de céphalosporines de 1ere génération (AMEG C) est recommandée.

Acquisition du phénotype méticilline résistant ou métiR (modification des PLP-protéines liant les pénicillines) : elle est détectée par l'apparition d'une résistance à la céfoxitine et à l'oxacillline. L'acquisition de ce profil de résistance est rare parmi les souches communautaires. Ce profil métiR se retrouve en revanche plus fréquemment dans des contextes de pression antibiotique forte (infections chroniques traitées par de multiples antibiothérapies, infections nosocomiales). Ce type de résistance est rencontré pour environ 10% des souches isolées chez le chien (Résapath 2020).

Les souches métiR sont résistantes à toutes les bêta-lactamines. Les glycopeptides, et particulièrement la vancomycine, traitement de choix en médecine humaine, ne sont pas disponibles pour la médecine vétérinaire. D'autres molécules peuvent être actives telles que les tétracyclines (AMEG D), les sulfamides (AMEG D), les macrolides (AMEG C) ou les fluoroquinolones*** (AMEG B).

> *Résistance aux aminosides (AMEG C)*

Cette résistance est peu fréquente parmi les souches communautaires. Les souches métiR sont en revanche largement touchées. Les souches résistantes à la gentamicine sont résistantes aux autres aminosides.

> *Résistance aux fluoroquinolones*** (AMEG B)*

La résistance aux fluoroquinolones, antibiotiques d'importance critique pour l'homme, est peu fréquente parmi les souches communautaires. Les souches métiR sont en revanche largement touchées.

L'utilisation des fluoroquinolones doit être réservée aux infections à staphylocoques sensibles (documentées par un antibiogramme) et résistantes aux autres familles d'antibiotiques utilisables. L'existence d'une résistance de bas niveau (I) à une fluoroquinolone est un indicateur d'acquisition de résistance aux autres fluoroquinolones.

> *Résistance aux macrolides/lincosamines (AMEG C)*

La résistance à l'érythromycine (macrolide AMEG C) et aux lincosamines (lincomycine, clindamycine AMEG C) est relativement fréquente parmi les souches communautaires (30% environ).

> *Résistance à l'acide fusidique (AMEG D)*

La résistance à l'acide fusidique (voie topique uniquement) est très rare parmi les souches communautaires.

> *Résistance aux sulfamides + triméthoprime (AMEG D)*

La résistance aux sulfamides + triméthoprime est peu fréquente parmi les souches communautaires (environ 10%).

> *Résistance aux tétracyclines (AMEG D)*

La résistance aux tétracyclines est relativement fréquente parmi les souches communautaires (40% environ).

RETOUR AU SOMMAIRE

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

LES STREPTOCOQUES

PATHOGÉNICITÉ

Les streptocoques représentent un groupe de bactéries de type coques Gram positif regroupant des espèces pathogènes et des espèces commensales ou saprophytes du tube digestif et de la cavité orale des animaux. Nous traiterons ici des streptocoques hors entérocoques.

PATHOGÉNICITÉ	CLASSIFICATION	MALADIES ASSOCIÉES
Streptocoques pyogènes Pathogènes, hémolytiques	Groupe B : *Streptococcus agalactiae*	Mammite
	Groupe C : *Streptococcus dysgalactiae* *Streptococcus equi* *Streptococcus zooepidemicus*	Mammite Gourme du cheval
	Groupe G : *Streptococcus uberis* ***Streptococcus canis***	Mammite **Cellulite, fasciite, septicémie néonatale chez le chien et le chat**
Streptocoques commensaux de la flore digestive Peu pathogènes, non hémolytiques, opportunistes	Groupe D non entérocoque : *Streptococcus equinus* *Streptococcus bovis* *Streptococcus alactolyticus* **Groupe D entérocoques** (traité dans fiche dédiée)	Céphalosporine de troisième génération (céfovécine* AMEG B)
Streptocoques commensaux de la cavité orale	Non groupable : *Streptococcus mitis* *Streptococcus sanguis* *Streptococcus oralis* *Streptococcus mutans* *Streptococcus salivarus*	Amoxicilline-acide clavulanique (AMEG C)

SENSIBILITÉ ET RÉSISTANCE NATURELLE AUX ANTIBIOTIQUES DES STREPTOCOQUES

Bêta-lactamines : les streptocoques (hors entérocoques) sont sensibles à la pénicilline G (AMEG**** D), aux aminopénicillines (AMEG D) et aux céphalosporines (AMEG C ou B si C3-4G). Les souches de sensibilité diminuée aux pénicillines sont exceptionnelles chez l'animal.

Aminosides : les streptocoques sont naturellement résistants aux aminosides (AMEG C) du fait de leur coque épaisse qui empêche la pénétration de cette famille d'antibiotiques. Une **synergie** est néanmoins obtenue en les utilisant en association avec les **aminopénicillines.**

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

Macrolides : les streptocoques sont habituellement sensibles aux macrolides (AMEG C).
Des résistances acquises peuvent être rencontrées.

Clindamycine (AMEG C) : les streptocoques sont habituellement sensibles. Des résistances acquises peuvent être rencontrées.

Fluoroquinolones* (AMEG B) :** les streptocoques sont habituellement sensibles aux fluoroquinolones de troisième génération de médecine vétérinaire.

Tétracyclines (AMEG D) : les streptocoques sont habituellement sensibles. Des résistances acquises peuvent être rencontrées.

	SENSIBILITÉ DES STREPTOCOQUES	COMMENTAIRE
Bêta-lactamines		
Pénicilline G (AMEG D)	O	Pas de SV*
Pénicilline A (AMEG D)	O	**A PRIVILEGIER**
C1G (AMEG C)	O	
C2G	O	
C3G*** (AMEG B)	O	
C4G*** (AMEG B)	O	
Aminosides (AMEG C)		
Gentamicine	N	
Tobramycine	N	Pas de SV*
Macrolides/Lincosamines/Synergistine		
Clindamycine (AMEG C)	O	
Erythromycine (AMEG C)	O	
Pristinamycine (AMEG A)	O	RUH**
Quinolones et Fluoroquinolones* **		
Enrofloxacine***	O	**A EVITER**
Marbofloxacine***	O	
Pradofloxacine***	O	
Autres familles		
Chloramphénicol	O	SV topique
Tétracycline (AMEG D)	O	
Acide fusidique (AMEG D)	O	SV topique
Sulfamides+Triméthoprime (AMEG D)	O	

La liste des antibiotiques présentés dans le tableau n'est pas exhaustive. N : non, O : oui.

* Spécialités vétérinaires
** Réservé à l'Usage Humain
***Antibiotiques d'importance critique : *réglementation spécifique et contraignante ; https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*
**** Catégorisation AMEG : *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

RETOUR AU SOMMAIRE

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vebio)

L'amoxicilline est l'antibiotique de choix pour le traitement des infections à streptocoques.

Les fluoroquinolones* vétérinaires ne doivent pas, sauf exception, être utilisées en première intention pour traiter les infections à streptocoques.**

Les streptocoques sont naturellement résistants aux aminosides en monothérapie. En cas d'infections graves, la gentamicine peut néanmoins être utilisée en association avec l'amoxicilline s'ils sont sensibles à la gentamicine à forte dose (haute charge) sur l'antibiogramme.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

LES AMINOSIDES

GÉNÉRALITÉS

Les aminosides sont des antibiotiques semi-synthétiques caractérisés par une bonne activité bactéricide concentration dépendante vis-à-vis des germes Gram-. Compte-tenu de leur toxicité relativement importante, leur usage en médecine vétérinaire reste limité à l'usage local ou aux affections les plus graves sur de courtes durées, après une évaluation attentive du bénéfice-risque.

Chez les carnivores domestiques, les principales molécules aminosides utilisées sont la gentamicine, la néomycine et la framycétine. Les deux dernières molécules sont principalement utilisées par voie topique (voie intra-auriculaire ou pommades) de manière à limiter le risque de toxicité. La dihydrostreptomycine existe aussi mais les résistances peuvent se développer beaucoup plus rapidement qu'avec les autres aminosides ce qui limite son utilisation.

***Tableau 1 :** Préparations commerciales contenant un aminoside, autorisées chez les carnivores*

MOLÉCULES	PRÉPARATIONS GALÉNIQUES COMMERCIALISÉES
Dihydrostreptomycine **AMEG* C**	Préparations injectables (chien, chat)
Néomycine **AMEG C**	Préparations à usage cutané (chien, chat) Préparations à usage auriculaire (chien, chat) Préparations à usage oculaire (chien, chat) Préparations à usage oral (chien, chat) Suspension injectable (chien, chat)
Framycétine **AMEG C**	Préparations à usage oral (chien, chat) Préparations à usage oculaire (chien, chat) Suspension auriculaire (chien, chat)
Gentamicine **AMEG C**	Préparations à usage oculaire (chien, chat) Préparations à usage auriculaire (chien, chat) Solution injectable (chien, chat)
Spectinomycine **AMEG D**	Solution injectable (chien, chat)

** **Catégorisation AMEG :** https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-resonsible-use_fr.pdf*

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Les aminosides sont des hétérosides dont les sucres sont substitués par des fonctions amine. Ces molécules sont très hydrosolubles. Les fonctions amine leur confèrent un caractère basique avec un pKa compris entre 7.2 et 8.8.

Les aminosides sont des molécules de taille relativement importante qui, associée à leur hydrosolubilité, limite leur diffusion au travers des membranes biologiques.

PHARMACOCINÉTIQUE

> *Absorption*

En raison de leur caractère hydrosoluble et basique, les aminosides ne sont pas absorbés après administration orale. Néanmoins, leur stabilité est très bonne dans le tube digestif des carnivores domestiques ce qui permet de les utiliser par voie orale vis-à-vis des germes gastro-intestinaux sensibles (framycétine et néomycine).

L'absorption après administration parentérale est très bonne et complète. Le pic de concentration plasmatique est atteint en quelques minutes après administration sous-cutanée ou intramusculaire.
L'utilisation de formes topiques peut être associée à une absorption importante et à un passage systémique important en cas de rupture de plaies[1]. Lorsque la barrière cutanée est intacte, la résorption par voie topique est nulle.

> *Distribution*

La liaison des aminosides aux protéines plasmatiques est modérée (<20%) chez les carnivores domestiques.

Les aminosides se présentent majoritairement sous forme ionisée au pH biologique. En conséquence, les phénomènes de diffusion passive au travers des membranes biologiques sont extrêmement limités. Les aminosides présentent donc une distribution relativement faible et réduite au compartiment extracellulaire. La distribution dans les poumons est limitée après administration parentérale mais il est possible d'y atteindre des concentrations efficaces par nébulisation **(hors AMM)**[2].

> *Métabolisme et élimination*

Compte-tenu de leur caractère hydrophile, les aminosides ne sont pas métabolisés et sont éliminés sous forme active dans les urines. L'élimination urinaire se fait principalement par filtration glomérulaire ainsi que par sécrétion tubulaire active.

Au niveau du tube contourné proximal, un phénomène de réabsorption se produit. Cela conduit à l'accumulation des aminosides au sein des cellules tubulaires, pouvant être à l'origine de la toxicité rénale observée (*cf* ci-dessous).

Les aminosides sont éliminés rapidement avec une demi-vie d'élimination plasmatique d'environ 1h chez le chien après administration intramusculaire[3]. Au cours d'administration répétées, l'accumulation de la gentamicine reste modérée.

MÉCANISME D'ACTION

Le mécanisme d'action principal des aminosides repose sur une interaction avec la sous-unité 30S du ribosome bactérien. En se liant de manière irréversible au ribosome bactérien, les aminosides entraînent une synthèse et une accumulation de protéines non fonctionnelles par la bactérie. Cette accumulation conduit alors rapidement à une lyse de la bactérie par effet osmotique. La liaison au ribosome bactérien étant irréversible, l'utilisation des aminosides est associée à un **effet post-antibiotique** marqué qui persiste lorsque les concentrations plasmatiques deviennent très faibles.

Le second mécanisme d'action des aminosides repose sur une interaction avec la membrane externe des bactéries Gram-. En raison de leurs groupements amines chargés positivement, les aminosides agissent en déplaçant les ions Ca^{2+} et Mg^{2+} de la membrane bactérienne. Ce phénomène est responsable d'un effet bactéricide rapide des aminosides sur les bactéries Gram-.

En raison de leur caractère bactéricide rapide, les aminosides sont des antibiotiques concentration-dépendants.

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

SPECTRE

Les aminosides ayant une activité dirigée contre la membrane externe des bactéries, leur spectre concerne essentiellement les bactéries Gram-. La plupart des entérobactéries y sont donc sensibles. *Pseudomonas aeruginosa* est également un germe sensible à la gentamicine.

Leur activité contre les bactéries Gram+ est limitée, à l'exception de *Staphylococcus spp.* mais les résistances sont néanmoins fréquentes chez cette espèce. Afin d'améliorer leur efficacité contre les bactéries Gram+, il convient de les utiliser en association avec des antibiotiques capables d'augmenter la pénétration des aminosides au travers de la paroi bactérienne comme les pénicillines ou les céphalosporines qui présentent une action synergique sur les anaérobies facultatives.

La pénétration des aminosides dans les bactéries fait appel à un transport utilisant le dioxygène pour traverser la membrane interne des bactéries. Puisque la pénétration des aminosides dans la bactérie nécessite l'utilisation d'oxygène, les bactéries anaérobies sont naturellement résistantes.

TOXICITÉ

La toxicité des aminosides repose sur des phénomènes d'interaction avec la membrane plasmique des cellules des animaux traités. Les aminosides chargés positivement, se lient au phosphatidylinnositol, chargé négativement, de la bicouche lipidique. Les cellules les plus sensibles à la toxicité des aminosides sont celles de la cochlée et du cortex rénal. Par conséquent, les aminosides présentent une forte ototoxicité et néphrotoxicité après administration par voie systémique ou auriculaire, à dose thérapeutique.

L'ototoxicité des aminosides chez le chien se caractérise par une disparition initiale de l'audition des hautes fréquences et pouvant ensuite évoluer vers la surdité complète. L'élimination des aminosides de la cochlée est très lente avec une demi-vie de 10 à 13 jours après une administration unique et jusqu'à 30 jours après administrations répétées. Chez le chat, l'ototoxicité des aminosides est caractérisée principalement par une atteinte de l'appareil vestibulaire.

La néphrotoxicité des aminosides est d'abord caractérisée chez le chien par une phase subclinique sans élévation de l'urémie. Cette phase est réversible et se traduit simplement par une diminution de la densité urinaire. Dans un second temps, la toxicité rénale peut se traduire par une élévation des paramètres biochimiques rénaux traduisant une atteinte tubulaire aigüe et irréversible.

Lors de traitement aux aminosides, il est donc recommandé de suivre l'apparition de la toxicité rénale par une mesure de la densité urinaire chez le chien. Chez le chat, les signes précoces de néphrotoxicité induite par les aminosides sont plus difficiles à mettre en évidence.

RÉFÉRENCES

1. MEALEY, K. L. & BOOTHE, D. M. Nephrotoxicosis associated with topical administration of gentamicin in a cat. J. Am. Vet. Med. Assoc. 204, 1919–1921 (1994).

2. CONWAY, H. ET AL. Comparison of inhalation toxicity studies of gentamicin in rats and dogs. Inhal Toxicol 25, 714–724 (2013).

3. ALBARELLOS, G. ET AL. Multiple once-daily dose pharmacokinetics and renal safety of gentamicin in dogs. J. Vet. Pharmacol. Ther. 27, 21–25 (2004).

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

LES CÉPHALOSPORINES

GÉNÉRALITÉS

Les céphalosporines sont des antibiotiques d'origine semi-synthétique appartenant au groupe des bêta-lactamines. En conséquence, elles présentent des caractéristiques pharmacologiques proches des pénicillines bien qu'ayant un spectre plus large et une meilleure résistance en milieu acide que ces dernières.

En médecine vétérinaire, les principales céphalosporines utilisées sont des céphalosporines de 1ère génération (céfalexine : AMEG* C) ou de 3e et 4e génération (céfovécine, ceftiofur, cefquinome, céfopérazone : AMEG B). Les céphalosporines de 3e et 4e générations appartiennent à la catégorie des antibiotiques d'importance critique** (AIC). Seules la céfalexine et la céfovécine** possèdent une AMM pour les carnivores domestiques

Tableau 1 : *Préparations commerciales autorisées chez les carnivores contenant une céphalosporine*

MOLÉCULES	VOIES D'ADMINISTRATION
Céfalexine **AMEG C**	Comprimés Préparations injectables
Céfovécine **AMEG B**	Préparations injectables

** **Catégorisation AMEG :** https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*
*** **Antibiotiques d'importance critique :** https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Les céphalosporines sont des antibiotiques proches des pénicillines et constituées d'un noyau bêta-lactame associé à un hétérocycle dihydrothiazine porteur d'une fonction acide carboxylique. Ce cycle peut être substitué par différents groupes fonctionnels responsables de variations dans leur activité antibactérienne, de leur sensibilité aux bêta-lactamases ou de leurs caractéristiques pharmacocinétiques.

PHARMACOCINÉTIQUE

> Absorption

La céfalexine présente une très bonne absorption par voie orale avec une biodisponibilité d'environ 73-76% chez le chien [1]. Les autres céphalosporines utilisées en médecine vétérinaire ont en revanche une absorption orale faible et variable.

Après administration parentérale, la biodisponibilité des céphalosporines est bonne avec un pic de concentration plasmatique obtenu en 30-60 min après l'administration chez le chien.

> Distribution

La céfalexine présente un taux de liaison aux protéines plasmatiques très faible (<20%) mais très élevée pour la céfovécine (>99%).
Comme pour les pénicillines, les céphalosporines présentent une distribution relativement large mais restreinte au milieu extracellulaire. Il n'y a pas de passage de la barrière hémato-encéphalique de ces molécules, même en cas d'inflammation.

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

> Métabolisme

Les céphalosporines présentent un métabolisme hépatique anecdotique.

> Élimination

Comme pour toutes les bêta-lactamines, l'élimination des céphalosporines est rapide. Celle-ci est exclusivement rénale avec une sécrétion tubulaire active de la molécule. Cette propriété permet d'obtenir des concentrations efficaces pour la majorité des germes impliqués dans les infections urinaires. La céfovécine est la seule céphalosporine à avoir une élimination extrêmement lente en raison de son fort taux de liaison aux protéines plasmatiques. Elle est donc classée dans la catégorie des céphalosporines longue action avec une demi-vie d'élimination plasmatique de respectivement 5 et 7 jours chez le chien et le chat [2, 3].

MÉCANISME D'ACTION

Le mécanisme d'action des céphalosporines est identique à celui des pénicillines. Elles agissent en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne. En conséquence, elles sont bactéricides sur des bactéries en croissance mais nécessitent un contact prolongé avec la bactérie pour avoir un effet. Ce sont donc des antibiotiques temps-dépendants.

SPECTRE

La céfalexine présente un spectre antibactérien proche de celui des pénicillines du groupe A. Elle est active contre les germes Gram + et notamment les streptocoques et les staphylocoques, y compris ceux producteurs de pénicillinases. Elle possède aussi une bonne activité contre certaines entérobactéries Gram - comme *E. coli, Klebsiella* et *Proteus*. En revanche, les résistances aux céphalosporines de première génération se sont développées chez ces espèces.

Les céphalosporines de 3e et 4e génération comme la céfovécine possèdent une activité élargie contre les bactéries Gram - et notamment contre celles ayant développé une résistance aux céphalosporines de 1ère génération.

TOXICITÉ

Comme pour l'ensemble des bêta-lactamines, la toxicité des céphalosporines est très faible et principalement liée à des phénomènes d'hypersensibilité. Il est à noter qu'une sensibilisation croisée entre les pénicillines et les céphalosporines est décrite chez l'Homme avec un risque multiplié par 4 de développer une sensibilité aux céphalosporines lorsque l'on présente une hypersensibilité aux pénicillines [4]. Chez l'animal, les données d'incidence de l'allergie aux céphalosporines ne sont pas connues.

Chez le chien, l'administration orale ou intraveineuse des céphalosporines peut être à l'origine d'effets digestifs indésirables comme des vomissements ou de la diarrhée.

De rares cas d'anémie induite par de fortes doses de ceftiofur ont été décrits chez le chien.

Les données concernant la toxicité digestive des céphalosporines chez les rongeurs ou le lapin sont inconstantes mais il est probable que des perturbations de la flore digestive puissent survenir chez ces espèces. Cependant, ces manifestations sont probablement de gravité plus modérée qu'avec les pénicillines. Les céphalosporines par voie orale restent cependant contre-indiquées chez les hystrichomorphes (cobaye, chinchilla).

RÉFÉRENCES

1. CARLI, S. et al. Absorption kinetics and bioavailability of cephalexin in the dog after oral and intramuscular administration. J. Vet. Pharmacol. Ther.22, 308–313 (1999).

2. STEGEMANN, M. R., SHERINGTON, J., COATI, N., BROWN, S. A. & BLANCHFLOWER, S. Pharmacokinetics of cefovecin in cats. J. Vet. Pharmacol. Ther.29, 513–524 (2006).

3. STEGEMANN, M. R., SHERINGTON, J. & BLANCHFLOWER, S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefovecin in dogs. J. Vet. Pharmacol. Ther.29, 501–511 (2006).

4. KELKAR, P. S. & LI, J. T. Cephalosporin allergy. N. Engl. J. Med.345, 804–809 (2001).

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

LES POLYPEPTIDES : LA COLISTINE

GÉNÉRALITÉS

Les polypeptides constituent une petite famille d'antibiotiques dont la structure, le mode d'action et le spectre sont différents. Parmi les molécules disponibles en médecine vétérinaire, seule la colistine est autorisée par voie générale chez les carnivores. La polymixine B n'étant disponible que sous la forme de présentation à usage topique : ophtalmique, auriculaire et cutanée, cette monographie ne concerne que la colistine. Cette dernière est une molécule d'intérêt majeur en santé humaine, réservée à des infections graves en dernier recours. Actuellement, elle figure parmi les antibiotiques d'importance critique à priorité la plus élevée pour la santé humaine. Cette classification repose sur les 2 critères suivants : le recours à cet antibiotique est incontournable pour le traitement d'une infection bactérienne grave chez l'Homme et il est utilisé, soit pour le traitement d'infections provoquées par des bactéries provenant de sources non humaines et pouvant être transmises à l'Homme, soit pour le traitement d'infections dues à des bactéries susceptibles d'acquérir des gènes de résistance d'origine non humaine.

A ce jour, la France ne classe pas la colistine comme antibiotique d'importance critique d'un point de vue réglementaire ; la colistine est catégorisée cependant dans la **catégorie B** de la classification (européenne) de l'AMEG*. Le recours à l'antibiogramme systématique n'est donc pas nécessaire mais les vétérinaires sont encouragés à diminuer leur consommation de colistine (*cf.* plan Eco-antibio 2).

** **Catégorisation AMEG :** https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

La préoccupation concernant l'usage de la colistine tient à la découverte chez l'Homme et certaines espèces animales, dès 2015, d'un gène de résistance supporté par un plasmide. A ce jour neuf autres gènes ont été découverts.

Si le principal usage de la colistine concerne essentiellement les animaux de rente, elle reste autorisée chez les carnivores domestiques.

Tableau 1

MOLÉCULES	PRÉPARATIONS GALÉNIQUES COMMERCIALISÉES
Polymyxine B **AMEG B**	Collyre Pommade ophtalmique Suspension auriculaire
Colistine sulfate **AMEG B**	Préparation injectable

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Les polypeptides sont constitués d'un cycle de sept acides aminés associé à une chaîne latérale de trois acides aminés sur laquelle un acide gras est fixé en position N-terminale.

La colistine possède un caractère amphiphile et basique. La présence de plusieurs fonctions aminées permet la préparation de sels (principalement des sulfates facilement ionisables, donc hydrosolubles.

PHARMACOCINÉTIQUE

> *Absorption*

En raison de sa taille et de leur caractère basique, les antibiotiques polypeptidiques ne sont pas absorbés par voie orale.

Après administration par voie parentérale, leur résorption est excellente et rapide en solution aqueuse, plus lente et complète pour les suspensions.

La résorption cutanée ou muqueuse est nulle lors d'application locale. Le choix des voies topiques (ophtalmique ou auriculaire) permet donc d'éviter le risque d'effets indésirables associés à leur administration.

> *Distribution*

La distribution tissulaire est limitée aux tissus fortement vascularisés. La colistine passe très difficilement dans le liquide synovial et ses concentrations sont très faibles dans les liquides d'épanchement, séreux ou inflammatoires. Les polymyxines ont une distribution uniquement extracellulaire. La colistine ne franchit pas la barrière fœto-placentaire.

> *Métabolisme et élimination*

L'élimination est lente, essentiellement urinaire sous forme active car il n'y a pas de métabolisme hépatique. La colistine s'accumule dans le cortex rénal. Ceci peut être à l'origine d'une néphrotoxicité.

MÉCANISME D'ACTION

De par leur structure, les polypeptides agissent comme des détergents cationiques au niveau des membranes bactériennes et interagissent avec le complexe lipopolysaccharidique (LPS) membranaire des bactéries à Gram -.

L'effet obtenu est bactéricide : il s'agit d'un effet marqué, très rapide, concentration dépendant et possible sur les cellules au repos.

SPECTRE

Le spectre est étroit et limité à des bacilles à Gram - : ***Escherichia coli,*** *Salmonella spp., Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Pasteurellaceae, ...*

TOXICITÉ

Ce sont des antibiotiques **très toxiques par voie générale.** L'indice thérapeutique du sulfate de colistine est à peine de 2.

La toxicité est due à leur affinité pour les phospholipides membranaires des cellules eucaryotes.
La toxicité est dose-dépendante, cumulative et considérée comme **réversible à l'arrêt du traitement.**

Deux types d'effets toxiques sont principalement observés :

- **une néphrotoxicité** (néphrite tubulaire), même à une posologie normale, si le traitement est prolongé au-delà de 3 jours de traitement ;
- **une neurotoxicité avec un risque de blocage neuromusculaire** (toxicité aiguë, effet curarisant). Les polymyxines inhibent la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire et réduisent la sensibilité des récepteurs post-synaptiques.

La colistine est contre-indiquée par voie générale chez les animaux atteints d'insuffisance rénale grave. L'association de la colistine par voie générale à des substances néphrotoxiques (aminocyclitols) est contre-indiquée.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

RÉFÉRENCES

1. FALAGAS M.E., KASIAKOU S.K. 2005. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Clinical Infectious Diseases 40 : 1333-1341.

2. LI J., NATION R.L., MILNE R.W., TURNIDGE J.D., COULTHARD K. 2005. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. International Journal of Antimicrobial Agents 25 : 11-25.

3. YAHAV D., FARBMAN L., LEIBOVICI L., PAUL M. 2011. Colistin: new lesssons on an old antibiotic. ClinicalMicrobiology and Infection 18 : 18-29.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

LES FLUOROQUINOLONES

GÉNÉRALITÉS

Les quinolones sont des antibiotiques de synthèse. C'est une grande famille avec de nombreuses molécules commercialisées en médecine humaine et vétérinaire. Les fluoroquinolones les plus récentes sont des antibiotiques d'importance critique (fluoroquinolones en "–floxacine"*). Les fluoroquinolones à usage humain, également antibiotiques d'importance critique, sont interdites d'utilisation en médecine vétérinaire à l'exception des formes ophtalmiques à base de norfloxacine, ofloxacine et ciprofloxacine chez les carnivores.

Classiquement, cette famille se décline en 4 générations qui se distinguent d'un point de vue pharmacologique par un élargissement du spectre :

- **les quinolones de 1ère génération :** acide oxolinique ;
- **les quinolones de 2ème génération :** fluméquine ;
- **les quinolones de 3ème génération :** enrofloxacine,* marbofloxacine*, orbifloxacine*, difloxacine* ;
- **les quinolones de 4ème génération :** pradofloxacine*.

Seules les quinolones de 3ème et 4ème générations (ou fluoroquinolones récentes par opposition à la fluméquine) sont autorisées et commercialisées chez les carnivores à l'exception de la difloxacine.

** Antibiotiques d'importance critique : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

Tableau 1 : Préparations commerciales autorisées chez les carnivores contenant une quinolone

MOLÉCULES	PRÉPARATIONS GALÉNIQUES COMMERCIALISÉES
Marbofloxacine **AMEG** B**	Préparation injectable (chien, chat) Comprimés (chien, chat) Suspension auriculaire (chien)
Enrofloxacine **AMEG B**	Préparation injectable (chien, chat, lapins, NAC) Comprimés (chat, chien)
Pradofloxacine **AMEG B**	Comprimés (chien, chat) Suspension buvable (chat)
Orbifloxacine **AMEG B**	Suspension auriculaire (chien)

*** Catégorisation AMEG : https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Le motif structural commun à toutes les quinolones est un noyau pyridine avec une fonction cétone et un groupement carboxylique auquel est associé un cycle aromatique.

Les fluoroquinolones récentes se caractérisent par la présence d'un atome de fluor qui permet d'augmenter la capacité de la molécule à pénétrer dans la bactérie. Selon les substituants, le spectre d'activité est plus ou moins orienté vers les bactéries Gram – ou Gram +.
Les fluoroquinolones récentes ont un caractère amphotère. Au pH physiologique, ce sont des zwitterions (forme neutre par équivalence des charges) et leur lipophilie est pratiquement maximale.

La présence d'une fonction cétonique proche d'une fonction carboxylique et portée par une structure aromatique plane est à l'origine **des propriétés chélatrices** de ces molécules avec les cations divalents de calcium, de magnésium, de fer, de cuivre ou de zinc. Ces propriétés sont à mettre en relation avec leur affinité pour les tissus riches en calcium et leur toxicité au niveau des cartilages.

PHARMACOCINÉTIQUE

> *Absorption*

La résorption par voie orale des fluoroquinolones est complète et rapide avec des biodisponibilités variant de 80 à 100 % en fonction de la molécule et de l'espèce animale. Dans le cas d'une alimentation riche en ions Ca^{++} ou Mg^{++}, la résorption peut être diminuée en raison de la formation de chélates insolubles. Ces chélates peuvent également se former dans les solutés de perfusion. La résorption parentérale des fluoroquinolones récentes sous la forme de solutions aqueuses de sel de sodium est rapide et complète.

> *Distribution*

Les fluoroquinolones récentes ont une **distribution homogène extracellulaire et intracellulaire. Leur distribution tissulaire est large et elles présentent une faible liaison aux protéines plasmatiques.** Les concentrations dans les poumons, les sécrétions bronchiques, la salive, les reins, le foie, les tissus digestifs et l'utérus sont supérieures aux concentrations plasmatiques. Des concentrations actives sont atteintes dans la peau, les os et la prostate. Elles traversent la barrière placentaire.

> *Métabolisme et élimination*

Les fluoroquinolones récentes subissent un métabolisme hépatique avec formation, pour certaines molécules, de métabolites actifs. Ainsi, l'enrofloxacine est métabolisée en ciprofloxacine. Compte tenu d'une mauvaise biodisponibilité de la ciprofloxacine chez le chien et le chat (40% chez le chien, 33% chez le chat), cette dernière n'est pas commercialisée en tant que telle. Les fluoroquinolones récentes sont éliminées principalement par voie rénale, par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. La demi-vie d'élimination dépend de la molécule et de l'espèce animale et est comprise le plus souvent entre 2 et 6 h. Elle peut être élevée (12 h) – par exemple pour la marbofloxacine chez le chien et le chat – ce qui permet des administrations une seule fois par jour.

MÉCANISME D'ACTION

Les quinolones ont pour cible les ADN topo-isomérases de type II qui assurent le surenroulement négatif de l'ADN lors de la réplication. La formation du complexe ADN topo-isomérase – quinolone est indissociable et entraine l'arrêt de la réplication de l'ADN et de la croissance bactérienne. **L'effet bactéricide est concentration-dépendant chez les bactéries Gram -.**

SPECTRE

Les fluoroquinolones ont une activité intrinsèque vis-à-vis des bactéries Gram - bien supérieure à celle des anciennes quinolones et un spectre étendu aux staphylocoques. Elles sont actives sur les mycoplasmes et *Pseudomonas aeruginosa* (avec toutefois des CMI plus élevées que pour les entérobacté-

RETOUR AU SOMMAIRE

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

ries). La pradofloxacine est la seule fluoroquinolone récente ayant une activité antibactérienne sur des bactéries anaérobies strictes *(Prevotella, Porphyromonas)*.

TOXICITÉ

La toxicité générale est faible.
Une toxicité nerveuse – myoclonies, ataxie, hypersalivation, convulsions – peut se manifester lors de surdosage. Les fluoroquinolones récentes sont donc à éviter chez les chiens épileptiques.

Une dégénérescence irréversible des cartilages de conjugaison due à une atteinte des chondrocytes peut survenir lors de traitements prolongés chez les animaux juvéniles. L'emploi des fluoroquinolones récentes est de ce fait déconseillé chez le chiot en croissance, en particulier dans les grandes races. Une dégénérescence rétinienne (cécité temporaire ou définitive avec mydriase) peut se produire chez le chat lors de traitement par l'enrofloxacine à une posologie élevée. L'effet semble rare et dose-dépendant.

Des troubles digestifs bénins (inappétence, vomissement, diarrhée) peuvent survenir et sont réversibles à l'arrêt du traitement.

L'administration des fluoroquinolones récentes à des femelles gestantes est déconseillée en raison de la potentielle toxicité cartilagineuse pour l'animal immature. L'administration à des femelles allaitantes est aussi déconseillée.
Une atteinte hépatique importante ou une atteinte rénale est une contre-indication à l'utilisation de toutes les quinolones.

RÉFÉRENCES

1. FLUOROQUINOLONES VETERINARY-SYSTEMIC. 2003. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 26 Suppl.2: 87-108.

2. BROWN SA. 1996. Fluoroquinolones in animal health. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 19: 1-14.

3. BURKHARDT JE, WALTERSPIEL JN, SCHAAD UB. 1997. Quinolone arthropathy in animals versus children. Clinical Infectious Diseases 25: 1196-1204.

4. MARTINEZ M, MCDERMOTT P, WALKER R. 2006. Pharmacology of the fluoroquinolones: a perspective for the use in the domestic animals. The Veterinary Journal 172 : 10-28.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

LES MACROLIDES ET LINCOSAMIDES

GÉNÉRALITÉS

Les macrolides ont un usage plus important chez les animaux de rente que chez les carnivores domestiques. Leur spectre naturel d'activité est étroit, orienté Gram + avec quelques bactéries Gram- sensibles.

Les lincosamides ont une structure différente des macrolides et constituent une famille antibiotique apparentée aux macrolides par leur spectre et leurs propriétés pharmacocinétiques.

La toxicité des macrolides et lincosamides dépend de l'espèce animale : leur toxicité digestive exclut leur emploi par voie orale chez le cheval, le lapin, et les rongeurs mais ils sont faiblement toxiques dans d'autres espèces.

Tableau 1 : *Préparations commerciales autorisées chez les carnivores domestiques contenant un macrolide ou un lincosamide*

MOLÉCULES	PRÉPARATIONS GALÉNIQUES COMMERCIALISÉES
Spiramycine AMEG* C	Comprimés
Lincomycine AMEG C	Préparation injectable
Clindamycine AMEG C	Gélules, solutions buvables, comprimés

Catégorisation AMEG : *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Les macrolides sont des antibiotiques macrocycliques avec un noyau lactonique de 14 (érythromycine) à 16 chaînons (spiramycine) reliés par une ou deux liaisons osidiques à un ou plusieurs hexoses aminés ou neutres. Ce sont des bases faibles qui sous leur forme non ionisée sont peu hydrosolubles. L'érythromycine et la spiramycine ont une saveur amère. L'érythromycine est dégradée en produits inactifs dans l'estomac de par son instabilité en milieu acide. La spiramycine est stable.

Les lincosamides sont constitués d'un acide aminé substitué, la proline, et d'un sucre, la lincosamine, reliés par une liaison amide. Les lincosamides sont peu hydrosolubles. Ce sont des bases faibles.

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

PHARMACOCINÉTIQUE

> *Absorption*

Du fait de leur caractère lipophile, l'absorption des macrolides au niveau de la muqueuse intestinale est bonne sauf pour **l'érythromycine en raison de sa dégradation au niveau de l'estomac.** Cette dégradation est bien moindre pour la spiramycine. Cela implique que les molécules de cette famille ont une **disponibilité par voie orale incomplète et variable.** Il est donc recommandé de les administrer à distance des repas qui entraînent une augmentation de l'acidité gastrique.

La résorption orale des lincosamides est rapide mais incomplète, celle de la clindamycine étant supérieure à celle de la lincomycine, moins lipophile. La prise concomitante d'un repas diminue l'absorption orale notamment pour la lincomycine.

> *Distribution*

Les macrolides et les lincosamides se distribuent largement dans tous les tissus y compris ceux peu vascularisés à des concentrations antibactériennes efficaces. Leur distribution est principalement intracellulaire. La spiramycine se concentre dans la salive des carnivores, justifiant son indication dans le traitement des infections bucco-dentaires. Les macrolides et les lincosamides traversent la barrière placentaire.

> *Métabolisme et élimination*

Les macrolides et lincosamides sont éliminés de l'organisme principalement par voie biliaire et fécale, sous forme inchangée ou non.

MÉCANISME D'ACTION

Les macrolides et apparentés inhibent les synthèses protéiques à la phase d'élongation. Macrolides et lincosamides ont un **effet bactériostatique.**

SPECTRE

En raison de leur hydrophobicité et/ou de leur poids moléculaire élevé, les macrolides et lincosamides ne peuvent pas traverser la membrane externe de la paroi des bactéries Gram - **qui sont par conséquent naturellement résistantes pour la plupart.**

Les *macrolides* ont un **spectre étroit orienté vers les bactéries Gram + :** *Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Corynebacterium spp., Trueperella pyogenes.* **Quelques bactéries Gram- sont naturellement sensibles,** en particulier des *Pasteurellaceae (Pasteurella multocida, Mannheimia haemolytica, Actinobacillus pleuropneumoniae).* L'activité des macrolides vis-à-vis des germes anaérobies est très limitée.

Le spectre des *lincosamides* **est plus étroit que celui des macrolides.** Il inclut des bactéries Gram + *(Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Trueperellapyogenes, ...)* et des mycoplasmes (*Brachyspira spp., Lawsonia intracellularis).*

Néanmoins, les *lincosamides* possèdent une bonne activité vis-à-vis des bactéries anaérobies strictes (*Clostridium sp., Bacteroides* du groupe *fragilis).* Pour cette raison, les lincosamides sont indiqués seuls dans le traitement des plaies ou des infections bucco-dentaires à germes anaérobies alors que les macrolides sont généralement associés avec le métronidazole dans les mêmes indications.

L'activité intrinsèque de la clindamycine est supérieure à celle de la lincomycine.

TOXICITÉ

Les macrolides et apparentés sont peu toxiques. Les macrolides peuvent entraîner des modifications de la flore digestive se traduisant par de la diarrhée. L'érythromycine peut induire chez le chien et le chat des vomissements, de l'anorexie et de la diarrhée. Ces effets sembleraient liés aux propriétés prokinétiques de l'érythromycine. La lincomycine et la clindamycine sont peu toxiques pour le chien et le chat. Vomissements et diarrhée peuvent survenir parfois, uniquement lors de leur utilisation per os. Le risque d'accidents digestifs mortels est une contre-indication absolue à l'emploi des macrolides et des lincosamides chez le cheval (notamment adulte), le lapin, le cobaye, le hamster et le chinchilla.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

LES NITRO-IMIDAZOLÉS

GÉNÉRALITÉS

Les nitro-imidazolés sont des molécules historiquement développées pour le traitement des affections dues à des protozoaires mais qui possèdent aussi une très bonne activité antibactérienne.

Leur utilisation est très fréquente chez les carnivores domestiques dans le traitement des affections génitales, bucco-dentaires (en association avec la spiramycine) et certaines affections sanguines (babésiose) ou digestives (entéropathies chroniques répondant à l'administration d'antibiotiques ou entéropathies à protozoaires *(Giardia)*.

Les nitro-imidazolés sont aussi autorisés chez les pigeons d'ornement pour le traitement de la trichomonose. Attention cependant, en raison d'un fort risque de génotoxicité pour l'Homme, l'utilisation est interdite chez les animaux destinés à la consommation humaine et nécessite le port de gants lors de l'administration.

***Tableau 1 :** Préparations commerciales autorisées chez les animaux de compagnie et contenant un nitro-immidazolé.*

MOLÉCULES	PRÉPARATIONS GALÉNIQUES COMMERCIALISÉES
Métronidazole **AMEG* D**	Suspension buvable (chien, chat) Comprimés (chien, chat)
Dimétridazole	Solution buvable (pigeons d'ornement) Poudre orale (pigeon d'ornement)
Carnidazole	Comprimés (pigeons d'ornement)

** ***Catégorisation AMEG :*** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Les nitro-imidazolés sont des molécules assez liposolubles avec une caractère de base faible. En raison de leur très faible poids moléculaire, elles diffusent très facilement au travers des membranes biologiques.

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

PHARMACOCINÉTIQUE

Les nitro-imidazolés sont très bien absorbés par voie orale avec un pic de concentration plasmatique extrêmement rapide.

La distribution du métronidazole chez les carnivores est très bonne et la molécule est fortement concentrée dans la salive, le lait, les sécrétions vaginales etc.

Le métabolisme du métronidazole est hépatique et l'élimination rénale se fait en partie sous forme active.

MÉCANISME D'ACTION

Le mécanisme d'action des nitro-imidazolés est intimement lié à leur fonction nitro qui est responsable d'une activité oxydante au sein des bactéries, se traduisant par une dégradation de l'ADN bactérien. Les bactéries les plus sensibles à ce mécanisme d'action sont donc les bactéries peu adaptées à se défendre contre les molécules oxydantes, c'est-à-dire les bactéries anaérobies. Les bactéries adaptées à la vie en présence d'oxygène sont capables de contrôler les réactions d'oxydo-réduction générées par le métronidazole. En conséquence, les bactéries anaérobies facultatives, aérobies obligatoires et micro-aérophiles sont résistantes.

SPECTRE

Le spectre d'activité des nitro-imidazolés est donc principalement orienté vers les bactéries anaérobies obligatoires, au premier rang desquelles, *Clostridium perfringens* et *Clostridium difficile* responsables d'infections gastro-intestinales, génitales ou buccales chez les carnivores.

Comme signalé en introduction, l'activité du métronidazole vis-à-vis des protozoaires (*Giardia spp., Trichomonas spp., Babesia spp.***, *Leishmania spp***., etc.) est d'un grand intérêt dans le traitement de certaines affections digestives des carnivores mais aussi de la trichomonose des oiseaux.

**** Il existe d'autres médicaments non antibiotiques avec AMM dans ces indications**

TOXICITÉ

La toxicité des nitro-imidazolés est faible mais certains effets indésirables peuvent survenir comme des irritations des voies digestives hautes (glossite, stomatite, etc.) accompagnés ou non de nausée.

Une série d'effets indésirables plus sérieux peuvent survenir et se manifestent par des symptômes nerveux (ataxie, tremblements). Ces réactions sont liées à une interaction des nitro-imidazolés avec les récepteurs *gamma-aminobutyric acid* (GABA) centraux.

Le principal inconvénient du métronidazole est son goût métallique qui rend son administration difficile chez les chats notamment.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

LES PÉNICILLINES

GÉNÉRALITÉS

Les pénicillines sont des antibiotiques d'origine naturelle ou semi-synthétique appartenant au groupe de bêta-lactamines. Elles sont classées en différents groupes selon leur stabilité en milieu acide et leur spectre antibactérien (groupe G, V, M et A). Aujourd'hui, les pénicillines du groupe G (pénicilline G) et du groupe A (amoxicilline et ampicilline) sont pratiquement les seules à être utilisées chez les carnivores domestiques.

***Tableau 1 :** Préparations commerciales autorisées chez les carnivores contenant une pénicilline*

MOLÉCULES	VOIES D'ADMINISTRATION
pénicilline G sodique procaïne benzathine AMEG* D	Préparations injectables (chien, chat)
Ampicilline AMEG D	Préparations injectables (chien, chat)
Amoxicilline AMEG D	Préparations injectables (chien, chat) Préparations à usage oral (chien, chat)
amoxicilline + acide clavulanique AMEG C	Préparations à usage oral (chien, chat)

** Catégorisation AMEG : https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Les pénicillines partagent une structure commune comprenant un cycle bêta-lactame à 4 chaînons, associé à un site thiazolidine comprenant notamment une fonction acide carboxylique. Cette fonction acide carboxylique leur confère un caractère d'acide faible (pKa - constante d'acidité - ~ 3) et permet la formation de sels organiques ou minéraux.

La forme non ionisée des pénicillines est liposoluble. En raison de leur caractère d'acide faible, ces molécules sont cependant majoritairement présentes sous forme ionisée dans le plasma sanguin.

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

PHARMACOCINÉTIQUE

> *Absorption*

La structure particulière du noyau bêta-lactame rend les pénicillines extrêmement sensibles à la dégradation en milieu acide. Pour cette raison, les pénicillines du groupe G et M sont dégradées dans le tube digestif et leur biodisponibilité orale est nulle. Les groupes V et A possèdent un radical à l'origine d'une amélioration de la stabilité du noyau bêta-lactame et peuvent donc être administrées par voie orale. Parmi les pénicillines du groupe A, l'amoxicilline possède une biodisponibilité orale de 64 – 68% chez le chien et l'ampicilline, d'environ 31 – 40 % [1].

L'absorption après administration par voie parentérale est rapide en raison du caractère ionisé des molécules. Afin de ralentir l'absorption des pénicillines et d'optimiser le profil pharmacocinétique de ces molécules (effet de *flip-flop*), il est possible de réaliser des préparations à base de sels organiques (benzathine ou procaïne) [2].

> *Distribution*

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible à modéré (20% pour le groupe A et environ 60% pour la pénicilline G).

Compte tenu du caractère acide de ces molécules, les pénicillines sont principalement sous forme ionisée dans le plasma sanguin et le volume de distribution est modéré (0,2 – 0,3 L/kg). Les pénicillines se distribuent bien à l'ensemble du compartiment extracellulaire, notamment dans les reins, le liquide synovial, le foie et la peau [3]. En revanche, en l'absence d'inflammation, la distribution au système nerveux central des pénicillines est très faible.

En raison de leur faible liaison aux protéines plasmatiques, les pénicillines du groupe A présentent un passage placentaire.

> *Métabolisme*

Le métabolisme hépatique des pénicillines est peu intense et consiste principalement en une hydrolyse du cycle bêta-lactame.

> *Élimination*

L'élimination des pénicillines est très majoritairement urinaire sous forme active. La sécrétion tubulaire des pénicillines se fait par l'intermédiaire des transporteurs d'anions organiques (TAO). En raison du caractère actif de leur élimination, les pénicillines se concentrent dans les urines où elles atteignent généralement des concentrations suffisantes pour agir vis-à-vis des germes sensibles. Les pénicillines sont ionisées dans les urines. Elles ne subissent pas de réabsorption tissulaire.

L'élimination des pénicillines est relativement rapide mais l'utilisation de sels organiques pour ralentir leur absorption permet de prolonger la durée d'action en réduisant la demi-vie plasmatique terminale.

MÉCANISME D'ACTION

Le mécanisme d'action des pénicillines repose sur leur liaison irréversible avec une transpeptidase située entre la membrane interne et la paroi des bactéries. Cette transpeptidase est responsable de la synthèse de la paroi bactérienne. Les pénicillines empêchent donc la bactérie de consolider sa paroi et entraînent finalement la lyse bactérienne par effet osmotique. Les pénicillines sont donc **bactéricides** mais leur action prend un certain temps. Pour cette raison, le critère *pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling* (PK/PD) le plus utile pour prédire leur effet est le temps passé au-dessus de la CMI (antibiotique temps-dépendant, *cf* fiche sur la pharmacocinétique-pharmacodynamie).

Leur action nécessite que la bactérie soit en division. Ainsi, l'association avec les antibiotiques bactériostatiques est une association théoriquement antagoniste puisque ces derniers limitent les phénomènes de division bactérienne.

Afin d'atteindre leur site d'action au sein de la bactérie, les pénicillines doivent d'abord traverser la couche externe de la bactérie au moyen de porines. Ce sont des protéines membranaires permettant la diffusion de petites molécules hydrophiles à travers la membrane cellulaire. Ce passage de porine est relativement simple pour les bactéries Gram+ mais plus difficile pour les Gram- pour lesquelles la paroi est protégée par une membrane externe.

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

En conséquence, les pénicillines ont une action très majoritairement centrée sur les bactéries Gram+. Seules l'amoxicilline et l'ampicilline (groupe A) ont une liposolubilité suffisante pour pénétrer la membrane externe des Gram-.

SPECTRE

Compte-tenu du mécanisme d'action des pénicillines, leur activité est principalement centrée sur les bactéries Gram +. Parmi celles-ci, les *Streptococcus spp.*, les staphylocoques non producteurs de bêta-lactamase ; *Actinomyces spp., Corynebacterium spp.* et *Erysipelothrix rhuseopathiae* sont particulièrement sensibles. Les bactéries anaérobies comme *Fusibacterium, Clostridium* et certaines souches de *Bacteriodes fragilis* sont aussi sensibles à l'ensemble des pénicillines.

Les pénicillines du groupe A ont un spectre élargi en raison de leur meilleure capacité à franchir la membrane externe des bactéries Gram -. Ainsi, en plus des bactéries Gram + précédemment citées, on retrouve dans leur spectre de nombreuses entérobactéries comme certaines souches d'*E. coli*, *Proteus mirabilis*, ou *Salmonella*.

> *Association avec l'acide clavulanique*

Un très grand nombre de souches bactérienne et la majeure partie des staphylocoques rencontrés en médecine vétérinaire des carnivores domestiques sont aujourd'hui résistants à la pénicilline G (environ 80%) [4]. Cette résistance provient généralement d'une production de bêta-lactamases par ces bactéries, qui sont des pénicillinases capables d'hydrolyser le noyau bêta-lactame des pénicillines.

L'association de pénicillines du groupe A avec d'autres bêta-lactamines comme l'acide clavulanique ou le sulbactam permettent de contourner en partie ces résistances. En effet, ces molécules, quoique présentant une très faible activité antibactérienne, possèdent une très forte affinité pour les bêta-lactamases. Elles peuvent ainsi inhiber les enzymes de résistances sécrétées par les staphylocoques.

TOXICITÉ

La toxicité des pénicillines est extrêmement modérée chez les carnivores domestiques. Le principal effet secondaire associé à leur utilisation est l'apparition de phénomènes d'hypersensibilité très marqués dans le contexte de l'administration intraveineuse [5].

Chez le lapin, l'administration de pénicillines par voie orale est contre-indiquée en raison du risque de déséquilibre de la population bactérienne associée. Seule la pénicilline G par voie sous-cutanée est utilisable chez le lapin. Aucune administration de pénicilline n'est possible chez le cobaye. Les rongeurs, en revanche, tolèrent très bien l'administration de toutes les bêta-lactamines.

RÉFÉRENCES

1. KÜNG, K. & WANNER, M. Bioavailability of different forms of amoxycillin administered orally to dogs. Vet. Rec. 135, 552–554 (1994).

2. PAPICH, M. G. ET AL. Disposition of penicillin G after administration of benzathine penicillin G, or a combination of benzathine penicillin G and procaine penicillin G in cattle. Am. J. Vet. Res.55, 825–830 (1994).

3. BROWN, R. M., WISE, R., ANDREWS, J. M. & HANCOX, J. Comparative pharmacokinetics and tissue penetration of sulbactam and ampicillin after concurrent intravenous administration. Antimicrob. Agents Chemother. 21, 565–567 (1982).

4. RÉSAPATH. Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistancedes bactériespathogènes animales, Bilan 2018.

5. VOIE, K. L., CAMPBELL, K. L. & LAVERGNE, S. N. Drug hypersensitivity reactions targeting the skin in dogs and cats. J. Vet. Intern. Med.26, 863–874 (2012).

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

LES PHÉNICOLÉS

GÉNÉRALITÉS

Les phénicolés (AMEG* C) sont des antibiotiques à large spectre mais à effet bactériostatique lent. Ils connaissent actuellement un regain d'intérêt en médecine vétérinaire puisque de nombreuses bactéries multi-résistantes (en particulier les staphylocoques résistants à la méthicilline) peuvent rester sensibles à cette famille de molécules.

Néanmoins, en médecine vétérinaire, les seules spécialités autorisées chez le chien se présentent sous la forme de **voies locales** (ophtalmique ou auriculaire). Même si le chloramphénicol possède un certain nombre d'effets indésirables, les molécules les plus récentes (thiamphénicol, florfénicol) sont mieux tolérées. D'autre part, le profil pharmacocinétique défavorable caractérisé par une élimination très rapide, limite leur utilisation par voie générale chez les animaux de compagnie.

** Catégorisation AMEG : https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

***Tableau 1 :** Préparations commerciales autorisées chez les animaux de compagnie et contenant un phénicolé.*

MOLÉCULES	PRÉPARATIONS GALÉNIQUES COMMERCIALISÉES
chloramphénicol AMEG C	Pommade ophtalmique (chien et chats)
florfénicol AMEG C	Solution ou gel auriculaire (chien)
thiamphénicol AMEG C	Spray cutané (lapins)

STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Les phénicolés sont des composés obtenus historiquement par semi-synthèse à partir de *Streptomyces venezuelae*. Aujourd'hui, ce sont des produits issus de la synthèse chimique. Le chloramphénicol possède un groupement nitro responsable d'une partie de sa toxicité hématologique. Afin de limiter sa toxicité, ce groupement nitro a été substitué par un groupement méthylsulfonyl afin d'obtenir le thiamphénicol.

A partir du thiamphenicol, l'ajout d'un atome de fluor a permis d'obtenir le florfénicol, molécule uniquement disponible en santé animale.

Tous les phénicolés possèdent une très bonne liposolubilité à l'origine de caractéristiques pharmacocinétiques favorables.

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

PHARMACOCINÉTIQUE

Les phénicolés sont des molécules très bien absorbées par voie orale et parentérale. Leur liaison aux protéines plasmatiques est modérée (environ 30%) et leur distribution est large (molécule neutre et lipophile). En conséquence, les phénicolés présentent des concentrations efficaces dans l'ensemble des compartiments de l'organisme. Leur distribution au liquide céphalo-rachidien est extrêmement forte puisqu'il est possible d'atteindre des concentrations d'environ 50% la valeur de concentration plasmatique.

Le chloramphénicol est métabolisé par le foie et est éliminé très rapidement. Ainsi, chez le chien, la demi-vie d'élimination est d'environ 1h30mn ce qui nécessite d'administrer 3 fois par jour la molécule pour obtenir des concentrations satisfaisantes sur la journée.

La voie métabolique principale étant la glucuronoconjugaison, la vitesse d'élimination des phénicolés est plus lente chez le chat que chez le chien.
Le florfénicol a une vitesse d'élimination légèrement plus faible chez les carnivores domestiques mais il reste nécessaire d'administrer la molécule 3 fois par jour pour obtenir une efficacité antibactérienne satisfaisante chez le chien.

Néanmoins, il faut rappeler qu'il n'existe aucune spécialité de phénicolés administrable par voie générale chez les animaux de compagnie.

MÉCANISME D'ACTION

Les phénicolés exercent une activité bactériostatique en raison d'une inhibition du ribosome 50S bactérien. Cette activité inhibe la synthèse protéique par les bactéries.

SPECTRE

Le spectre d'activité des phénicolés est large, incluant la plupart des staphylocoques et streptocoques ainsi qu'un certain nombre de bactéries Gram- (Pasteurelles, *E. coli, Proteus*, Salmonelles, etc.). Les résistances peuvent se développer vis-à-vis du chloramphénicol chez les entérobactéries, néanmoins le principal avantage du chloramphénicol est son activité vis-à-vis des staphylocoques résistants à la méticilline. *Pseudomonas aeruginosa* est naturellement résistant aux phénicolés.

TOXICITÉ

La toxicité du chloramphénicol est importante ce qui explique que son usage soit aujourd'hui limité chez les animaux de compagnie. En raison de cette toxicité pour l'Homme, son usage est d'ailleurs absolument proscrit chez les animaux de production.
Chez les animaux de compagnie, une myélosupression peut conduire à une anémie lors d'administration de chloramphénicol. Cette toxicité médullaire est probablement liée à une activité des phénicolés vis-à-vis du ribosome 70S de la mitochondrie des mammifères (proche du ribosome 50S des bactéries).
Des troubles gastro-intestinaux peuvent également survenir. Le chloramphénicol est aussi un inhibiteur du CYP450 qui peut ainsi réduire le métabolisme d'un certain nombre de molécules comme le phénobarbital, les benzodiazépines, les opiacés, etc.
La toxicité des phénicolés les plus récents comme le florfénicol ou thiamphénicol est extrêmement réduite par rapport à celle du chloramphénicol.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

LES TÉTRACYCLINES

GÉNÉRALITÉS

Les tétracyclines sont des antibiotiques obtenus par semi-synthèse à partir de champignons du genre *Streptomyces*. Aujourd'hui, les tétracyclines sont principalement utilisées pour le traitement des affections respiratoires et digestives des animaux de production. Leur utilisation intensive a conduit à l'apparition de résistances non négligeables. Néanmoins, les tétracyclines les plus récentes comme la doxycycline, présentent toujours un grand intérêt clinique dans le traitement des affections respiratoires, cutanées et sanguines des carnivores domestiques.

***Tableau 1 :** Préparations commerciales autorisées chez les carnivores contenant une tétracycline. De nombreuses spécialités ont aussi été développées chez les lapins et volailles.*

MOLÉCULES	PRÉPARATIONS GALÉNIQUES COMMERCIALISÉES
Oxytétracycline AMEG* D	Solution injectable (chien, chat)
Chlortétracycline AMEG D	Aérosol à usage externe (chien, chat) Pommade ophtalmique (chien, chat)
Doxycycline AMEG D	Comprimés (chien, chat)

**** Catégorisation AMEG :** https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Les tétracyclines sont des molécules caractérisées par une structure plane constituée d'un noyau tétracyclique plus ou moins substitué. Ce sont des molécules amphotères à prédominance basique. En raison de leur richesse en groupements hydroxyles, les tétracyclines présentent également des propriétés chélatrices des ions Fe^{2+} ou Ca^{2+}. Cette propriété peut influencer l'absorption digestive de ces dernières si leur administration est associée à la prise alimentaire. Elle est également à l'origine d'une affinité pour les os et les dents avec des répercussion d'ordre toxicologique.

Toutes les tétracyclines sont liposolubles. Les tétracyclines les plus récentes, comme la doxycycline ou la minocycline (non disponible en médecine vétérinaire), ont une liposolubilité 5 à 10 fois supérieure aux molécules les plus anciennes.

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

PHARMACOCINÉTIQUE

> *Absorption*

Les tétracyclines sont bien absorbées par voie orale chez le chien avec une biodisponibilité après administration *per os* comprise entre 40 et 50% pour la tétracycline et la doxycycline. En raison de leurs capacités de chélation des cations présents dans le tube digestif, l'absorption orale des tétracyclines peut être très largement diminuée par la prise d'aliments riches en Fe^{2+}, Ca^{2+}, Mg^{2+}, etc. On veillera tout particulièrement à éviter l'administration de traitements riches en aluminium (sucralfate, kaolin) ou l'administration de produits lactés dans les deux heures précédant la prise orale d'antibiotique chez le chien [1]. Ce phénomène de chélation est plus anecdotique pour la doxycycline que pour les molécules les plus anciennes.
L'absorption par voie parentérale des tétracyclines est bonne, cependant les tétracyclines sont généralement préparées sous formes de sels de chlorhydrate qui sont très irritants et causent une forte douleur au point d'injection.

> *Distribution*

La fixation aux protéines plasmatiques des tétracyclines est fonction de leur liposolubilité respective. La doxycycline est ainsi liée aux protéines plasmatiques à plus de 90% chez le chien [2].
La doxycycline présente un important volume de distribution associé à une très bonne pénétration dans les tissus les plus profonds, à l'exception de la synovie et du liquide céphalo-rachidien. Elle pénètre bien au sein des cellules, ce qui permet de les utiliser pour le traitement des infections à germes intracellulaires tels que *Rickettsia, Mycoplasma* ou *Chlamydia*.

> *Métabolisme et élimination*

Les tétracyclines sont métabolisées partiellement par le foie même si une partie importante est éliminée sous forme active dans les urines. Une proportion non négligeable de la doxycycline subit un cycle entéro-hépatique ce qui réduit alors son élimination urinaire et implique une élimination fécale partielle [3, 4]

MÉCANISME D'ACTION

Les tétracyclines agissent en inhibant la sous-unité 30S du ribosome bactérien et de certains parasites. Cette liaison conduit à une inhibition de la synthèse protéique. En conséquence, les tétracyclines induisent un arrêt de la machinerie cellulaire du pathogène et sont donc bactériostatiques. Compte-tenu du caractère réversible de la liaison avec le ribosome, les tétracyclines doivent avoir une concentration importante au niveau de la biophase, pendant une durée suffisante, pour inhiber la croissance bactérienne. Ce sont donc des antibiotiques temps-dépendants.

SPECTRE

Initialement, le spectre des tétracyclines est remarquablement large et couvre pratiquement l'ensemble des microorganismes courants comme *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, les entérobactéries (*E. coli, Klebsiella,* etc.) ou les germes plus atypiques comme *Mycoplasma spp.* ou encore *Leptospira spp.*

La doxycycline reste cependant l'antibiotique de choix pour les affections à *Rickettsia* et *Erlichia* chez les carnivores domestiques. Elle est aussi utilisée dans le traitement des affections respiratoires à *Bordetella bronchiseptica* ou *Pasteurella spp.* ou encore lors de leptospirose.

Les tétracyclines sont aussi prescrites pour leurs propriétés antiprotozooaires dans le traitement des affections à *Babesia canis.*

Enfin il existe des utilisations empiriques de la doxycycline dans le traitement de la dirofilariose. Son bénéfice repose sur l'hypothèse d'un effet antibactérien vis-à-vis de *Wolbachia* qui est une bactérie symbiotique de *Dirofilaria immitis.* Néanmoins, aucune étude n'a formellement démontré de bénéfice de la doxycycline dans ce contexte.

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

TOXICITÉ

La spécificité du mécanisme d'action des tétracyclines vis-à-vis du ribosome 30S bactérien en font des antibiotiques présentant une très faible toxicité directe pour les animaux traités. Les principaux effets secondaires rapportés chez le chien sont associés à une coloration jaune des dents et des os en raison d'une fixation préférentielle à ces tissus (en lien avec leurs capacités chélatrices du calcium) lorsque les tétracyclines sont administrées à de jeunes animaux.

Chez le chat, l'administration de doxycycline par voie orale peut entraîner des lésions érosives de l'œsophage qui peuvent être limitées par la prise de boisson juste après l'administration.

Des réactions allergiques se manifestant par l'apparition d'une fièvre intense, ont été décrites chez le chat.

RÉFÉRENCES

1. KUKANICH, K. & KUKANICH, B. The effect of sucralfate tablets vs. suspension on oral doxycycline absorption in dogs. J. Vet. Pharmacol. Ther. 38, 169–173 (2015).

2. RIVIERE, J. E. & PAPICH, M. G. Veterinary pharmacology and therapeutics. (Wiley-Blackwell, 2009).

3. RIOND, J. L. & RIVIERE, J. E. Pharmacokinetics and metabolic inertness of doxycycline in young pigs. Am. J. Vet. Res. 51, 1271–1275 (1990).

4. MICHEL, G., MOSSER, J. & OLLE, J. Pharmacokinetics and tissue localization of doxycycline polyphosphate and doxycycline hydrochloride in the rat. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 9, 149–153 (1984).

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Claire Beaudu-Lange (GEO)

LA DOXYCYCLINE : UN AVENIR EN CANCÉROLOGIE VÉTÉRINAIRE ?

CARACTÉRISTIQUES PHARMACODYNAMIQUES ET SPECTRE D'ACTION DE LA DOXYCYCLINE CHEZ L'HOMME

La doxycycline est un antibiotique bactériostatique appartenant au groupe des tétracyclines. Elle présente un spectre antibactérien large, actif contre de très nombreuses bactéries aérobies Gram positives et négatives, des bactéries anaérobies, ainsi que les *Mycoplasma* et les *Rickettsies*. Très lipophile, la doxycycline pénètre facilement dans les cellules et les mitochondries. Elle bénéficie d'une bonne diffusion tissulaire dans de nombreux organes (reins, poumons, vésicule biliaire, prostate, intestins, myocarde, sinus, amygdales, humeur aqueuse, utérus).

Cette molécule est un antibiotique mais son utilisation est aujourd'hui aussi considérée en **médecine humaine** dans la lutte contre les cancers, via plusieurs modes d'action très différents (Ali).

- Action inhibant la prolifération cellulaire des cellules cancéreuses et favorisant leur apoptose ;
- Action cytotoxique directe sur les cellules-souches de cancer ;
- Inhibition de l'émergence des métastases par un effet anti-inflammatoire, anti-angiogénique (action sur les macrophages pro-angiogéniques) et un effet inhibiteur des métalloprotéases, enzymes favorisant l'invasion des tumeurs dans les tissus environnants ;
- Action radio-sensibilisante.

Les mitochondries sont suspectées intervenir dans l'émergence des cellules souches cancéreuses chimiorésistantes. Elles ont conservé d'anciennes propriétés de bactéries. La doxycycline inhibe le fonctionnement de leurs petits ribosomes mitochondriaux (28S), comme elle inhibe le fonctionnement des ribosomes bactériens, empêchant ainsi leur métabolisme de phosphorylations oxydatives. *In vitro*, de nombreuses publications ont montré l'effet original de la doxycycline, inhibant la prolifération de lignées cellulaires humaines de toutes origines (carcinomes mammaires ER+ ou ER-, carcinomes pulmonaires, ovariens, pancréatiques, prostatiques, glioblastomes, cellules leucémiques, mélanomes, lymphomes) (Ali, Fiorillo, Scatena).

In vitro, à très faible dose et en association avec la vitamine C et l'azithromycine (inhibant les grands ribosomes mitochondriaux) la doxycycline semble avoir un effet particulièrement cytotoxique et direct sur des cellules souches de cancer mammaire (Fiorillo). Dans un essai pilote *in vivo* chez l'homme, il a été montré que la doxycycline, prescrite pendant 14 jours avant la chirurgie modifiait les caractéristiques immunohistochimiques des carcinomes mammaires, et notamment diminuait significativement la part de cellules exprimant des caractères de cellules-souches cancéreuses (Scatena). Il a aussi été montré un effet de la doxycycline sur les lymphomes MALT oculaires (Ferreri).

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Claire Beaudu-Lange (GEO)

UTILISATION CHEZ L'ANIMAL

Dans des études sur des souris nude (Nu+/Nu+ athymiques) dans lesquelles on injecte une xénogreffe de cellules cancéreuses humaines de carcinome mammaire et qui développent de telles tumeurs en quelques jours, la doxycycline à la dose de 5 mg/kg a montré un effet anticancéreux en association avec le cyclophosphamide, en potentialisant les effets de ce dernier sur l'inhibition de la croissance tumorale, ainsi que dans d'autres modèles de xénogreffes cancéreuses (Chhipa).

L'effet anticancéreux de la doxycycline, en association avec des agents cytotoxiques, n'a pas encore réellement fait l'objet de tests chez les animaux de compagnie. Néanmoins, une équipe (Hume) a testé la doxycycline, utilisée comme seul agent thérapeutique (sans corticoïde ni agent cytotoxique), sur des chiens atteints de lymphomes B de haut grade *(Diffuse Large B cell Lymphoma DLBCL)* et dont les propriétaires avaient refusé une chimiothérapie. Elle n'a pu montrer d'effet du traitement sur l'évolution des lymphomes (en l'absence toutefois de groupe placebo).

L'utilisation de la doxycycline, dans le cadre de la chimiothérapie métronomique, en association avec un agent cytotoxique (cyclophosphamide ou chloraminophène) et un AINS (anticox2), **n'est pas soutenue, à ce jour, par des publications cliniques *in vivo*** (Boudreaux). Néanmoins il est probable que cette molécule ait un avenir intéressant dans la lutte raisonnée contre certains cancers chez les animaux de compagnie, comme chez l'homme, en cures ponctuelles pré-chirurgicales ou en utilisation métronomique, mais en s'assurant par des études cliniques, et sur le microbiote, de son efficacité sur les cancers tout en ne provoquant pas l'émergence de souches bactériennes résistantes.

RÉFÉRENCES

1. ALI I. ET COLL. 2017. Review article. Doxycycline as Potential Anti-cancer Agent. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2017, 17, 1617-1623.

2. BOUDREAUX B. 2014 Antimicrobial Use in theVeterinary Cancer Patient Vet Clin Small Anim 44: 883–891.

3. CHHIPA RR. ET COLL. 2005. Doxycycline potentiates antitumor effect of cyclophosphamide in mice. Toxicology and Applied Pharmacology 202; 268– 277.

4. CUNHA BA ET COLL. 1982. Review : Doxycycline ; Therapeutic Drug Monitoring, vol 4 n°2; 115-135

5. CUNHA BA ET COLL. 2017. Similarities and differences between doxycycline and minocycline: clinical and antimicrobial stewardship considerations. Eur J Clin Microbiol Infect Dis DOI 10.1007/s10096-017-3081-x.

6. FERRERI, A.J.M. ET COLL. 2006 Bacteria-eradicating therapy with doxycycline in ocular adnexal MALT lymphoma: A multicenterprospective trial. J. Natl. Cancer Inst. 98, 1375-1382.

7. FIORILLO M. ET COLL. 2019. Doxycycline, Azithromycin and Vitamin C (DAV): A potent combination therapy for targeting mitochondria and eradicating cancer stem cells(CSCs). Aging, vol 11 n°8; 2202-2216.

8. HE L. ET MARNEROS AG. 2014. Doxycycline Inhibits Polarization of Macrophagesto the Proangiogenic M2-type and SubsequentNeovascularization.The Journal of Biological Chemistry vol. 289, n°12: 8019–8028. doi 10.1074/jbc.M113.535765.

9. HUME KR. ET COLL., 2018. Metabolic abnormalities Detected in Phase ii evaluation of Doxycycline in Dogs with Multicentric B-cell lymphoma Frontiers in Veterinary Science. doi: 10.3389/fvets.2018.00025

10. SCATENA C. ET COLL. 2018.Doxycycline, an Inhibitor ofMitochondrial Biogenesis, EffectivelyReduces Cancer Stem Cells (CSCs)in Early Breast Cancer Patients: AClinical Pilot Study.Frontiers in Oncology, www.frontiersin.org. Volume 8, Article 452. doi: 10.3389/fonc.2018.00452.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

LES SULFAMIDES ET LE TRIMÉTHOPRIME

GÉNÉRALITÉS

Les sulfamides font partie des premiers antibiotiques synthétiques découverts en médecine humaine dans la fin des années 30. La commercialisation en 1968 du triméthoprime, qui potentialise leur activité, a apporté un regain d'intérêt pour ces produits encore très utilisés en médecine vétérinaire, le plus souvent en association avec le triméthoprime.

***Tableau 1 :** Préparations commerciales autorisées chez les carnivores contenant un sulfamide (AMEG* D)*

MOLÉCULES	PRÉPARATIONS GALÉNIQUES COMMERCIALISÉES
sulfadiméthoxine AMEG D	Préparation injectable (chien, chat)
sulfaguanidine AMEG D	Comprimés (chien, chat)
phtalylsulfathiazole AMEG D	Comprimés (chien, chat)
sulfalinamide AMEG D	Préparation à usage externe (chien, chat)
sulfapyridine AMEG D	Pommade à usage externe (chien, chat)

***Tableau 2 :** Préparations commerciales autorisées chez les carnivores contenant l'association sulfamide – triméthoprime (AMEG* D)*

MOLÉCULES	PRÉPARATIONS GALÉNIQUES COMMERCIALISÉES
sulfadimidine - triméthoprime AMEG D	Préparation injectable (chien, chat)
sulfadoxine - triméthoprime AMEG D	Préparation injectable (chien)
sulfadiméthoxine - triméthoprime AMEG D	Comprimés (chat)
sulfaméthoxipyridazine - triméthoprime AMEG D	Comprimés (chien, chat)
sulfaméthoxazole – triméthoprime AMEG D	Comprimés (chien, chat)
sulfadiméthylpyrimidine- triméthoprime AMEG D	Préparation injectable (chien, chat)
sulfadiazine - triméthoprime AMEG D	Préparation injectable (chien, chat)

** **Catégorisation AMEG :** https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

De nombreuses spécialités de sulfamides possèdent une AMM par voie orale chez le lapin et les volailles.

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Les sulfamides sont des composés de synthèse caractérisés par un noyau benzénique, une fonction amine primaire et une fonction sulfonamide.

Les caractéristiques physico-chimiques de ces molécules varient en fonction des différents groupements substituants. La nature de ces groupements détermine la pharmacocinétique de la molécule. Sous leur forme non ionisée, les sulfamides sont peu hydrosolubles. La plupart des sulfamides ont un caractère amphotère avec une prédominance du caractère acide (pKa~6). L'exception est la sulfaguanidine qui est une base relativement forte (pKa=12) et est donc complètement ionisée dans le tube digestif.

Il est possible de préparer des solutions aqueuses injectables en formant des sels hydrosolubles.
Le triméthoprime possède un cycle pyrimidine avec deux fonctions amines primaires aromatiques et un cycle benzénique méthoxylé, reliés par un pont méthylène. Il est peu soluble dans l'eau et possède un caractère de base faible (pKa = 7,6).

PHARMACOCINÉTIQUE

> *Absorption*

La résorption par voie orale est rapide et complète, sauf pour la sulfaguanidine et le phtalylsulfathiazole pour lesquels la résorption nulle. La résorption par voie parentérale est bonne.

La résorption orale ou parentérale du triméthoprime est complète.

> *Distribution*

Les sulfamides ont une bonne distribution tissulaire dans les organes richement vascularisés (poumons) ; ils diffusent dans le liquide synovial, péritonéal et pleural. La distribution est extracellulaire. Les sulfamides passent la barrière placentaire.

La diffusion tissulaire du triméthoprime est bonne avec des concentrations dans les tissus et organes richement vascularisés (poumons) et les sécrétions acides (liquide prostatique) supérieures aux concentrations sériques. Il traverse la barrière placentaire. Sa distribution est extracellulaire et intracellulaire.

> *Métabolisme et élimination*

Les biotransformations sont hépatiques avec acétylation de la fonction amine primaire générant des dérivés inactifs. Cette réaction conduit le plus souvent à des métabolites nettement moins hydrosolubles que les composés parentaux, ce qui peut induire une néphrotoxicité par précipitation dans les urines. Il est donc nécessaire d'assurer une diurèse abondante pendant le traitement. Chez le chien, l'acétylation des sulfamides est nulle ce qui limite le risque de cristallurie chez cette espèce.

L'élimination des sulfamides est urinaire par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Une réabsorption tubulaire peut survenir selon le pH des urines et le pKa des molécules.

Le triméthoprime est métabolisé au niveau hépatique en métabolites peu actifs. Ces réactions sont limitées chez les carnivores. Son élimination urinaire se fait par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire ce qui permet d'atteindre dans les urines des concentrations actives très élevées, d'autant plus que le pH urinaire des urines des carnivores est bas.

MÉCANISME D'ACTION

Sauf exception, les bactéries sont incapables d'incorporer les acides foliques et doivent donc en assurer la synthèse. Les sulfamides sont des antimétabolites qui **bloquent deux étapes différentes de la synthèse des acides foliques.** Ils inhibent compétitivement la dihydroptéorate-synthétase. Le triméthoprime inhibe quant à lui la dihydrofolate-réductase. Par conséquent, les sulfamides et le triméthoprime inhibent la synthèse des acides nucléiques et des protéines et ont un **effet bactériostatique.**

En raison de leur activité sur une même voie métabolique, **l'association d'un sulfamide avec le triméthoprime est synergique** et produit un effet bactéricide. L'activité antibactérienne des sulfamides et du triméthoprime, dépendante de la teneur en thymidine

Matthias Kohlhauer ENVA,
Caroline Prouillac Vetagrosup

du milieu (*in vitro* comme *in vivo*) est limitée dans les foyers purulents, les abcès, en présence de débris cellulaires.

La procaïne peut être utilisée par les bactéries comme analogue de l'acide para-aminobenzoique et limite l'activité antibactérienne des sulfamides.

SPECTRE

Tous les sulfamides ont un spectre antibactérien identique très large incluant des bactéries à Gram + (staphylocoques, streptocoques, *Corynebacterium spp., Listeria monocytogenes,* ...) et à Gram - (*Enterobacteriaceae, Pasteurellaceae,* ...). Les entérocoques y sont naturellement résistants.

Le triméthoprime a un spectre d'activité large (staphylocoques, streptocoques, *Enterobacteriaceae, Pasteurellaceae,* ...). Son activité intrinsèque est supérieure à celle des sulfamides. De nombreuses bactéries y sont naturellement résistantes à bas niveau : *Pseudomonas aeruginosa,* les bactéries anaérobies strictes, *Campylobacter spp.,* ....

De nombreux mécanismes de résistance aux sulfamides ou au triméthoprime ont été décrits chez les bactéries. La plupart concernent la cible (modification ou contournement métabolique), mais des mécanismes d'imperméabilité ou d'efflux ont aussi été observés. La résistance aux sulfamides est fréquente.

TOXICITÉ

Les métabolites acétylés de certains sulfamides peuvent être à l'origine d'une obstruction rénale et d'une néphrite grave (albuminurie, hématurie, parfois anurie). Ces accidents concernent peu le chien et sont plus fréquents lors de traitements prolongés ou à des posologies élevées et chez les animaux déshydratés.

D'autres manifestations ont été observées plus rarement telles que :

- une anémie non régénérative suite à une administration prolongée chez le chat, réversible à l'arrêt du traitement ;
- une hypothyroïdie, une kérato-conjonctivite sèche ou une réaction d'hypersensibilité chez le chien.

Le triméthoprime présente une bonne tolérance locale et générale et est moins toxique que les sulfamides.

Un effet tératogène des sulfamides, ou toxique pour le fœtus, a été mis en évidence chez les animaux de laboratoire. Ils sont donc contre-indiqués lors de gestation ou chez les femelles allaitantes.

RÉFÉRENCES

1. Potentiated sulfonamides Veterinary-systemic. 2003. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 26 Suppl.2 : 164-181.
2. Sulfonamides Veterinary-systemic. 2003. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 26 Suppl.2 : 207-222.
3. CAMPBELL KL. 1999. Sulphonamides: updates on use in veterinary medicine. Veterinary Dermatology 10 : 205-215.
4. TREPANIER L.A. 1999. Delayed hypersensitivity reactions to sulphonamides: syndromes, pathogenesis and management. Veterinary Dermatology10 : 241-248.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Aude Ferran
École Nationale
Vétérinaire Toulouse

ASSOCIATION D'ANTIBIOTIQUES

L'association d'antibiotiques peut être envisagée pour élargir le spectre d'activité ou pour augmenter la probabilité de succès clinique. Cependant, il faut comparer le gain potentiel sur la guérison clinique avec les risques de sélection de bactéries résistantes associés à l'utilisation concomitante de plusieurs antibiotiques. Les données cliniques sur les associations sont extrêmement rares et ne permettent pas de comparaison avec les monothérapies. Il faut donc toujours considérer les niveaux de preuve de l'intérêt clinique des associations comme extrêmement bas.

PHARMACOLOGIE DES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

Rappelons que, quelle que soit la molécule, il ne faut jamais mélanger plusieurs formulations dans une même seringue (excepté lorsque cette possibilité est proposée dans le RCP) car il y a un risque de précipitation dans la seringue ou dans les tissus.

> Interactions d'ordre pharmacocinétique entre antibiotiques ou entre un antibiotique et une autre molécule

Les antibiotiques ne modifient généralement pas l'élimination des autres molécules. Les doses ne doivent donc pas être modifiées lorsque deux antibiotiques sont associés. Les deux exceptions sont la rifampicine et les macrolides, qui administrés plusieurs jours, peuvent potentiellement modifier la cinétique d'autres molécules. Les interactions possibles sont alors à étudier au cas par cas.

> Interactions d'ordre pharmacodynamique

Lors de l'administration de deux antibiotiques, il faut éviter qu'ils soient antagonistes, c'est-à-dire que la présence d'un antibiotique inhibe l'activité d'un autre antibiotique sur la même bactérie. En pratique, il est très difficile de prédire quelles seront les interactions, chez l'animal, entre deux antibiotiques (synergie, indifférence ou antagonisme ; figure 1) mais il semblerait que la plupart des antibiotiques associés par 2 soit indifférents ; c'est-à-dire que l'activité d'un antibiotique ne soit pas influencée par la présence d'un second antibiotique.

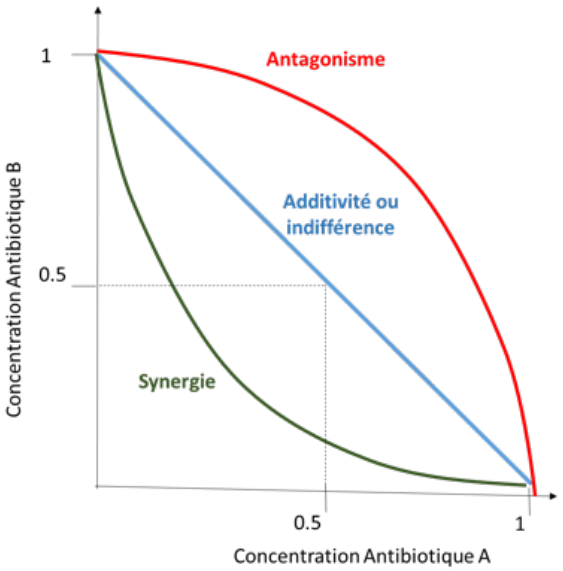


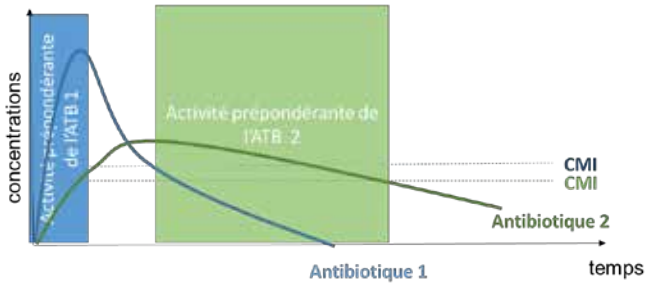
***Figure 1 :** Type d'interactions observables in vitro entre deux antibiotiques : synergie, antagonisme et indifférence. Pour la synergie, des concentrations inférieures permettent d'obtenir le même effet lorsque l'antibiotique est associé alors que pour l'antagonisme, il faut des concentrations supérieures.*

En 1953, Jawetz a démontré, *in vitro*, que l'association d'un antibiotique bactéricide et d'un antibiotique bactériostatique conduisait à un antagonisme (1). Ces résultats ont alors conduit à recommander de ne pas associer des antibiotiques bactéricides et bactériostatiques chez l'animal. Ces recommandations ont également été reprises dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) des médicaments vétérinaires dans les années 1980-1990. En 2014, une nouvelle étude a confirmé qu'*in vitro*, les antibiotiques bactéricides et bactériostatiques

Aude Ferran
École Nationale
Vétérinaire Toulouse

étaient le plus souvent antagonistes avec, cependant, des différences d'interactions entre classes d'antibiotiques et entre molécules d'une même classe (2).

Cependant, il semblerait que **ces lois établies *in vitro* ne se vérifient pas systématiquement lors d'études cliniques.** Les quelques données cliniques humaines disponibles ne montrent pas d'antagonisme entre antibiotiques bactériostatiques et bactéricides (3). Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette divergence entre les résultats obtenus *in vitro* et lors d'essais cliniques. Tout d'abord, la dichotomie entre la bactériostase et la bactéricidie n'est pas si nette. Des concentrations élevées en antibiotique dit « bactériostatique » peuvent entrainer la mort des bactéries et inversement, des concentrations faibles en antibiotique dit « bactéricide » peuvent inhiber la croissance des bactéries sans les tuer. Par ailleurs, *in vitro*, les concentrations testées sur les bactéries sont toujours proches de la CMI pour les deux antibiotiques alors qu'*in vivo*, en fonction des vitesses d'absorption et d'élimination, un antibiotique peut rester actif beaucoup plus longtemps qu'un autre (figure 2). Ainsi, le caractère bactériostatique ou bactéricide d'un antibiotique ne semble pas être un critère de choix essentiel de la pertinence ou non d'une association.



POTENTIELLES INDICATIONS POUR L'ASSOCIATION DE DEUX ANTIBIOTIQUES

Il convient de noter que les cas nécessitant l'association de trois antibiotiques ou plus sont extrêmement rares en médecine vétérinaire.

> *Elargissement du spectre en première intention*

Le décret 2016-317 du 16 mars 2016* a conduit à une forte limitation des possibilités d'utilisation des antibiotiques d'importance critique (AIC) qui ont un large spectre d'activité. Une des conséquences de ce décret est d'orienter les prescripteurs vers l'utilisation d'associations d'antibiotiques en remplacement des AIC. Cependant, l'élargissement du spectre ne se justifie que si les connaissances épidémiocliniques ne permettent pas de prédire le ou les pathogènes les plus fréquemment responsables des signes cliniques observés.

Par exemple, lors de pyodermites, le germe le plus fréquemment rencontré est *S. pseudintermedius* et l'antibiothérapie de première intention, lorsqu'elle est nécessaire, ne doit cibler que cette bactérie. A l'inverse, lors de septicémie sans identification du foyer infectieux initial, la diversité des pathogènes qui peuvent être impliqués et la gravité de l'infection peut justifier une association.

*** Antibiotiques d'importance critique :**
https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629

> *Augmenter l'efficacité sur un pathogène identifié et obtenir une guérison plus rapide*

L'association de deux antibiotiques de classes différentes conduit le plus souvent à une indifférence ce qui signifie que les 2 antibiotiques conservent leur activité sans qu'elle ne soit ni augmentée (synergie) ni diminuée (antagonisme) (cf infra et figure 1).

En médecine vétérinaire, un exemple d'affection nécessitant l'administration concomitante de 2 antibiotiques pour augmenter l'efficacité clinique est la rhodococcose chez le poulain avec une association de rifampicine et d'un macrolide.

Il est inutile d'administrer deux antibiotiques de la même classe car ils auront la même cible bactérienne, ils seront en compétition sur cette cible et finalement, l'effet antibactérien ne sera pas augmenté. En revanche, la toxicité pour l'animal pourra se cumuler.

Aude Ferran
École Nationale
Vétérinaire Toulouse

> Traiter une infection pluribactérienne ou deux infections distinctes

Une association peut être nécessaire si les signes cliniques observés sont dus à deux bactéries avec des sensibilités aux antibiotiques très différentes. Ces bactéries peuvent être présentes sur le même site infectieux lors de péritonites ou de bronchopneumonies par aspiration ou, plus rarement, peuvent induire deux infections distantes sans relation (cystite et pyodermite chez le même animal).

> Cibler une même bactérie à 2 sites infectieux.

Dans le cas où la bactérie pathogène induit plusieurs foyers infectieux, deux antibiotiques dont la distribution tissulaire est différente peuvent être utilisés en association. Par exemple, lors de prostatite associée à une cystite, les bêta-lactamines atteignent de fortes concentrations dans les urines alors qu'elles diffusent très peu dans la prostate. Un antibiotique diffusant mieux peut donc être choisi en remplacement ou en association aux bêta-lactamines.

LIMITES À L'ASSOCIATION D'ANTIBIOTIQUES

Plus le nombre et la diversité des bactéries affectées par le traitement augmentent, plus le risque de sélection de résistances est important. Souvent, les associations ont un spectre plus large que les monothérapies et peuvent donc favoriser la sélection de résistance chez les bactéries commensales.

Cependant, l'avantage d'un seul antibiotique à très large spectre tel qu'une fluoroquinolone* ou une céphalosporine de 3ème ou de 4ème génération* par rapport à une association de 2 antibiotiques à spectre plus étroit est très discutable car le nombre de bactéries et notamment celles du microbiote intestinal affectées par les traitements sera probablement similaire.

*** Antibiotiques d'importance critique :**
https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629

CONCLUSION

L'association d'antibiotiques doit être raisonnée et ne doit pas constituer une parade à une absence de diagnostic en espérant qu'au moins un antibiotique sera actif sur la bactérie pathogène. Lorsque le pathogène est connu par des données épidémiocliniques ou par isolement, un seul antibiotique efficace sur ce pathogène, avec le spectre le plus étroit possible, doit être choisi. Cependant, des associations originales de deux antibiotiques (ou d'un antibiotique avec une substance non antibiotique) capables de freiner le développement de résistances en cours de traitement seront peut-être proposées dans les années à venir.

RÉFÉRENCES

1. GUNNISON J, SHEVKY M, BRUFF J, COLEMAN V, JAWETZ E. Studies on antibiotic synergism and antagonism: the effect in vitro of combinations of antibiotics on bacteria of varying resistance to single antibiotics. Journal of bacteriology. 1953, 66(2): 150.

2. OCAMPO PS, LÁZÁR V, PAPP B, ARNOLDINI M, ABEL ZUR WIESCH P, BUSA-FEKETE R, et al. Antagonism between Bacteriostatic and Bactericidal Antibiotics Is Prevalent. Antimicrob. Agents Chemother. 2014, 58(8): 4573-4582.

3. TEH B, GRAYSON ML, JOHNSON PDR, CHARLES PGP. Doxycycline vs. macrolides in combination therapy for treatment of community-acquired pneumonia. Clinical Microbiology and Infection. 2012, 18(4): E71-E73.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Aude Ferran
École Nationale
Vétérinaire Toulouse

PHARMACOLOGIE DES ANTIBIOTIQUES PHARMACODYNAMIE ET PHARMACOCINÉTIQUE

L'antibiothérapie raisonnée consiste à optimiser le choix de l'antibiotique et les schémas posologiques afin d'obtenir une efficacité maximale sur les bactéries pathogènes et un impact minimal sur les bactéries commensales. Pour cela, la connaissance de la sensibilité de la bactérie pathogène aux antibiotiques (pharmacodynamie : PD) et la connaissance du devenir de l'antibiotique dans l'organisme (pharmacocinétique : PK) sont indispensables. Ces connaissances PK/PD permettent en clinique de proposer la posologie (et notamment un rythme d'administration) la plus adaptée au patient en fonction de l'antibiotique, de la bactérie pathogène, du site infectieux et de l'état du patient.

PHARMACODYNAMIE

La pharmacodynamie décrit l'effet d'une molécule sur sa cible. Pour les antibiotiques, il s'agit d'évaluer leur capacité à inhiber la croissance ou à tuer les bactéries pathogènes.

> *Estimation in vitro de l'efficacité clinique d'un antibiotique (CMI/antibiogramme)*

En pratique, à l'heure actuelle, l'évaluation de la sensibilité d'une souche pour le choix de l'antibiothérapie repose sur un antibiogramme qui est, dans la quasi-totalité des cas, réalisé selon la méthode des disques.

La technique consiste à imbiber plusieurs antibiotiques sur des disques de papier qui sont déposés sur une gélose ensemencée avec la souche à tester en culture pure. Les bactéries mises en présence de l'antibiotique sont en petite quantité (5.10^5 CFU) et en phase de croissance exponentielle (rapide). Après 24 à 48 heures d'incubation, le diamètre de la zone autour du disque où la croissance des bactéries a été inhibée (diamètre d'inhibition) est mesuré. Il permet alors de classer les bactéries comme sensibles (S), intermédiaires (I) ou résistantes (R) à l'antibiotique. Les valeurs de diamètres qui définissent les limites entre les trois classes sont déterminées par des organismes normatifs tels que le CLSI *(Clinical and Laboratory Standards Institute)*, l'EUCAST *(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)* ou la SFM (Société Française de Microbiologie).

Il existe une relation entre ce diamètre d'inhibition et la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) décrite par des courbes de concordance et à ce titre, la CMI est indirectement utilisée pour évaluer la sensibilité d'une souche bactérienne. Une autre possibilité est de déterminer directement la CMI en exposant la bactérie à différentes concentrations d'antibiotiques en milieu de culture liquide. La CMI est la concentration la plus faible pour laquelle aucune croissance bactérienne n'est visible après 15 à 18 h d'exposition à l'antibiotique. Cette méthode, très fastidieuse, n'est pas utilisée pour du diagnostic en médecine vétérinaire excepté pour les méthodes robotisées. Actuellement, en 2020, un seul test robotisé non basé sur la méthode des disques a été validé pour une utilisation à fin diagnostique avec une attestation conforme de l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) et peut donc être utilisé dans le cadre de la prescription des antibiotiques d'importance critique.

Limites :
Les résultats de sensibilité sont en général très utiles pour choisir un antibiotique pour un patient à condition de les interpréter correctement en fonction de l'état du patient, du site d'infection, du type d'infection (aigu ou chronique) et du mode de vie de la bactérie pathogène (intracellulaire, environnement anaérobie, ...).

• Souche sélectionnée pour l'antibiogramme

Pour être utilisable, les résultats doivent donner la sensibilité de la « véritable » souche pathogène. A la réception du prélèvement, le laboratoire commence par une mise en culture de l'échantillon pendant 18-

Aude Ferran
École Nationale
Vétérinaire Toulouse

24 h sur un milieu nutritif. Le technicien sélectionne ensuite une ou plusieurs colonies pour réaliser l'antibiogramme. Cette sélection se fait sur la morphologie des colonies (couleur, rugosité, forme,...). Souvent, une des colonies présentant la morphologie majoritaire sur la gélose est sélectionnée pour la réalisation de l'antibiogramme mais parfois, si plusieurs morphologies sont visibles, l'antibiogramme peut être fait pour plusieurs souches. Cependant, ce processus ne garantit jamais complètement que la colonie sélectionnée corresponde à la bactérie pathogène chez l'animal.

Sur un prélèvement puis ensemencement d'un écoulement vaginal ou de jetage, de nombreuses colonies se développent systématiquement sur la gélose. Une colonie ayant la morphologie majoritaire est alors sélectionnée par le laboratoire de diagnostic pour réaliser l'antibiogramme mais il n'est jamais certain que la souche majoritaire soit également la souche pathogène.

Une souche commensale peut aussi contaminer en très faible quantité un échantillon et devenir majoritaire au cours du stockage et/ou du transport notamment si la bactérie pathogène est très sensible aux conditions environnementales et meurt pendant le transport (ex : *Pasteurellaceae*...).

Compte-tenu de cette limite, une identification de souche non décrite ou très rarement décrite comme pouvant être à l'origine des signes observés chez l'animal doit conduire à émettre des réserves sur le résultat de l'antibiogramme. Actuellement, la méthode de référence pour l'identification de souche est l'identification par Maldi-tof mais le coût du matériel implique que seuls des sites recevant plusieurs dizaines ou centaines d'échantillons par jour peuvent proposer cette méthode.

Une identification de deux souches ou plus doit, d'autre part, toujours être analysée avec vigilance car les infections pluri-bactériennes sont rares. Enfin, un rendu de résultat avec absence de bactéries cultivables ne doit pas systématiquement être interprété comme absence d'infection bactérienne. Certaines bactéries pathogènes sont extrêmement difficiles à transporter et à cultiver (bactéries anaérobies strictes qui requièrent un transport sans O_2 et une gestion spécifique en laboratoire (Pasteurelles très sensibles aux chocs thermiques et à la réfrigération, *Nocardia* et Mycoplasmes qui nécessitent plusieurs jours de culture...). Lors de suspicion d'infections avec ces bactéries, il faut toujours avertir en amont le laboratoire pour que les méthodes de culture adéquates puissent être mises en place dès l'arrivée de l'échantillon.

• Atteinte du site infectieux

La valeur de la CMI (ou un diamètre d'inhibition) obtenue pour la bactérie pathogène peut être non représentative de la sensibilité *in vivo* du fait de l'impossibilité pour l'antibiotique d'atteindre le site infectieux chez l'animal.

Une vigilance toute particulière doit être accordée aux résultats d'antibiogramme utilisés pour sélectionner un traitement de méningite, de prostatite ou d'infections des structures internes de l'œil. Si la suspicion d'une de ces affections a été précisée au laboratoire au moment de l'envoi, les résultats doivent avoir été interprétés en conséquence mais ce n'est malheureusement pas toujours le cas. Certains antibiotiques tels que les aminoglycosides peuvent avoir une excellente efficacité *in vitro* alors qu'ils n'atteindront jamais le site infectieux.

La même limite s'applique pour les bactéries majoritairement intracellulaires (*Ehrlichia, Chlamydophila,...*). Les antibiogrammes ne permettent que de tester l'activité d'antibiotiques sur des bactéries en suspension et il faut alors vérifier la capacité de l'antibiotique à pénétrer dans les cellules avant de mettre en place le traitement.

A l'inverse, un antibiotique diffusant très bien dans les urines ou la bile peut atteindre des concentrations très élevées dans ces fluides qui permettront d'éradiquer des bactéries déclarées résistantes par l'antibiogramme. Il est à noter qu'il existe pour certains antibiotiques des valeurs spécifiques pour interpréter les antibiogrammes réalisés lors d'infections urinaires permettant de prendre en compte cette accumulation.

• État physiologique de la bactérie

Il a été montré ces dernières années que les bactéries avaient des capacités d'adaptation réversibles à des environnements hostiles. Ce phénomène d'adaptation appelé tolérance est bien décrit pour les infections associées à un biofilm, typiquement les dermatites en médecine vétérinaire, et plus largement pour les infections chroniques. Les mécanismes responsables de la tolérance ne sont pas complétement identifiés mais il semble que ce soit

Aude Ferran
École Nationale
Vétérinaire Toulouse

un ralentissement du métabolisme des bactéries lorsqu'elles sont nombreuses qui explique la diminution de l'activité des antibiotiques. Malheureusement, la tolérance *in vivo* de la bactérie aux antibiotiques n'est pas prévisible par la réalisation d'un antibiogramme puisque la sensibilité est toujours évaluée à partir d'un petit nombre de bactéries en phase de croissance exponentielle. Il est donc courant et attendu qu'une bactérie classée comme sensible par l'antibiogramme, c'est-à-dire non porteuse de mécanisme de résistance, ne soit pas éradiquée par l'administration d'antibiotiques chez l'animal lors d'infection chronique.

• Autres effets de l'antibiotique

Un succès de l'antibiotique reste possible sur une bactérie classée résistante par une atteinte de concentrations très élevées dans les urines ou dans la bile, ou par un effet de l'antibiotique sur d'autres cibles que les bactéries. Il a été clairement démontré que les tétracyclines ou les macrolides avaient des propriétés immunomodulatrices. Les tétracyclines sont antipyrétiques et l'amélioration de l'état de l'animal peut faire penser, à tort, à une activité au niveau du foyer infectieux.

Utilisation en Cancérologie

La doxycycline a aussi des propriétés anti-angiogéniques via l'inhibition des métalloprotéinases matricielles et il a été suggéré que l'ajout de doxycycline à faible dose dans certains protocoles de chimiothérapie anticancéreuse pourrait être bénéfique. Cependant, l'ajout de minocycline à un protocole standard sur des chiens atteints d'hémangiosarcome n'a pas conduit à une augmentation de la survie par rapport aux chiens qui n'avaient reçu que la chimiothérapie cytotoxique (Sorenmo et al. JVIM 2000,14(4):395-8). D'autres études sont en cours pour évaluer l'efficacité de molécules de la famille des tétracyclines lors de cancer mais, actuellement, en l'absence de preuve clinique, **l'administration d'antibiotiques dans la prise en charge de cancers est fortement déconseillée.**

> *Sélection de résistances en cours de traitement*

Une bactérie peut devenir résistante par mutation spontanée ou par acquisition/échange de matériel génétique avec une autre bactérie issue de la même espèce ou d'une espèce différente.
Selon l'antibiotique, la résistance s'acquiert préférentiellement par un de ces 2 mécanismes (mutation vs acquisition/échange). Pour les fluoroquinolones*, quelques bactéries porteuses de mutations spontanées conférant la résistance sont souvent présentes lorsque la charge bactérienne au site infectieux est élevée. Si le dosage est inadéquat, ces bactéries mutantes peuvent alors être rapidement sélectionnées, devenir majoritaires et conduire à un échec thérapeutique.

Pour les bêta-lactamines, l'acquisition d'un gène de résistance porté par une autre bactérie est très fréquemment requise pour passer du statut sensible à celui de résistant. Dans le cas d'une infection monobactérienne, cette acquisition de résistance par la bactérie pathogène en cours de traitement est impossible. Cependant, quelle que soit la voie d'administration, l'antibiotique diffuse au moins en partie dans le tube digestif où des échanges de gènes de résistance peuvent facilement avoir lieu au sein du microbiote.

*** Antibiotiques d'importance critique :**
https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629

PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique décrit le devenir des molécules dans l'organisme. Elle prend en compte l'absorption, la distribution et l'élimination de la molécule.

> *Absorption*

L'absorption est le phénomène qui permet le passage du site d'administration extravasculaire (ex : tissu sous-cutané) à la circulation sanguine. Elle est quantifiée par la biodisponibilité. La connaissance de la biodisponibilité permet de calculer la dose à administrer par voie extravasculaire pour obtenir la même exposition en moyenne (le profil de la courbe des concentrations en fonction du temps pouvant être différent pour les différentes voies). Par exemple, si la biodisponibilité par voie orale est de 0.8, il faut administrer une dose 1.25 (=1/0.8) fois plus grande par VO que par IV pour obtenir la même exposition moyenne. Un antibiotique par voie orale peut donc tout à fait être aussi efficace que par une voie IV, notamment pour les antibiotiques temps-dépendants. En revanche, les très fortes concentrations obtenues par voie IV dans les secondes ou minutes qui suivent l'injection ne se-

Aude Ferran
École Nationale
Vétérinaire Toulouse

ront jamais atteintes par les autres voies, donc la voie IV (ou une formulation à libération rapide pour les voies extravasculaires) est à privilégier pour les antibiotiques concentration-dépendants.

Souvent, les voies d'administration extravasculaires (VO, SC, IM) permettent d'atteindre la concentration maximale en principe actif dans le plasma en 1 à 2 h. Ce délai, souvent disponible dans le RCP, est à prendre en compte si l'animal nécessite une prise en charge très rapide (il faut alors souvent privilégier une IV) ou lors d'une prophylaxie chirurgicale (il faut, par exemple, anticiper l'administration 1 à 2 h avant l'intervention chirurgicale pour les voies extravasculaires).

> *Distribution*

En pratique, la connaissance de la distribution tissulaire d'un antibiotique permet de savoir s'il va atteindre le site infectieux. Dans la grande majorité des cas, les sites infectieux sont facilement accessibles puisque l'antibiotique est apporté par voie sanguine. Les exceptions sont le système nerveux central, les structures internes de l'œil et la prostate qui sont protégés par des barrières que tous les antibiotiques ne peuvent pas franchir. Il faut donc pour ces sites infectieux, analyser les résultats d'antibiogramme avec précaution afin d'exclure a posteriori tous les antibiotiques qui, *in vivo*, n'atteindraient par la bactérie pathogène.

La distribution est aussi à prendre en compte pour les infections dues à des bactéries intracellulaires car tous les antibiotiques ne sont pas capables d'entrer dans les cellules, ni d'atteindre le compartiment intracellulaire où se trouvent les bactéries. Un volume de distribution inférieur à 0.3 L/kg indique que l'antibiotique reste dans le compartiment extracellulaire.

Le passage à travers les membranes ou barrières se fait par gradient de concentrations : plus la différence entre les concentrations de part et d'autre de la barrière est grande, plus le passage est facilité. Il en résulte que le passage d'antibiotiques au travers de la barrière sera plus important après une IV qui permet d'obtenir des concentrations extrêmement élevées juste après l'injection qu'après une autre voie.

> *Elimination*

L'élimination, avec l'absorption et la distribution, conditionne l'allure de la courbe des concentrations plasmatiques de l'animal après l'administration d'une molécule. La prise en compte de cette courbe moyenne dans une espèce peut permettre par une analyse PK/PD de proposer une dose permettant de garantir un succès clinique pour la plupart des individus traités. La connaissance des capacités d'élimination de l'animal traité permet également de proposer une adaptation individualisée des posologies.

Posologie lors d'insuffisance rénale

Pour les molécules éliminées principalement (>80%) par les reins, les animaux ayant une insuffisance rénale avérée doivent recevoir des doses inférieures. Puisque la clairance rénale est souvent proportionnelle au débit de filtration glomérulaire (DFG), il suffit de corriger la dose en fonction du déficit de filtration glomérulaire. Par exemple, si le DFG est divisé par 2 par rapport à un animal sain, la dose doit être divisée par 2. Lorsque la valeur de DFG n'est pas disponible, une estimation de la dose peut être faite à partir de la concentration de créatinine plasmatique (dose estimée = dose « normale/AMM » x (valeur normale de créatinine plasmatique/valeur de créatinine plasmatique du patient)). Pour les insuffisants rénaux, une autre solution qui permet d'éviter l'ajustement de doses est de choisir un principe actif éliminé uniquement par le foie ou par le foie et le rein. Les bêta-lactamines et les aminoglycosides sont principalement éliminés par le rein. Les autres antibiotiques ont des éliminations hépatiques et rénales. En cas d'insuffisance rénale (IR), la solution la plus simple, si possible, est de remplacer les aminoglycosides par d'autres antibiotiques qui ne nécessitent pas de réduction de doses. Pour les bêta-lactamines, beaucoup moins toxiques, le rapport bénéfice (efficacité) vs risque (surdosage) peut être évalué au cas par cas.

Posologie lors d'insuffisance hépatique

Pour les molécules principalement (>80%) éliminés par voie hépatique, l'adaptation de posologie doit être considérée si l'animal est insuffisant cardiaque et/ou hépatique. En effet, l'élimination hépatique des principes actifs dépend de l'apport de principe actif au foie (débit sanguin) et des capacités enzymatiques du foie. Contrairement à l'IR qui peut

Aude Ferran
École Nationale
Vétérinaire Toulouse

être approximativement évaluée par les valeurs de créatinine plasmatique ou de DFG, il est quasiment impossible de quantifier les effets d'une insuffisance hépatique sur l'élimination d'une molécule. En effet, il n'existe aucune relation directe entre la clairance hépatique d'une molécule et les concentrations plasmatiques d'albumine, de bilirubine ou d'enzymes hépatiques. En pratique, il est donc plus facile de changer de principe actif pour en choisir un préférentiellement éliminé par le rein ou éliminé par le rein et le foie.

INTÉRÊT DES CONNAISSANCES PK/PD DANS LA DÉTERMINATION DES SCHÉMAS POSOLOGIQUES

> *Antibiotiques temps-dépendants et concentrations dépendants*

L'effet au cours du temps de concentrations constantes d'antibiotique sur des bactéries est étudié par la réalisation de courbes de bactéricidie. Ces courbes réalisées pour les différentes classes d'antibiotiques ont permis de mettre en évidence deux modes d'action (figure 1).

Pour certains antibiotiques, la vitesse de mort des bactéries augmente quand les concentrations augmentent, ils sont dits « concentration-dépendant ». Pour d'autres antibiotiques, l'augmentation des concentrations ne conduit pas à une augmentation de l'effet. Seule une durée d'exposition plus longue permet d'avoir une mortalité des bactéries plus importante. Ces antibiotiques sont dits « temps-dépendant ».

La connaissance du mode d'action concentration ou temps-dépendant permet de mieux comprendre comment doivent évoluer les concentrations plasmatiques en antibiotique *in vivo* pour obtenir une activité bactéricide optimale et pour sélectionner les indices PK/PD les plus adaptés pour le calcul de doses.

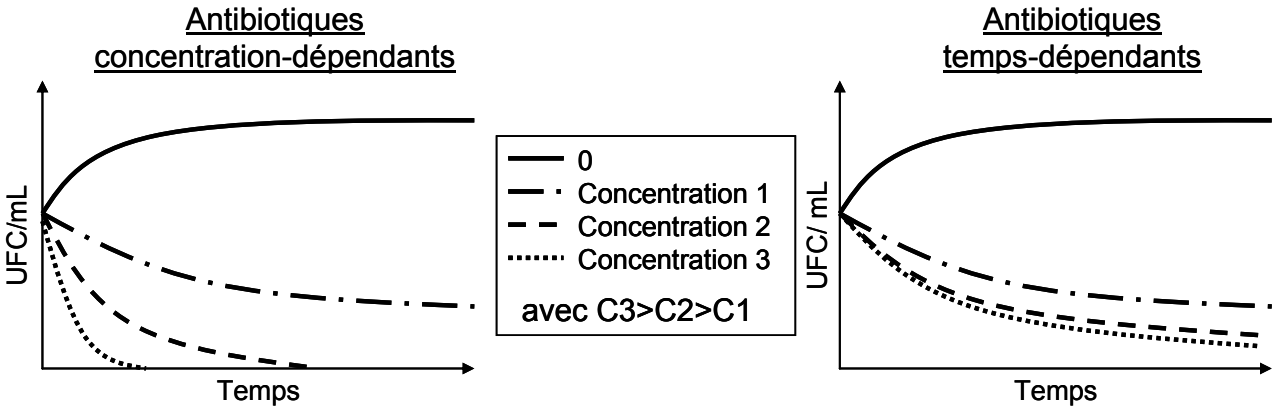


Figure 1 : ***Représentation schématique de courbes de bactéricidie.***
La figure de gauche représente le cas d'un antibiotique concentration-dépendant ; l'activité bactéricide augmente avec la concentration.
La figure dedroite représentele cas d'un antibiotique temps-dépendant ; l'activité bactéricide n'augmente pas avec la concentration mais avec le temps.

Aude Ferran
École Nationale
Vétérinaire Toulouse

> *Indices PK/PD*

Trois paramètres pharmacocinétiques (PK) qui dépendent de l'absorption, de la distribution et de l'élimination sont généralement utilisés pour décrire l'exposition d'un organisme à un antibiotique (figure 2) :

- **$T_{>Concentration}$:** le pourcentage de temps au-dessus d'une concentration,
- **AUC :** l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques,
- **C_{max} :** la concentration plasmatique maximale.

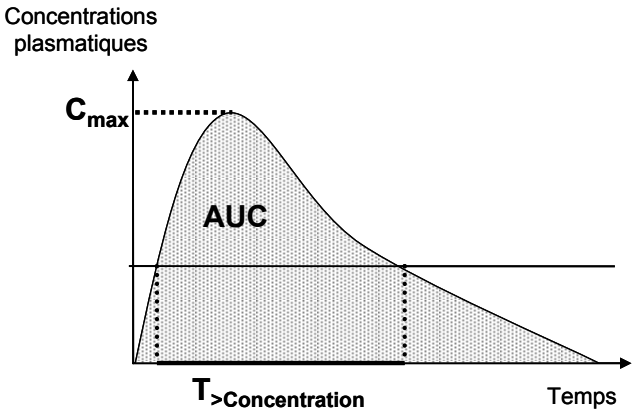


Figure 2 : Représentation schématique des concentrations plasmatiques en antibiotique au cours du temps après une administration extravasculaire. Les paramètres pharmacocinétiques qui décrivent l'exposition sont notés en gras

Les **indices pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD)** utilisés pour prédire l'efficacité des antibiotiques **sont hybrides** ; ils tiennent compte à la fois de la sensibilité et de l'exposition de la souche à l'antibiotique. Les valeurs des paramètres PK utilisées dans le calcul de ces indices sont les valeurs correspondant aux concentrations plasmatiques libres qui sont très souvent représentatives des concentrations tissulaires libres au contact des bactéries.

De manière générale, il faut être vigilant sur les concentrations tissulaires qui peuvent être annoncées dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) ou dans les communications des laboratoires car ces concentrations sont souvent obtenues après broyage d'organes. La présence de fortes concentrations dans l'organe ne signifie pas systématiquement que les bactéries présentes dans l'organe sont exposées à de fortes concentrations d'antibiotique. Par exemple, les macrolides s'accumulent dans les macrophages à des concentrations 100 à 200 fois supérieures au plasma. Lorsque du poumon est broyé, les fortes concentrations retrouvées dans le broyat proviennent de la lyse des macrophages et finalement, les bactéries extracellulaires localisées dans le liquide alvéolaire ne sont jamais exposées à des concentrations aussi élevées.

Puisque la plupart des bactéries pathogènes en médecine vétérinaire ont une localisation extracellulaire et qu'un équilibre qui s'établit entre les concentrations libres dans le plasma et les tissus, les concentrations plasmatiques libres sont celles qui sont utilisées pour calculer les indices PK/PD.

Les indices PK/PD sont obtenus en couplant les trois paramètres PK à la CMI de l'antibiotique :

- **$T_{>CMI}$:** le pourcentage de temps entre 0 et 24 heures à l'équilibre pendant lequel les concentrations plasmatiques sont au-dessus de la CMI. Cet indice est exprimé en pourcents, il ne tient pas compte de l'intensité de l'exposition (concentrations) mais seulement de la durée de l'exposition à une concentration critique qui est la CMI.
- **C_{max}/CMI :** la concentration plasmatique maximale divisée par la CMI. Cet indice est un rapport entre 2 concentrations et n'a pas d'unité. A l'opposé du $T_{>CMI}$, il tient compte de l'intensité de l'exposition mais pas de la durée.
- **AUC/CMI :** l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques entre 0 et 24 heures à l'équilibre divisée par la CMI ce qui correspond à l'*area under curve* (AUC) de 0 à l'infini après l'administration d'une dose unique divisée par la CMI. Cet indice est exprimé en heures et il tient compte de la durée et de l'intensité de l'exposition.

Pour les antibiotiques temps-dépendants, le paramètre d'intérêt est $T_{>CMI}$ alors que les antibiotiques concentration-dépendants, le paramètre d'intérêt est C_{max}/CMI. L'AUC/CMI permet de prendre en compte simultanément les concentrations et le temps.

Aude Ferran
École Nationale
Vétérinaire Toulouse

> Application dans le développement d'un médicament

Tout au long du développement de l'antibiothérapie des infections bactériennes chez l'Homme, des études *in vitro*, sur des modèles animaux (rongeurs principalement), et des études cliniques ont permis de déterminer les valeurs des paramètres PK/PD permettant de garantir une probabilité élevée de guérison chez les individus infectés pour les différentes classes d'antibiotiques. Par exemple, il a été montré qu'une valeur d'AUC/CMI de 34 heures pour les fluoroquinolones* était corrélée à la guérison de patients humains immunocompétents infectés par *Streptococcus pneumoniae*. Ces valeurs peuvent ensuite être prises en compte dans le développement d'un médicament pour calculer les doses journalières à administrer pour garantir que 90% des patients infectés par des bactéries déclarées sensibles à l'antibiotique soient guéris. La dose peut, par exemple, être obtenue à partir de l'équation 1 puis vérifiée lors d'essais précliniques et cliniques.

$$\frac{\text{Dose}}{24h} = \frac{\text{Clairance}}{\text{Biodisponibilité}} \times \frac{\text{CMI}}{\text{fu}} \times \left(\frac{\text{AUC}}{CMI}\right)$$

***Équation 1 :** où la clairance est la clairance corporelle moyenne dans l'espèce d'intérêt, l'AUC / MIC (en h) représente la valeur de l'index PK/PD associée à une guérison clinique, la CMI est la valeur de la CMI_{90} de l'espèce bactérienne ciblée et la fu est la fraction de médicament non lié aux protéines plasmatiques.*

> Application pratique dans la prédiction de succès thérapeutique individuel

Les indices PK/PD peuvent aussi être utilisés pour calculer une dose individuelle adaptée au couple patient-bactérie pathogène.
En connaissant la valeur d'indice PK/PD à atteindre, la clairance de l'antibiotique chez l'animal infecté et la CMI de la bactérie, il est possible par calcul de trouver la dose optimale individualisée à partir de l'équation 1. Par exemple, si la valeur de clairance est connue, une dose adaptée à l'animal insuffisant rénal peut théoriquement être calculée. Cependant, les données nécessaires (notamment la valeur de CMI et la clairance) ne sont souvent pas disponibles. Si la CMI (et non le diamètre d'inhibition) de la bactérie pathogène est connue, une dose adaptée à cette bactérie peut être calculée à partir de la clairance moyenne dans la population. En fonction du résultat, des « systèmes experts », qui sont encore à développer, pourraient ensuite orienter vers différentes options envisageables. Si la dose calculée est inférieure à celle préconisée dans le RCP, la dose du RCP serait recommandée pour l'animal. Si la dose calculée est supérieure à celle RCP, deux options seraient possibles : soit une dose supérieure à celle du RCP serait recommandée (cette option est réservée aux animaux non destinés à la consommation humaine) soit le vétérinaire serait incité à renoncer à cet antibiotique dans le cas d'une dose potentiellement toxique.

> Application pratique pour l'optimisation du schéma posologique

Cas des antibiotiques temps-dépendants

Les bêta-lactamines, macrolides, tétracyclines et TMP-sulfamides ont une action sur les bactéries qui dépend du temps passé par les concentrations plasmatiques au-dessus de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) pour la bactérie pathogène. Par conséquent, pour ces antibiotiques dits temps-dépendants, il convient d'optimiser le temps passé au-dessus de la CMI ($T_{>CMI}$). Pour les bêta-lactamines, le $T_{>CMI}$ doit être d'au moins 50% (bactéries à Gram positif) et préférablement de 80% (bactéries à Gram négatif) de l'intervalle entre deux administrations pour obtenir un effet optimal en termes de guérison microbiologique. Pour certains antibiotiques (amoxicilline, céfalexine,...) à courte durée de demi-vie (quelques heures), il est alors nécessaire de fractionner les doses en plusieurs administrations journalières. Ces antibiotiques temps-dépendants doivent donc souvent être administrés au moins deux fois par jour (excepté pour ceux à très long temps de demi-vie (céfovécine*) ou les formulations longue action). En soins intensifs, la modalité d'administration idéale pour un antibiotique temps-dépendant est la perfusion qui permet de maintenir des concentrations plasmatiques efficaces (au-dessus de la CMI) et constantes.

Aude Ferran
École Nationale
Vétérinaire Toulouse

Cas des antibiotiques concentration-dépendants

Les fluoroquinolones*, les aminoglycosides et le métronidazole ont une action sur les bactéries qui est concentration-dépendante. L'objectif est donc d'obtenir la concentration la plus élevée possible sans pour autant avoir besoin de couvrir tout l'intervalle de dose. Il faut une valeur de C_{max}/CMI élevée pour obtenir une guérison. Un rapport de 8 à 10 a été décrit comme prédictif de l'efficacité des aminoglycosides et des fluoroquinolones*. Pour la plupart de ces antibiotiques, la fréquence d'administration d'une seule fois par jour est suffisante pour obtenir une efficacité antibactérienne. La perfusion est dans ce cas à déconseiller car elle maintiendrait des concentrations moyennes au cours du temps sans jamais conduire à des concentrations élevées. La meilleure solution est le bolus IV qui permet d'avoir des concentrations très élevées juste après l'administration.

Durée de traitement

Les études PK/PD ne permettent malheureusement pas d'identifier des durées de traitement optimales. Seuls des essais randomisés coûteux permettraient de comparer deux durées de traitement sur la base des effets cliniques et des résistances sélectionnées au niveau de la flore commensale qui est un enjeu majeur en médecine vétérinaire.

Traiter longtemps augmente systématiquement le risque de sélection de résistances sur les flores commensales car la durée pendant laquelle l'antibiotique exerce son pouvoir de sélection de résistance est plus longue. Il faut donc privilégier une réduction de la durée des traitements au strict nécessaire.

RETOUR AU SOMMAIRE

Eric Vandaele
LegiVeille Auzalide santé animale

ENCADREMENT RÉGLEMENTAIRE DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE HISTORIQUE ET SITUATION ACTUELLE

HISTORIQUE

Les résistances étant pour l'essentiel sélectionnées par l'usage des antibiotiques, cette problématique de l'antibiorésistance est presque aussi ancienne que le développement de l'usage des antibiotiques depuis les années 1960, 1970…

Mais, c'est à partir de la fin du XXème siècle — le premier suivi des ventes des antibiotiques vétérinaires par l'Afssa (devenue Anses) date de 1999 — et surtout au XXIème siècle que l'enjeu de santé publique, d'abord pour la santé humaine, puis pour la santé animale, s'impose.

En France, les premières propositions sur un encadrement réglementaire de l'antibiothérapie datent du premier plan EcoAntibio 2012-2017 avec un objectif affiché d'une réduction de 25 % des usages d'antibiotiques.
Cet objectif a été annoncé le 14 mars 2011 par le ministre de l'agriculture, Bruno Lemaire, et repris par son successeur, Stéphane Le Foll, sur les cinq années suivantes.

> Le plan EcoAntibio 2012-2016, la loi d'avenir de 2014 et ses décrets de 2016

Le plan EcoAntibio1 (2012-2016) repose sur deux piliers :

- d'une part, des mesures incitatives, pour inciter aux bonnes pratiques, encourager la recherche et le développement des alternatives ;
- d'autre part, des mesures réglementaires et donc contraignantes.

Face à la menace d'un découplage, avec une interdiction qui aurait été faite aux vétérinaires de délivrer au détail les antibiotiques, de nombreuses mesures ont été prises, pour l'essentiel, les articles 48 et 49 de la loi d'avenir du 13 octobre 2014 (loi 2014-1170, JO 14/10/2021) et dans ses textes d'application qui, le plus souvent ont été publiés, environ 18 mois plus tard, principalement en 2016.

Ces mesures sont résumées dans le tableau ci-dessous.

RETOUR AU SOMMAIRE

Eric Vandaele
LegiVeille Auzalide santé animale

Principales mesures sur les antibiotiques du plan EcoAntibio1 reprises par la loi d'avenir du 13 octobre 2014.

Mesures prévues par les articles 48 et 49 de la loi d'avenir du 13 octobre 2014	Délais et textes d'application	Sanctions maximales*
Mesures ciblées sur les antibiotiques		
Interdiction des remises et des contrats commerciaux sur les antibiotiques à l'achat ou à la revente par les ayants droit ou les centrales.	Application immédiate (15 octobre 2014) pour les nouveaux contrats. Application différée au 1er janvier 2015 pour les pratiques et contrats existants.	Amende administrative de 15 000 € à 75 000 € (le double si récidive).
Retrait des antibiotiques de la liste positive des médicaments accessibles aux groupements agréés.	Application immédiate.	2 ans de prison et 150 000 euros d'amende.
Déclaration des ventes d'antibiotiques par les ayants droit et les industriels.	Le décret d'application 2016-1788 du 19 décembre 2016 précise le contenu, la forme et la fréquence de ces déclarations	Amende administrative de 25 000 € maximum (le double si récidive). Le dispositif n'est pas encore en place pour les ayants droit.
Bonnes pratiques opposables d'antibiothérapie.	Arrêté du 22 juillet 2015	Pas de sanction spécifique prévue.
Mesures ciblées sur les antibiotiques critiques		
Réduction de 25 % des céphalosporines de dernières générations (C3/C4G) et des fluoroquinolones sur trois ans (2014, 2015 et 2016).	Immédiate (sans obligation opposable de réduction pour un industriel, un prescripteur, un ayant droit ou un détenteur d'animaux).	Objectif dépassé : Réduction Fluoroquinolones ≥ 80 %, C3G/C4G ≥ 90 % Tous antibiotiques ≥ 45 % (Données Anses).
Antibiotiques critiques : mesures de restriction de prescription-délivrance à préciser par décret.	Le décret 2016-317 du 16 mars 2016 fixe les mesures de restriction. L'arrêté du 18 mars 2016 liste les antibiotiques critiques visés.	2 ans de prison et 150 000 € d'amende.
Mesures générales sur la pharmacie vétérinaire (antibiotiques inclus)		
Dispositif anti-cadeaux : interdiction de tout avantage en nature ou en espèces, sous quelque forme que ce soit, d'une façon directe ou indirecte (sauf dérogation pour la recherche, l'évaluation et les réunions professionnelles)	Le décret 2016-1795 du 20 décembre 2016 fixe le champ d'application de l'interdiction, les modalités d'application pour l'examen par les ordres des vétérinaires ou des pharmaciens des conventions dérogatoires permises (recherche, évaluation scientifique, invitations d'un niveau raisonnable à des réunions professionnelles...). Les avantages commerciaux (remises) sont exclus du champ d'application par décret.	Amende de 4 500 € pour la personne recevant ou sollicitant l'avantage interdit (± interdiction d'exercice pendant 10 ans maximum), 37 500 € pour l'industriel.
Transparence des conventions conclues entre les laboratoires et les ayants droit, les écoles, les organisations et associations de vétérinaires, les étudiants.		Amende de 45 000 € pour les industriels
Méconnaissance des règles de prescription-délivrance. Contournement de ces règles par les éleveurs	Application immédiate au 15 octobre 2014 (sanctions alourdies) Auparavant, les éleveurs n'étaient pas considérés comme d'éventuels complices mais comme des victimes des ayants droit peu respectueux de la loi.	2 ans de prison et 150 000 € d'amende
Mesure anti-compérage. Interdiction de former une entente entre ayants droit [compérage, GIE ?] en vue d'obtenir des avantages de quelque nature que ce soit, au détriment du détenteur des animaux ou de tiers.		
Non-respect des règles d'acquisition, d'importation, de détention ou de vente des médicaments sur prescription.	Application immédiate au 15 octobre 2014 (sanctions alourdies)	5 ans de prison et 375 000 € d'amende, voire 7 ans de prison et 750 000 €*
Compétences et formation des délégués des laboratoires	Décret d'application 2016-624 du 18 mai 2016.	Amende de 3 750 €

Le plan EcoAntibio2 (2017-2021) n'a pas proposé de mesures réglementaires supplémentaires, mais repose davantage sur des mesures incitatives. Le plan EcoAntibio3 (2022-2027) n'est pas encore connu à ce jour.

Eric Vandaele
LegiVeille Auzalide santé animale

> Le règlement européen 2019/6 « médicament vétérinaire »

Entre 2014 et 2018, les autorités françaises ont été mobilisées par la préparation du règlement européen 2019/6 « médicament vétérinaire » du 11 décembre 2018 *(JOUE 7/1/19)*.

Applicable directement depuis le 28 janvier 2022, ce règlement prend des mesures supplémentaires à celles qui avaient déjà été prises par la loi d'avenir. Ces mesures sont les suivantes :

- **antimicrobiens.** La quasi-totalité des dispositions de ce règlement destinées à restreindre le recours aux antibiotiques vise, en fait les antimicrobiens ce qui inclut aussi anticoccidiens, les antiprotozoaires (piroplasmicides…), les antifongiques et les antiviraux ;
- **validité** de l'ordonnance de 5 jours. Les ordonnances prescrivant des antimicrobiens ne sont valables que pendant 5 jours. Ce délai de 5 jours correspond au délai maximal **pour que les médicaments prescrits sur cette ordonnance soient délivrés** au propriétaire ou au détenteur des animaux ;
- **prévention interdite.** La prévention par un antimicrobien est interdite sauf dans « des cas exceptionnels » pour un seul animal (antibiotique) ou un nombre restreint d'animaux (autre antimicrobien). Pour un traitement curatif (ou en métaphylaxie), le diagnostic préalable des animaux malades est donc nécessaire [art. 105 et 107] ;
- **liste d'antimicrobiens interdits.** La Commission européenne publie une liste d'antimicrobiens interdits chez les animaux et réservés à l'usage humain [art. 37] et d'antimicrobiens interdits (ou restreints) dans le cadre de la cascade dite du « hors AMM » [art. 107] ;
- **suivi des usages en 2029.** Le suivi des usages des antimicrobiens est prévu à l'échelle des élevages en priorité pour les productions animales. Les usages des antimicrobiens chez les animaux de compagnie devront être en place au plus tard en 2029 [art. 57]. En France, l'Ordre des vétérinaires coordonne le projet Calypso qui a cet objectif de collecte des usages à partir des prescriptions des vétérinaires.

ÉTAT DES LIEUX DES MESURES RÉGLEMENTAIRES SPÉCIFIQUES AUX ANTIBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES ANIMAUX DE COMPAGNIE

Cet état des lieux détaille les mesures réglementaires applicables aux antibiotiques depuis la loi d'avenir du 13 octobre 2014 jusqu'à la date de rédaction de ce texte (avril 2022). Ces mesures sont présentées par ordre chronologique d'apparition dans la réglementation en vigueur.

> Interdiction des remises sur les antibiotiques

Articles L. 5141-14-2 et L. 5141-14-4 du code de la santé publique

À l'occasion de la vente des médicaments contenant des antibiotiques, les remises, rabais, ristournes ou la remise d'unités gratuites en raison d'engagements pris sur les volumes et toutes pratiques équivalentes sont interdites.

Toute pratique commerciale visant à contourner, directement ou indirectement, cette interdiction par l'attribution de remises, rabais ou ristournes sur une autre gamme de produits qui serait liée à l'achat d'antibiotiques est prohibée. Les contrats de coopération commerciale sur les antibiotiques sont aussi interdits.

Il est aussi interdit de pratiquer des prix différents par catégorie de clients, notamment dans les conditions générales et particulières de vente.

Les contrevenants à ces interdictions sont passibles d'une amende administrative de 15 000 € pour une personne physique (le vétérinaire par exemple) et de 75 000 € pour une personne morale, le double en cas de récidive (en sus d'éventuelles sanctions pénales).

Cette interdiction s'applique aussi bien pour les achats des vétérinaires d'antibiotiques auprès des distributeurs en gros ou des laboratoires, que pour les ventes au détail par les vétérinaires ou les pharmaciens auprès de leurs clients, qu'il s'agisse d'un particulier ou d'un élevage.

Eric Vandaele
LegiVeille Auzalide santé animale

Cette mesure ne fixe pas un prix unique des médicaments antibiotiques pour tous les distributeurs. Les distributeurs en gros ou les ayants droit sont libres de fixer leur marge. Mais, une fois le prix fixé par le vendeur, il ne peut plus être modifié en fonction du volume acheté ou d'un contrat commercial.

Cette interdiction d'obtenir ou d'accorder des remises n'est toutefois pas incompatible avec la pratique d'un escompte d'un niveau habituel pour paiement anticipé.

> *Bonnes pratiques opposables d'antibiothérapie*

Article L. 5141-14-3 du code de la santé publique.

Arrêté du 22 juillet 2015 relatif aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments contenant une ou plusieurs substances antibiotiques en médecine vétérinaire (JO 10/9/15).

Article 105 à 107 du règlement 2019/6 (JOUE 7/1/19).

Le Journal officiel du 10 septembre 2015 a publié un arrêté du 22 juillet 2015 qui fixe les bonnes pratiques d'antibiothérapie qui s'appliquent surtout aux vétérinaires *« au centre du dispositif »*, notamment pour la prescription et la place de l'antibiogramme (*« aussi souvent que possible »*).

Ce texte comprend de nombreuses et « *fortes recommandations* » mais peu de nouvelles obligations. La loi n'a d'ailleurs pas prévu de sanctions pénales en cas d'infraction à cet arrêté. Mais, pour les vétérinaires, son non-respect peut toujours faire l'objet de poursuites disciplinaires. Ces bonnes pratiques sont donc opposables aux vétérinaires.

Les principales « *recommandations* » introduites par cet arrêté sont les suivantes. Certaines d'entre elles sont devenues, depuis le 28 janvier 2022, des obligations prévues dans les articles 105 à 107 du règlement 2019/6.

Sur la prescription des antibiotiques par le vétérinaire :

- **la règle, c'est le curatif.** *« Les antibiotiques sont principalement destinés à un usage curatif »* ;

- **la métaphylaxie** est définie comme le traitement d'un groupe d'animaux (une portée par exemple), dans lequel un diagnostic clinique a été établi au préalable sur des malades. La métaphylaxie a pour but d'enrayer la propagation d'une maladie grave chez des animaux en contact étroit avec des animaux malades si le risque de propagation est élevé. La métaphylaxie nécessite un examen des malades par le vétérinaire, une analyse du rapport bénéfice/risque et la connaissance des antécédents de cet élevage (art. 105 et 107 du règlement 2019/6) ;

- **antibioprévention** *« quasi interdite »*. L'antibioprévention *« est limitée aux (seules) situations où il n'existe pas d'autres moyens de contrôle des maladies* [et donc] *ne peut en aucun cas se substituer à une indispensable maîtrise sanitaire »*. Cette prévention est désormais davantage restreinte par l'article 107 du règlement 2019/6. Elle est limitée à des cas exceptionnels sur un seul animal lorsque le risque d'infection est élevé et qu'aucune autre solution n'est appropriée. L'Agence européenne du médicament a analysé les indications préventives des antibiotiques dans ces circonstances exceptionnelles. Elle conclut que, pour les animaux de compagnie, l'antibioprophylaxie chirurgicale périopératoire (injectable) peut être une indication préventive de certains antibiotiques. En revanche, l'antibioprophylaxie chirurgicale postopératoire n'est pas justifié selon cette analyse *(EMA 28 janvier 2022. Prophylactic use of antimicrobials in animals in the context of Article 107(3) of Regulation (EU) 2019/6. Voir ce lien) ;*

- **un usage immédiat = pas de prescription** *« à l'avance »*. Les antibiotiques ne se prescrivent pas à l'avance mais que pour *« un usage immédiat »*. Les détenteurs d'animaux ne devraient donc pas en avoir en stock dans leur pharmacie. Ce point est repris dans l'article 105 (§10) du règlement 2019/6 qui limite la durée de validité d'une ordonnance d'antimicrobien à 5 jours. Cela signifie donc qu'il n'est pas possible de prévoir plus de 5 jours à l'avance la nécessité de recourir à un antibiotique ;

- **antibiotiques suite à examen clinique.** Chez les animaux de compagnie, la prescription d'un antibiotique fait suite à d'abord à un examen clinique, puis à un diagnostic qui s'appuie sur cet examen clinique, les commémoratifs et d'éventuels examens complémentaires ;

Eric Vandaele
LegiVeille Auzalide santé animale

• **antibiogrammes.** « *Les examens bactériologiques et les antibiogrammes sont réalisés aussi souvent que possible, le plus précocement possible, dans la mesure du possible sur un animal non traité et dans des laboratoires d'analyses vétérinaires* » [et non de médecine humaine] ;

• **antibiothérapie d'urgence.** « *Dans les situations d'urgence ou lorsque le prélèvement n'est pas réalisable, l'antibiothérapie peut être prescrite, éventuellement dans l'attente des résultats* » ;

• **désescalade.** L'antibiothérapie d'urgence est réajustée à la réception des résultats (pour une éventuelle « *désescalade* » en prescrivant à la réception un antibiotique à spectre plus étroit ou de première intention s'il est approprié) ;

• **critères de choix.** L'antibiogramme n'est qu'un des dix critères de choix d'un antibiotique après, comme premier critère, « *l'expérience et les connaissances du vétérinaire* ». Les autres critères sont :

- **l'antibiogramme** (ou, à défaut, les précédents résultats d'antibiogramme de l'animal ou de l'élevage, ou, *a minima*, les résultats des plans nationaux [Résapath] ou d'autres publications),
- **l'indication** « *validée* » pour l'antibiotique dont son résumé officiel des caractéristiques du produit (RCP),
- **le spectre** antimicrobien en privilégiant un spectre étroit,
- **les données dites de PK/PD** (pharmacocinétique, pharmacodynamie) notamment les CMI en lien avec les schémas posologiques en tenant compte des antibiotiques dits temps-dépendants ou dose-dépendants,
- **la tolérance** et les effets secondaires,
- **l'efficacité** attendue,
- **le mode d'emploi** et l'observance attendue (les critères de praticité lorsqu'ils garantissent une meilleure observance),
- et, dernier critère de cette liste, , ***« la capacité de l'antibiotique à sélectionner des résistances ou en faciliter la diffusion »***.

• **antibiogramme** en 2nde intention. En cas d'échec ou de rechute, des analyses microbiologiques sont très fortement recommandées avant de prescrire un traitement de 2nde intention ;

• **associations à éviter.** « *Les associations d'antibiotiques ne sont pas recommandées, sauf absolue nécessité* » ;

• **antibiotiques critiques.** « *Le recours aux antibiotiques critiques se fait dans le respect de la réglementation en vigueur* » (voir le paragraphe ci-dessous) ;

• **RCP et « hors RCP » (cascade).** Le vétérinaire privilégie un usage conforme au « RCP » (résumé des caractéristiques du produit) pour les espèces, les indications, les schémas posologiques. S'il est amené à s'en écarter, cela devrait être justifié ;

• **fiches AFVAC et EBM.** Le vétérinaire s'appuie sur les fiches de recommandations par espèce et par maladie rédigées par les organisations professionnelles, l'AFVAC pour les animaux de compagnie, ainsi que sur l'EBM (la médecine par les preuves).

Sur le stockage et la délivrance (vétérinaires et pharmaciens) :

• **délivrance immédiate.** La délivrance a lieu immédiatement (« *le plus près possible* ») après la rédaction de l'ordonnance, au plus tard désormais dans les 5 jours (art. 105 (§10) du règlement 2019/6) ;

• **stocks.** « *Les vétérinaires disposent d'un stock nécessaire et suffisant* ». Pour les pharmaciens, la substitution est interdite. « *En cas d'indisponibilité, le pharmacien se rapproche du vétérinaire* » ;

• **renouvellement interdit.** « *Le renouvellement* [de la délivrance] *d'une ordonnance d'un antibiotique est une pratique à éviter* ». Avec le règlement 2019/6, cette pratique du renouvellement d'un même traitement devient interdite pour tous les médicaments nécessitant une ordonnance (art. 105 §6) ;

• **enceintes réfrigérées avec alarme.** Les ayants droit sont équipés en « *enceintes réfrigérées équipées d'un système de surveillance des températures et d'une alarme* ». La grande majorité des antibiotiques ne sont pas des produits thermosensibles, à l'exception toutefois des préparations injectables à base de benzylpénicilline (ou pénicilline G) ;

• **enregistrement informatique.** L'arrêté demande de privilégier un enregistrement informatique des délivrances avec « *des mentions utiles* » pour faciliter l'envoi, à l'avenir, des déclarations des ventes d'antibiotiques.

Eric Vandaele
LegiVeille Auzalide santé animale

Bonnes pratiques pour les propriétaires d'animaux de compagnie :

- **reliquats :** selon l'arrêté du 22 juillet 2015, l'utilisation des reliquats d'antibiotiques (même non périmés) est *« rigoureusement interdite »* pour les propriétaires d'animaux de compagnie qui devraient donc jeter ces reliquats et non les stocker ;
- **pharmacovigilance :** le texte encourage les propriétaires à déclarer directement leurs cas de pharmacovigilance sur le site de l'Anses-ANMV (ou à travers un vétérinaire).

> *Restriction du recours aux antibiotiques critiques*

Décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique (JO 18/3/2016).

Arrêté du 18 mars 2016 fixant la liste des substances antibiotiques d'importance critique prévue à l'article L. 5144-1-1 du code de la santé publique et fixant la liste des méthodes de réalisation du test de détermination de la sensibilité des souches bactériennes prévue à l'article R. 5141-117-2 (JO 25/3/16).

Note de service DGAL/SDSPA/2020-426 du 06-07-2020. Contrôle des conditions de réalisation des antibiogrammes effectués dans le cadre de la prescription d'antibiotiques d'importance critique.

Depuis le 1er avril 2016, un dispositif de prescription des antibiotiques critiques (C3G-C4G, fluoroquinolones) est applicable.

Liste des antibiotiques critiques avec AMM vétérinaire (arrêté du 18 mars 2016)

L'arrêté liste les antibiotiques dont l'usage chez l'animal est considéré comme critique selon le droit français.

Cette liste d'antibiotique critique pour l'usage vétérinaire ne correspond :

- ni à la liste des antibiotiques (humains) critiques pour l'OMS (l'organisation mondiale de la santé), ni à celle de l'Agence française du médicament humain (ANSM) ;
- ni à d'autres listes nationales dans d'autres pays d'Europe ;
- ni à d'autres listes européennes ou internationales.

Cet arrêté classe comme « critiques » les médicaments avec une AMM vétérinaire des deux familles suivantes :

1. les céphalosporines de troisième et quatrième générations, en particulier la céfovécine chez les animaux de compagnie ainsi que le ceftiofur, la cefquinome, la céfopérazone ;
2. les fluoroquinolones en « -oxacine », la marbofloxacine, l'enrofloxacine, l'orbifloxacine, la pradofloxacine, la danofloxacine. Ni la fluméquine, ni l'acide oxolinique ne sont classés dans les quinolones « critiques ».

La prescription de médicaments humains à base de C3G/C4G ou de fluoroquinolones est interdite même dans le cadre de la cascade. Par dérogation à cette règle, pour les animaux de compagnie, pour le seul traitement des infections oculaires, le décret et l'arrêté rendent possible un recours aux trois fluoroquinolones humaines « ophtalmiques », la ciprofloxacine, la norfloxacine et l'ofloxacine (art. R. 5141-117-3).

En France, la colistine ne figure pas dans la liste des antibiotiques critiques, contrairement à la plupart des autres classifications des antibiotiques vétérinaires critiques établies dans d'autres pays ou par des organisations européennes ou internationales.

Prescription des antibiotiques critiques et antibiogramme (art. R. 5141-117-3. I).

La prescription des antibiotiques critiques n'est possible qu'aux conditions suivantes :

- un examen clinique préalable est réalisé par le vétérinaire prescripteur avec une analyse du contexte épidémiologique ;
- une analyse microbiologique avec un antibiogramme (sensible à l'antibiotique critique) est réalisée sur un échantillon prélevé avant prescription par ce même vétérinaire, *« ou sous sa responsabilité »*, sur un ou plusieurs animaux vivants ou morts, *« sous réserve que la localisation, le type d'infection et l'état général de l'animal permettent ce prélèvement »*. En d'autres termes, *« à l'impos-*

Eric Vandaele
LegiVeille Auzalide santé animale

sible, nul n'est tenu ». Si le prélèvement n'est techniquement pas réalisable, il n'est toutefois par interdit de prescrire un antibiotique, si cela apparaît justifié ;

- pour les antibiogrammes, il est exigé le respect des normes de qualité : les normes Afnor NF U47-106 ou NF U47-107. En pratique, le recours à des laboratoires d'analyses vétérinaires est donc quasi exigé. Les laboratoires d'analyses adhérant au réseau Resapath coordonné par l'Anses sont considérés comme respectant ces normes de qualité ;
- le vétérinaire ne peut prescrire un antibiotique critique « *qu'en l'absence de médicament non critique suffisamment efficace ou adapté pour traiter la maladie diagnostiquée* » (art. R. 5141-117-1. II) ;
- la prescription d'un antibiotique critique est interdite en prévention (c'est-à-dire sur un animal sans signe clinique ou subclinique, qu'il soit infecté ou pas) ;
- le respect des rubriques « *contre-indications* » et « *précautions d'emploi* » du RCP (résumé des caractéristiques du produit) est obligatoire ;
- la durée de prescription d'un antibiotique critique est limitée à un mois (avec un renouvellement interdit). Pour des durées de traitement supérieures à un mois, il convient de réexaminer l'animal (maladie) et de rédiger une nouvelle ordonnance, éventuellement sur la base de la même analyse bactériologique.

Analyse de moins de trois mois (art. R. 5141-117-2. III).

Le prélèvement et l'antibiogramme ne sont pas exigés « *si le vétérinaire prescripteur a connaissance de résultats d'analyses datant de moins de trois mois pour le même animal ou des animaux au même stade physiologique (dans le même élevage) et pour la même affection* ».

Désescalade en cas d'urgence (art. R. 5141-117-2. IV).

En cas d'urgence (« *un risque aigu d'infection* »), le vétérinaire peut prescrire un antibiotique critique « *avant de prendre connaissance des résultats de l'antibiogramme* » s'il suspecte que les antibiotiques non critiques « *ne seront pas suffisamment efficaces* ».

« *Dans un délai de quatre jours, le vétérinaire adapte le traitement en fonction des résultats de l'antibiogramme et de l'évolution du contexte clinique et épidémiologique* ». C'est la désescalade si le résultat de l'antibiogramme conduit le vétérinaire à prescrire une molécule non critique à spectre étroit après la prescription en urgence d'une molécule critique à spectre large.

Archivage : 5 ans (art. R. 5141-117-1. II).

Le vétérinaire prescripteur conserve les résultats de l'examen clinique et des analyses de laboratoire (antibiogrammes…) pendant au moins cinq ans. Il n'est pas exigé que les détenteurs des animaux conservent une copie de ces comptes rendus.

Sanctions pénales (art. L. 5442-10)

La loi d'avenir d'octobre 2014 a prévu que le non-respect de ce décret est puni jusqu'à 2 ans de prison et 150 000 euros d'amende.

> *Antibiotiques interdits d'usage vétérinaire*

Décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique (JO 18/3/2016).

Arrêté du 18 mars 2016 fixant la liste des substances antibiotiques d'importance critique prévue à l'article L. 5144-1-1 du code de la santé publique et fixant la liste des méthodes de réalisation du test de détermination de la sensibilité des souches bactériennes prévue à l'article R. 5141-117-2 (JO 25/3/16).

Article 37 du règlement 2019/6 (JOUE 7/1/19).

Le dispositif français sur les antibiotiques critiques liste déjà une cinquantaine d'antibiotiques humains de dernier recours dont l'usage est interdit chez l'animal, même dans le cadre de la cascade chez les animaux de compagnie.

L'article 37 du nouveau règlement médicament vétérinaire 2019/6 prévoit aussi que la Commission européenne publie une liste d'antimicrobiens (antibiotiques, antiviraux, antifongiques, antiprotozoaires) interdits de tout usage vétérinaire.

Eric Vandaele LegiVeille
Auzalide santé animale

L'agence européenne du médicament a édité, en juillet 2022, une liste d'antibiotiques (et d'autres antimicrobiens) réservés à la médecine humaine (https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32022R1255). Cela revient donc à les interdire de tout usage vétérinaire, même dans le cadre de la cascade. Ce règlement est applicable à partir du 9 février 2023.

Dans ce document, **aucun médicament avec AMM vétérinaire n'est visé par cette interdiction**. Dix-huit antiviraux « humains » sont également interdits. En revanche, aucun antifongique, aucun antiprotozoaire (à l'exception du nitazoxanide), aucun anticoccidien n'est interdit.

Ces interdictions devraient probablement n'avoir aucun impact sur les pratiques vétérinaires et la santé animale, y compris dans le cadre de la cascade chez les animaux de compagnie. À quelques rares exceptions près, la liste proposée par l'EMA, reproduite dans le tableau ci-dessous, **est plus restreinte que celle des antibiotiques (humains) déjà interdits en France depuis l'arrêté « antibiotiques critiques » du 18 mars 2016** et que la liste des antibiotiques classés par l'EMA comme « *à éviter chez les animaux* » (catégorie A) dans son précédent avis de décembre 2019.

Eric Vandaele LegiVeille
Auzalide santé animale

Comparaison entre les différentes listes d'antibiotiques interdits chez l'animal en France (depuis 2016), la catégorisation de l'Agence européenne du médicament (EMA) et le projet de liste d'antibiotiques interdits chez l'animal dans l'UE.

Antibiotiques	**Règlement UE 2022/1255 applicable 9/02/2023 (1) Antibiotiques interdits d'usage vétérinaire**	**Catégorisation EMA (2019)** Révision 1	**France 2016** (Arrêté antibiotiques critiques du 18 mars 2016)
Pénicillines anti-pseudomonas : carboxypénicillines (tircacilline) et uréidopénicillines (pipéracilline)	Interdit	Cat. A. À éviter	Interdits
Amdinopénicillines, pénèmes, carbapénèmes, monobactames	Interdit	Cat. A. À éviter	Interdits
Céphalosporines récentes (ceftaroline, ceftobiprole, cefidirocol) et céphalosporines avec inhibiteur de bêtalactamase	Interdit	Cat. A. À éviter	Interdits
Aminoside particulier : plazomycine	Interdit	Cat. C. Précautions	
Glycylcyclines (tigécycline)	Interdit	Cat. A. À éviter	Interdits
Tétracyclines récentes : eravacycline, omadacycline	Interdit	Cat. D. Prudent	
Macrocyles : fidaxomicine	Interdit	Cat. A. À éviter	
Kétolides, tiléthromycine, soluthromycine	Pas interdit	Cat. A. À éviter	
Streptogramines, virginiamycine, pristinamycine…	Pas interdit	Cat. A. À éviter	
Sulfones, dapsone	Pas interdit	Cat. A. À éviter	Interdits
Rifamycines (rifampicine, rifabutine…) sauf rifaximine	Pas interdit	Cat. A. À éviter	Rifampicine et rifabutine interdits
Lipopeptides : daptomycine	Interdit	Cat. A. À éviter	Interdits
Oxazolidinones : linezolide, tedizolide…	Interdit	Cat. A. À éviter	Interdits
Riminofénazines : clofazimine	Pas interdit	Cat. A. À éviter	Interdits
Glycopeptides, avoparcine, vancomycine, teicoplanine, télavancine, dalbavancine…	Interdit	Cat. A. À éviter	Interdits
Ac phosphonique : fosfomycine	Interdit	Cat. A. À éviter	Interdits
Antituberculeux : capréomycine, isoniazide, éthionamide, pyrazinamide, éthambutol…	Pas interdit	Cat. A. À éviter	Interdits pour la plupart
Acide pseudomonique : mupirocine	Pas interdit	Cat. A. À éviter	

(1) adresse du doc officiel : https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32022R1255

Eric Vandaele LegiVeille
Auzalide santé animale

> *Suivi des usages des antibiotiques vétérinaires*

Articles L. 5141-14-1 et R. 5141-150 du code de la santé publique.
Article 57 du règlement 2019/6.
Règlement délégué (UE) 2021/578 de la Commission du 29 janvier 2021 complétant le règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences relatives à la collecte de données sur le volume des ventes de médicaments antimicrobiens et sur l'utilisation de ceux-ci chez l'animal (JOUE 9/4/21).
Ordonnance n° 2022-414 du 23 mars 2022 portant adaptation des dispositions du code de la santé publique et du code rural et de la pêche maritime au droit de l'Union européenne dans le domaine des médicaments vétérinaires et aliments médicamenteux (JO 24/3/22).

La loi d'avenir du 13 octobre 2014 a introduit, pour les ayants droit, une obligation de déclaration de cession des médicaments antibiotiques destinés aux animaux (article L. 5141-14-1), y compris lorsqu'il s'agit d'un antibiotique humain prescrit à un animal dans le cadre de la cascade.

Le décret n° 2016-1788 du 19 décembre 2016 a précisé les modalités d'application de ce nouveau dispositif. Les déclarations sont à réaliser par voie électronique sur un rythme mensuel pour les vétérinaires et les pharmaciens (avant la fin du mois suivant la cession) avec une date d'application qui était prévue pour le 1er avril 2027.

Les formulaires de télédéclaration seront fixés d'un arrêté publié au Journal.

Si les déclarations de ventes par les industriels sont effectives de longue date, la déclaration des ventes des antibiotiques par les ayants droit n'a jamais été mise en place. Car, les autorités se sont toujours montrées attentives à la demande des vétérinaires pour que les connexions avec les logiciels vétérinaires puissent faciliter les télédéclarations électroniques sans que cela constitue au quotidien une surcharge de travail administrative supplémentaire.

Les obligations prévues par le code de la santé publique, et à ce jour **non mises en œuvre,** sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Déclaration mensuelle des vétérinaires et des pharmaciens pour les cessions d'antibiotiques (art. R. 5141-150 et 151).

Qui déclare ?	Que déclarer ?	Comment déclarer ?
Le vétérinaire comme ayant droit. Les responsables pharmacie des écoles vétérinaires.	Pour chaque cession (ou usage professionnel), 1. Le n° ordinal du vétérinaire prescripteur (sauf dans les écoles vétérinaires), 2. La date de cession, 3. L'identité de l'élevage en productions animales (et sans doute chez les équidés), 4. La catégorie et sous-catégorie des animaux destinataires, 5. La quantité d'animaux traités, 6. Le nom, la présentation et la quantité de chaque antibiotique, 7. La posologie et la durée du traitement	Télédéclaration électronique **mensuelle** (avant la fin du mois suivant). Exemple : déclaration avant le 31 mai pour les cessions d'avril. Le formulaire sera fixé par arrêté, avec sans doute une ligne pour chaque cession (ou usage professionnel).
Le pharmacien d'officine	Idem ci-dessus + • L'identité de la pharmacie d'officine.	

Eric Vandaele LegiVeille
Auzalide santé animale

Cette collecte des données de ventes et des usages des antibiotiques est devenue une obligation européenne inscrite à l'article 57 du règlement 2019/6. Elle s'est aussi étendue aux autres antimicrobiens pour les États membres volontaires pour cette extension, selon le règlement 2021/578.

La collecte est réalisée par les autorités nationales. Puis les données sont centralisées au niveau de l'Agence européenne du médicament (EMA) dans les délais suivants :

- **avant le 30 juin 2024,** pour les bovins (y compris les veaux ≤ un an), les porcs, les volailles (poulets de chair, poules pondeuses, poules reproductrices et dindes) ;
- **avant le 30 juin 2027,** pour les chevaux (exclus ou non de la consommation humaine) et toutes les autres espèces de production animale : ovins, caprins, poissons, canards, oies, lapins de chair (lapins de compagnie exclus) ;
- **avant le 30 juin 2030,** pour les autres animaux, notamment les animaux de compagnie et ceux à fourrure (visons, renards…). Mais cette collecte ne sera alors pas obligatoire au niveau des personnes physiques détenteurs d'animaux de compagnie.

Pour respecter ces délais d'envoi des données à l'EMA, les premières données devraient être collectées durant l'année précédant la date butoir, soit, au plus tard, sur toute l'année 2029 pour les animaux de compagnie.

À travers l'ordonnance législative n° 2022-414 du 23 mars 2022 d'adaptation du code de la santé publique au règlement 2019/6, le suivi des ventes des antibiotiques prévu à l'article L. 5141-14-1 est étendu :

- d'une part, à tous les antimicrobiens (anticoccidiens, antifongiques, antiviraux…) aussi bien pour les titulaires d'AMM que pour les délivrances au détail par les ayants droit,
- d'autre part, pour les vétérinaires, à un suivi, non pas seulement des ventes au détail, mais aussi de leurs prescriptions et de leurs propres usages professionnels, en y incluant les médicaments humains antimicrobiens prescrits ou utilisés dans le cadre de la cascade.

Cette ordonnance élargit aussi les missions de l'Ordre des vétérinaires listées à l'article L. 242-1 du code rural pour qu'à l'avenir, l'Ordre *« assure le traitement et la collecte de données recueillies dans le cadre du suivi de la cession et de l'utilisation des substances antimicrobiennes »* au sens du règlement (UE) 2019/6.

Cette mission nouvelle de l'Ordre des vétérinaires correspond au projet Calypso en cours de développement.

Cas particulier de la chlorhexidine. L'Agence européenne du médicament a considéré que les médicaments antimicrobiens à base de chlorhexidine pouvaient être exclus de ce suivi dans la mesure où la chlorhexidine rentre dans la composition de nombreux biocides désinfectants.

> *La prescription-délivrance conforme à la réglementation européenne*

Articles 103 (ventes au détail) et 105 (ordonnances vétérinaires) du règlement 2019/6

Les ordonnances vétérinaires et les délivrances au détail des médicaments prescrits sont, depuis le décret prescription-délivrance d'avril 2007, encadrées par les articles R. 5141-111 et R. 5141-112 du code de la santé publique.

Depuis le 28 janvier 2022, ces règles figurent dans les articles 103 (ventes au détail) et 105 (ordonnances vétérinaires) du règlement 2019/6. La plupart de ces règles ne comportent pas beaucoup de règles spécifiques aux antibiotiques ou aux antimicrobiens. Elles sont néanmoins rappelées ci-dessous.

Ordonnances vétérinaires (article 105)

Dispositions spécifiques aux antibiotiques et aux autres antimicrobiens

- Pour un antimicrobien en métaphylaxie (dans le cadre d'une collectivité), le vétérinaire ne peut le prescrire *« qu'après un diagnostic de la maladie infectieuse »* (art. 105 §1). En France, le code de déontologie impose déjà de longue date que *« toute prescription soit effectuée après établissement d'un diagnostic vétérinaire »* (art. R. 242-44 et R. 242-43).
- Pour un antimicrobien prescrit en prévention ou en métaphylaxie, *« le vétérinaire est en mesure de fournir une justification »* à son ordonnance (art. 105 §2). Le vétérinaire inscrit sur son ordonnance une mention de type : *« antibiotique ou antimicrobien prescrit en prévention ou en métaphylaxie »* (art. 105 §5).
- La validité de l'ordonnance pour un antimicrobien n'est que de 5 jours (art. 105 §10).

Mentions obligatoires minimales à faire figurer (art. 105 §5)

L'ordonnance mentionne *a minima* les informations suivantes, avec en rouge, les mentions nouvelles

Eric Vandaele LegiVeille
Auzalide santé animale

par rapport aux obligations de l'article R. 5141-111 du code de la santé publique :

1. le nom du vétérinaire, son numéro d'inscription à l'ordre, ses coordonnées et sa signature (manuscrite ou sous une forme électronique),
2. la date de remise de l'ordonnance à son client,
3. le nom et les coordonnées du propriétaire ou du détenteur des animaux,
4. l'identification (précise) de l'animal ou des animaux à traiter,
5. le nom commercial du médicament et sa ou ses substances actives, sa forme pharmaceutique et son dosage,
6. les quantités prescrites (en nombre d'emballages),
7. le schéma posologique,
8. toutes les mises en garde pour assurer la bonne utilisation, y compris pour assurer un usage prudent des antimicrobiens,
9. une mention en cas de prescription « hors AMM » dans le cadre de la cascade du type « prescription « hors AMM »,
10. comme déjà signalé, le cas échéant, une mention de type : *« antibiotique ou antimicrobien prescrit en prévention ou en métaphylaxie ».*

L'ordonnance n'est valable que pour les quantités prescrites. Le renouvellement de la délivrance est donc interdit.

Ventes au détail (article 103)

Les dispositions spécifiques aux antibiotiques et aux autres antimicrobiens ont déjà été signalées et sont rappelées ci-dessous.

- Les antibiotiques et les autres antimicrobiens ne peuvent être délivrés au détail sans ordonnance ou sur présentation d'une ordonnance non valable.
- L'ordonnance n'est pas valable si elle date de plus de 5 jours ou si elle est a déjà servi à la délivrance des médicaments prescrits. Le renouvellement de la délivrance à, partir de la même ordonnance est interdit.

Registre des délivrances et des achats (art. 103 §3)

- Les ayants droit s'approvisionnent en médicaments seulement auprès des distributeurs en gros autorisés (art. 103 §2).
- Pour les médicaments dits *« sur ordonnance »*, ils tiennent un registre des achats et des ventes au détail comprenant les informations suivantes pour chaque transaction (avec, en rouge, les mentions nouvelles par rapport aux obligations du code de la santé publique) :
  1. la date de la transaction (achat ou vente) [l'article R. 5141-112 impose aussi d'y ajouter un numéro d'ordre chronologique pour les ventes au détail] ;
  2. le nom commercial du médicament, sa forme pharmaceutique et son dosage ;
  3. son numéro d'AMM et son numéro de lot à l'achat pour l'entrée dans les stocks comme à la sortie pour une délivrance au détail ;
  4. pour les ventes au détail, le nom et les coordonnées du vétérinaire prescripteur, avec une copie de son ordonnance ;
  5. le nom et les coordonnées du fournisseur (un distributeur en gros autorisé) pour les achats ou, du propriétaire ou détenteur des animaux pour une délivrance au détail.
- Ce registre peut être informatisé avec des obligations de sécurisation (double archivage informatique), d'édition à la demande des autorités et d'accès informatique pendant toute la période d'archivage, 10 ans selon le droit national (art. R. 5141-112), *a minima* 5 ans selon le règlement européen 2019/6.

Mentions à ajouter sur les ordonnances lors de la délivrance au détail

L'article R. 5141-112 du code de la santé publique impose aussi à l'ayant droit d'ajouter sur l'ordonnance les mentions suivantes pour bien signaler que les médicaments prescrits ont été délivrés :

1. la date de la vente (même si elle est identique à la date de la prescription) et le numéro d'ordre chronologique de la délivrance (numéro inscrit dans le registre des ventes au détail) ;
2. le nom et les coordonnées (tampon) du vétérinaire (ou du pharmacien) qui a délivré le médicament (même si le vétérinaire qui a délivré le médicament est le vétérinaire prescripteur déjà mentionné sur l'ordonnance) ;
3. la quantité délivrée ;
4. et, le cas échéant, en cas de colisage, l'indication de l'intermédiaire (la poste par exemple) qui remet les médicaments au destinataire dans un colis fermé, scellé dans lequel est incluse cette ordonnance.

RETOUR AU SOMMAIRE

16 mars 2016
Journal officiel
de la république française

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

RÉGLEMENTATION DES ANTIBIOTIQUES D'IMPORTANCE CRITIQUE EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE. LE DÉCRET

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE, DE L'AGROALIMENTAIRE ET DE LA FORÊT

Décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique

NOR : *AGRG1515288D*

- ***Publics concernés :*** *vétérinaires ; pharmaciens d'officine ; fabricants d'aliments médicamenteux ; laboratoires d'analyses biologiques.*
- ***Objet :*** *médicaments vétérinaires contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique.*
- ***Entrée en vigueur :*** *le texte entre en vigueur le 1er avril 2016.*
- ***Notice :*** *les médicaments contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique listées par arrêté sont interdits en médecine vétérinaire pour un usage préventif. Pour les autres usages (curatif ou métaphylaxique), ils peuvent être prescrits sous conditions, ou interdits. Les conditions pour leur prescription sont la réalisation d'un examen clinique et l'obtention de résultats de laboratoire indiquant que la souche bactérienne identifiée n'est sensible qu'à cette substance antibiotique d'importance critique.*
- ***Références :*** *le code de la santé publique peut être consulté, dans sa rédaction issue de cette modification, sur le site Légifrance (http://www.legifrance.gouv.fr).*

> *Le Premier ministre*

Sur le rapport de la ministre des affaires sociales et de la santé et du ministre de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt, porte-parole du Gouvernement,

Vu le règlement (CE) n° 1950/2006 de la Commission du 13 décembre 2006 établissant, conformément à la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, une liste de substances essentielles pour le traitement des équidés ;

Vu la directive 98/34/CE du Parlement européen et du Conseil du 22 juin 1998 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des normes et des réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information ;

Vu la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires ;

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5141-16 et L. 5144-1-1 ;

Vu la notification no 2015/311/F adressée à la Commission européenne en date du 15 juin 2015 ;

Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail en date du 23 septembre 2015 ;

> *Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu*

DÉCRÈTE

Art. 1er – L'article R. 5141-111 du code de la santé publique est ainsi modifié :

- 1° Au 1° du II, après les mots : « médicaments vétérinaires », sont insérés les mots : « contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique mentionnées à l'article L. 5144-1-1, ou » ;
- 2° Le III est complété par les mots : « , à l'exception de la prescription d'un médicament vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique mentionnées à l'article L. 5144-1-1 pour laquelle la durée maximale est d'un mois. »

RETOUR AU SOMMAIRE

16 mars 2016
Journal officiel
de la république française

Art. 2. – Après l'article R. 5141-117 du code de la santé publique, sont insérés les articles R. 5141-117-1 à R. 5141-117-3 ainsi rédigés :

« *Art. R. 5141-117-1. – I.* – Pour l'application du présent article, on entend par :

- « 1° " Traitement préventif " : tout traitement prophylactique, individuel ou collectif, appliqué à des animaux sains, exposés à un facteur de risque pour une maladie infectieuse considérée ;
- « 2° " Traitement métaphylactique " : tout traitement appliqué aux animaux cliniquement malades et aux autres animaux d'un même groupe qui, bien que cliniquement sains, présentent une forte probabilité d'infection du fait de leur contact étroit avec les animaux malades ;
- « 3° " Traitement curatif " : tout traitement, individuel ou collectif, des seuls animaux présentant les symptômes d'une maladie.
- **« II.** – La prescription d'un médicament en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique mentionnées à l'article L. 5144-1-1 est réservée aux traitements métaphylactiques et curatifs.
- « Le vétérinaire ne prescrit un traitement métaphylactique avec un médicament contenant une ou plusieurs de ces substances que s'il suspecte une maladie présentant un taux élevé de mortalité ou de morbidité pour laquelle, en l'absence de traitement précoce, une propagation rapide à l'ensemble des animaux est inévitable.
- « Le vétérinaire ne peut prescrire un traitement curatif ou métaphylactique avec un médicament contenant une ou plusieurs de ces substances qu'en l'absence de médicament ne contenant pas ces substances suffisamment efficace ou adapté pour traiter la maladie diagnostiquée.
- **« III. –** Pour les médicaments contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique mentionnées au II, l'ordonnance ne peut prescrire qu'un traitement d'une durée au plus égale à un mois même si la durée figurant dans le résumé caractéristique du produit mentionné à l'article R. 5141-15 est supérieure à un mois. Dans le cas où cette durée est supérieure à un mois, ce traitement ne peut être prolongé par une nouvelle prescription qu'après un nouvel examen clinique de l'animal ou du lot d'animaux.

« *Art. R. 5141-117-2.* – I. – La prescription d'un médicament utilisé en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique mentionnées à l'article L. 5144-1-1 est subordonnée :

- « 1° A la réalisation préalable d'un examen clinique effectué par le vétérinaire prescripteur ou d'un examen nécropsique effectué à sa demande, ainsi que d'une analyse du contexte épidémiologique ;
- « 2° A la réalisation préalable d'un examen complémentaire visant à identifier la souche bactérienne responsable de l'infection à partir d'un échantillon prélevé par le vétérinaire prescripteur ou à sa demande, sur un ou plusieurs animaux vivants ou morts, sous réserve que la localisation de l'infection, le type d'infection ou l'état général du ou des animaux permettent le prélèvement d'échantillon ;
- « 3° A la réalisation préalable d'un examen complémentaire visant à démontrer la sensibilité de la souche bactérienne identifiée à cet antibiotique au moyen d'un test de sensibilité réalisé selon une des méthodes fixées par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de l'agriculture ;
- « 4° Au respect des mentions figurant dans les paragraphes « contre-indications » et « précautions d'emploi » du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5141-15.
- **« II.** – Les résultats d'examens et d'analyses mentionnés au I justifiant une prescription d'un médicament contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique mentionnés au I sont conservés par le vétérinaire prescripteur pendant cinq ans.
- **« III.** – Par dérogation au I, le vétérinaire n'est pas tenu de réaliser les examens complémentaires mentionnés aux 2° et 3° si les résultats d'examens complémentaires effectués depuis moins de trois mois pour le même animal ou des animaux du même stade physiologique présents sur le même site et pour la même affection ont été portés à sa connaissance.
- **« IV.** – Par dérogation aux 2° et 3° du I, un médicament contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique mentionnées au I peut être prescrit avant connaissance des résultats des examens complémentaires lorsqu'il s'agit d'un cas aigu d'infection bactérienne pour laquelle un traitement avec d'autres familles d'antibiotiques serait insuffisamment efficace. Dans un délai de quatre jours après la prescription, le vétérinaire adapte le traitement en fonction de l'évolution du contexte clinique et épidémiologique et des résultats des examens complémentaires portés à sa connaissance.

« *Art. R. 5141-117-3.* – I. – La prescription d'un médicament à usage humain en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique mentionnées à l'article L. 5144-1-1 et non contenues dans un médicament vétérinaire n'est autorisée que dans les cas suivants :

- « 1° La substance figure sur la liste des substances essentielles pour les équidés et pour une des indications prévues par le règlement (CE) n° 1950/2006 ;
- « 2° Le médicament contient une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique prévues pour un usage précis figurant sur une liste fixée par arrêté des ministres chargés de l'agriculture et de la santé, sous réserve que la prescription respecte les dispositions des articles R. 5141-117-1 et R. 5141-117-2 et du a du 3° de l'article L. 5143-4. Cette liste est arrêtée après avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Art. 3. – Les dispositions du présent décret entrent en vigueur le 1er avril 2016.

Art. 4. – La ministre des affaires sociales et de la santé et le ministre de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt, porte-parole du Gouvernement, sont chargés chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait le 16 mars 2016

MANUEL VALLS

Par le Premier ministre :

Le ministre de l'agriculture,
de l'agroalimentaire et de la forêt,
porte-parole du Gouvernement,
STÉPHANE LE FOLL

La ministre des affaires
sociales et de la santé,
MARISOL TOURAINE

RETOUR AU SOMMAIRE

18 mars 2016
Journal officiel
de la république française

RÉGLEMENTATION DES ANTIBIOTIQUES D'IMPORTANCE CRITIQUE EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE. L'ARRÊTÉ

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE, DE L'AGROALIMENTAIRE ET DE LA FORÊT

Arrêté du 18 mars 2016 fixant la liste des substances antibiotiques d'importance critique prévue à l'article L. 5144-1-1 du code de la santé publique et fixant la liste des méthodes de réalisation du test de détermination de la sensibilité des souches bactériennes prévue à l'article R. 5141-117-2

NOR : *AGRG1526116A*

La ministre des affaires sociales et de la santé et le ministre de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt, porte-parole du Gouvernement,

Vu la directive 98/34/CE du Parlement européen et du Conseil du 22 juin 1998 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des normes et des réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information ;

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5144-1-1 et R. 5141-117-1 et suivants ;

Vu l'avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du 6 juillet 2015 ;

Vu l'avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail en date du 23 septembre 2015,

ARRÊTENT

Art. 1er – Les substances antibiotiques d'importance critique mentionnées aux articles R. 5141-117-1 et R. 5141-117-2 du code de la santé publique susvisés sont les suivantes :

FAMILLE D'APPARTENANCE DE LA SUBSTANCE	NOM DE LA SUBSTANCE
Céphalosporines de troisième génération	Céfopérazone
	Ceftiofur
	Céfovécine
Céphalosporines de quatrième génération	Cefquinome
Quinolones de deuxième génération (fluoroquinolones)	Danofloxacine
	Enrofloxacine
	Marbofloxacine
	Orbifloxacine
	Pradofloxacine

RETOUR AU SOMMAIRE

18 mars 2016
Journal officiel
de la république française

Art. 2. – Les substances antibiotiques d'importance critique non autorisées pour un usage en médecine vétérinaire sont les suivantes :

FAMILLE D'APPARTENANCE DE LA SUBSTANCE	NOM DE LA SUBSTANCE
Céphalosporines de troisième ou de quatrième génération	Ceftriaxone Céfixime Cefpodoxime Céfotiam Céfotaxime Ceftazidime Céfépime Cefpirome Ceftobiprole
Autres céphalosporines	Ceftobiprole
Quinolones de deuxième génération (fluoroquinolones)	Lévofloxacine Loméfloxacine Péfloxacine Moxifloxacine Enoxacine
Pénèmes	Méropènème Ertapénème Doripénem Imipénème + inhibiteur d'enzyme
Acides phosphoniques	Fosfomycine
Glycopeptides	Vancomycine Teicoplanine Télavancine Dalbavancine Oritavancine
Glycylcyclines	Tigécycline
Lipopeptides	Daptomycine
Monobactams	Aztréonam
Oxazolidones	Cyclosérine Linézolide Tédizolide
Riminofenazines	Clofazimine

RETOUR AU SOMMAIRE

18 mars 2016
Journal officiel
de la république française

Pénicillines	Pipéracilline Pipéracilline + inhibiteur d'enzyme Témocilline Tircacilline Tircacilline + inhibiteur d'enzyme
Sulfones	Dapsone
Antituberculeux/antilépreux	Rifampicine Rifabutine Capréomycine Isoniazide Ethionamide Pyrazinamide Ethambutol Clofazimine Dapsone + ferreux oxalate

Art. 3. – Les substances antibiotiques d'importance critique mentionnées au 2° du I de l'article R. 5141-117-3 du code de la santé publique susvisé sont les suivantes :

FAMILLE D'APPARTENANCE DE LA SUBSTANCE	NOM DE LA SUBSTANCE	USAGE VÉTÉRINAIRE
Quinolones de deuxième génération (fluoroquinolones)	Ciprofloxacine Ofloxacine Norfloxacine	Ophtalmologie des animaux de compagnie et des équidés pour une administration par voie locale

Art. 4. – La liste des normes et méthodes validées applicables lors du test de détermination de la sensibilité des souches bactériennes est la suivante :

- norme NFU 47-107 ;
- norme NFU 47-106.

Art. 5. – Le directeur général de la santé et le directeur général de l'alimentation sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait le 18 mars 2016

La ministre des affaires sociales et de la santé,
Pour la ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
B. VALLET

Le ministre de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt, porte-parole du Gouvernement,
Pour le ministre et par délégation :
Le directeur général de l'alimentation,
P. DEHAUMONT

RETOUR AU SOMMAIRE

Sylvain Larrat (GENAC)

PRINCIPES DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE CHEZ LA POULE DE COMPAGNIE

OBJECTIFS

1. Connaitre les spécificités du traitement antibiotique chez les poules de compagnie ;
2. Connaître les molécules adaptées à la prescription chez les poules pondeuses.

SITUATION ACTUELLE

> Contexte

La détention et la médicalisation de poules de compagnie ont connu une forte augmentation au cours de ces dernières années. Le clivage entre les pratiques diagnostiques de médecine de populations en production animale (autopsies) et les attentes des propriétaires conduit ces derniers à consulter les vétérinaires exerçant avec les animaux de compagnie. Il est fréquent que les propriétaires consomment les œufs pondus par ces volailles. Par conséquent, cela amène les vétérinaires à travailler avec des problématiques de temps d'attente avant consommation auxquelles ils ne sont pas tous familiers.

> Spécificité de la médecine individuelle des poules pondeuses

Quand les œufs entrent, ou sont susceptibles d'entrer, dans la chaine alimentaire humaine, la législation impose d'utiliser un médicament ayant une autorisation de mise sur le marché pour les poules pondeuses et d'en respecter le temps d'attente. La liste des spécialités disposant d'une autorisation de mise sur le marché peut être trouvée sur le site de l'Agence nationale du médicament vétérinaire, en appliquant un filtre de recherche par espèce « poule pondeuse ». [1] En cas d'impossibilité d'utiliser un tel médicament, la cascade permet l'emploi d'un autre médicament si et seulement si des limites maximales de résidus (LMR) ont été établies pour le principe actif utilisé. Dans ce cas, le temps d'attente minimum autorisé est le temps d'attente forfaitaire de 7 jours pour les œufs. Les principes actifs pour lesquels aucune LMR n'a été établie sont interdits à la prescription.

Les molécules antibiotiques disposant d'une « LMR œuf » sont les suivantes : chlortétracycline (AMEG* D), oxytétracycline (AMEG D), tétracycline (AMEG D), érythromycine (AMEG C), lincomycine (AMEG C), néomycine (AMEG C, framycétine inclus), phénoxyméthylpénicilline (AMEG D), tiamuline (AMEG C), tylosine (AMEG C), tylvalosine (AMEG C) et colistine (AMEG B). [2]

*** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Les volailles de compagnie sont certes sensibles à une grande variété de maladies bactériennes, mais elles peuvent aussi être atteintes de maladies ne nécessitant pas de recourir à des antibiotiques. Ainsi en est-il des maladies virales, parasitaires et des affections rencontrées dans le cadre de la fonction reproductrice. Par ailleurs, certaines infections, comme les mycoplasmoses, répondent à un traitement spécifique (macrolides, tétracyclines, fluoroquinolones de 3ème génération AMEG B, antibiotiques d'importance critique**). La pertinence d'une antibiothérapie lors de mycobactériose est sujette à controverse.

**** antibiotique d'importance critique :** *réglementation spécifique et contraignante https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

Chez les poules, comme dans les autres espèces, un diagnostic différentiel est donc indispensable avant de recourir à une antibiothérapie. [3,4]

Sylvain Larrat (GENAC)

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

Le diagnostic peut être confirmé par des cultures bactériennes ou des PCR auprès de laboratoires habitués à travailler avec les volailles. Les prélèvements et leur pertinence varient en fonction des sites atteints. D'une manière générale, il est souhaitable de recourir à une culture et à un antibiogramme afin d'adapter au mieux les traitements aux souches incriminées.

La PCR est généralement plus efficace que la culture quand il s'agit d'identifier des mycoplasmes (responsables de maladies respiratoires) ou des mycobactéries (responsables de cachexie et de maladies chroniques variables selon l'organe le plus atteint). Les tests PCR sont, d'autre part, les examens de choix pour confirmer ou infirmer les hypothèses virales.

Dans le cadre d'une suspicion d'infection bactérienne, il est pertinent de réaliser des lames de cytologie en parallèle à la mise en culture, afin d'avoir une première idée de la population bactérienne présente. Les colorations rapides permettent de mettre en évidence la présence ou l'absence de bactéries visibles, leur abondance, la présence de phagocytose. La coloration de Gram permet quant à elle de déterminer si les bactéries observées sont Gram positif ou négatif, et d'orienter ainsi le choix du traitement. Ces informations permettent aussi de porter un regard informé sur les résultats de la culture bactérienne. Cette précaution est d'autant plus importante lors de prélèvements d'échantillons qui contiennent une flore bactérienne normale (voies respiratoires, coproculture).

En cas de suspicion de mycobactériose, la coloration de Zielh-Nielsen peut contribuer au diagnostic.

CONDUITE DU TRAITEMENT

Parmi les antibiotiques disposant d'une autorisation de mise sur le marché pour l'usage aviaire, on trouve beaucoup de spécialités à diluer dans l'eau de boisson.

Ce type d'administration devrait être réservé à des contextes pour lesquels le poids des patients et leur prise de boisson sont très bien documentés et bien suivis, afin de s'assurer que la dose absorbée soit conforme à la prescription.

Pour des particuliers, il est souvent préférable de proposer une administration orale directe (dans le bec ou sur une friandise consommée sous supervision). L'administration par sondage du jabot peut s'avérer plus sûre que l'administration dans le bec pour éviter un risque de fausse déglutition (compétence des propriétaires, problèmes neurologiques, respiratoires, stress, volumes importants...).

D'une manière générale, en cas d'affections respiratoires graves, il est plus prudent de privilégier une voie injectable.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Agence nationale du médicament vétérinaire. Index des RCP. http://www.ircp.anmv.anses.fr

2. Règlement (UE) n° 37/2010 de la Commission du 22 décembre 2009 relatif aux substances pharmacologiquement actives et à leur classification en ce qui concerne les limites maximales de résidus dans les aliments d'origine animale (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE). OJ L vol. 015 (2010).

3. Maladies bactériennes des volailles. Avicampus http://www.avicampus.fr/bacterio.html.

4. BRUGÈRE-PICOUX, J., VAILLANCOURT, J.-P., SHIVAPRASAD, H. L., VENNE, D. & BOUZOUAIA, M. Manuel de pathologie aviaire. (Association française pour l'avancement des sciences, 2015).

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Stéphanie Beurlet-Lafarge, (GEO)
Laboratoire Vebio
David Sayag (GEO)
en collaboration avec
les membres du GEO

RECOMMANDATIONS D'ANTIBIOTHÉRAPIE CHEZ LES CHIENS ET LES CHATS ATTEINTS DE CANCER ET RECEVANT UNE CHIMIOTHÉRAPIE À VISÉE ANTICANCÉREUSE

OBJECTIFS

1. **NON UTILISATION** - Connaître les indications et la non-indication de l'antibiothérapie lors de neutropénie liée à l'utilisation des agents de chimiothérapie chez le chien et le chat.

2. **OPTIMISATION** - Optimiser le recours aux antibiotiques lors de neutropénie liée à l'utilisation des agents de chimiothérapie chez le chien et le chat en favorisant les bonnes pratiques :
   - se donner les moyens d'identifier l'origine bactérienne et son profil de résistance avant toute antibiothérapie systémique ;
   - hospitalisation pour antibiothérapie intraveineuse en cas de neutropénie fébrile ;
   - suivi clinique et hématologique pour réduire la durée de l'antibiothérapie.

3. **PRÉVENTION :** respecter les doses et les rythmes recommandés en tenant compte du poids de l'animal, de l'espèce concernée et du suivi de la numération granulocytaire au nadir.

SITUATION ACTUELLE

> *Contexte*

Le risque infectieux chez les chiens et les chats atteints de cancer et recevant une chimiothérapie est réel et principalement bactérien [1]. Il peut découler :

- **de l'immunodéficience générale ou locale, liée à la néoplasie primitive,** lors d'hémopathies malignes ou sur le site des cancers solides *via* une atteinte des barrières épithéliales (poumon, vessie...) ;
- **de la neutropénie liée aux cancers ou à la chimiothérapie :** pour la grande majorité des agents de chimiothérapie, la neutropénie survient 7 à 10 jours après l'injection. Pour la vinblastine elle peut être observée à 4 jours. Pour le carboplatine et la lomustine, elle peut être différée jusqu'à 3 ou 4 semaines [2,3,4]. L'administration de plusieurs agents de chimiothérapie le même jour augmente le risque d'apparition de neutropénie. Une récente étude a démontré que près de 20% des animaux sous chimiothérapie présentaient les effets d'une toxicité hématologique importante, à l'origine d'un ajustement de dose et/ou d'un espacement des séances de chimiothérapie [12] ;
- **de la rupture des barrières muqueuses :** la chimiothérapie et les radiations contribuent à détruire les barrières muqueuses, ce qui favorise d'autant plus le passage de germes dans la circulation sanguine ;
- **d'une éventuelle splénectomie en cas, par exemple, d'hémangiosarcome splénique :** la rate a un rôle majeur dans la lutte contre les bactéries encapsulées *(Streptococcus pneumoniae, Haemofilus influenzae, Neisseria meningiditis)* ;
- **de l'utilisation des corticoïdes et autres agents lymphotoxiques** (analogue des purines : cytarabine ; chimiothérapie métronomique à faible dose, notamment chlorambucil et cyclophosphamide) à l'origine d'une déplétion en lymphocytes CD4 ;
- **du type de cancer et de la taille de l'animal :** chez le chien, le risque est plus élevé pour les chimiothérapies concernant les lymphomes et leucémies, surtout pendant la phase d'induction des protocoles, ainsi que pour les chiens de petite taille en probable relation avec l'utilisation d'un dosage par m^2.

> *Pathogènes en cause*

Le danger bactérien est très majoritaire et les principaux sites de contamination sont le tube digestif, les sinus, les poumons, la peau, le tractus urinaire et la

Stéphanie Beurlet-Lafarge, (GEO)
Laboratoire Vebio
David Sayag (GEO)
en collaboration avec
les membres du GEO

cavité buccale. Les bactéries le plus fréquemment impliquées [5, 6, 7] sont :

Gram + : staphylocoques coagulase négative, staphylocoques coagulase positive, streptocoques, entérocoques. Ces bactéries sont les plus fréquemment identifiées lors des hémocultures chez les animaux recevant une chimiothérapie, qu'ils soient fébriles ou non.

Gram - : *Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa.*

> Résistances connues

Une étude [16] rapporte que, lors de bactériémie identifiée chez des animaux sous chimiothérapie et présentant ou non de la fièvre, une résistance à au moins un antibiotique est constatée dans plus de 40% des cas.

> Gradation de l'intensité de la neutropénie

Afin de déterminer le comportement le plus adapté à chaque situation de neutropénie, il est essentiel de parler un même langage ; aussi, les neutropénies doivent se grader de manière standardisée à partir de l'échelle d'évaluation du VCOG, présentée dans le tableau 1.

***Tableau 1 :** gradation des neutropénies induites par les agents de chimiothérapie (d'après [9]).*

Intensité de la neutropénie	GRADE				
	1	2	3	4	5
Nombre de granulocytes neutrophiles (GN) /µl	>1500 <2500	1000-1499	500-999	<500	Neutropénie mortelle

Lors de la première utilisation d'un agent cytotoxique chez un patient, il est recommandé d'effectuer une numération-formule sanguine au moment suspecté du nadir neutropénique, afin de s'assurer que la dose prescrite reste bien tolérée.

Si une neutropénie liée à la chimiothérapie est mise en évidence lors d'un suivi de la numération formule, il faut diminuer la dose lors de l'administration suivante. La diminution recommandée est fonction de l'intensité de la neutropénie observée et des autres effets secondaires éventuellement constatés. Elle varie de 10 à 25%, à partir d'une neutropénie de grade 3.

Les recommandations de prise en charge et d'antibiothérapie initiale en cas de neutropénies induites par la chimiothérapie :

Pour les neutropénies de grade 1 et 2 (> 1000 GN/µL), le risque de sepsis est faible. Les recommandations internationales actuelles ne préconisent pas de traitement systématique en l'absence de fièvre tant que le nombre de neutrophiles est supérieur à **1000 /µL** [14].

Pour les neutropénies de grade 3 ou 4 (< 1000 GN/µL) et non fébriles, l'hospitalisation n'est pas nécessaire. Une antibiothérapie par voie orale (cf tableau 2) est préconisée uniquement lorsque la numération des polymorphonucléaires neutrophiles est inférieure à **750 GN/µL [14, 15], sauf dans les situations suivantes :**

- hémopathie maligne ;
- animal de moins de 14kg ;
- porteurs d'une mutation ABCB1-delta (MDR1) ;
- présence d'une comorbidité.

Stéphanie Beurlet-Lafarge, (GEO)
Laboratoire Vebio
David Sayag (GEO)
en collaboration avec
les membres du GEO

Dans ces dernières situations, une antibiothérapie est recommandée dès que la numération des neutrophiles est inférieure à 1000 GN/µL.

Le principe de la plus courte durée nécessaire, avec suivi hématologique tous les 3 jours, est recommandé.

Un suivi de la température rectale à la maison est important.

Pour les neutropénies de grade 3 ou 4 (< 1000 GN/µL), en présence de fièvre, l'hospitalisation est justifiée, afin de mettre en œuvre une antibiothérapie intraveineuse et une perfusion intraveineuse de solutés adaptées.

Les recommandations selon la synthèse des différentes études publiées dans la littérature [14] sont de réaliser au minimum : un bilan hématologique, un frottis sanguin, un bilan biochimique complet, un examen cytobactériologique des urines et éventuellement une hémoculture, des radiographies thoraciques, une échographie abdominale et cardiaque ;

Utiliser une antibiothérapie intraveineuse large spectre, en appliquant une prescription raisonnée des molécules, en fonction de la classification AMEG* de l'Agence européenne du médicament.

Dans le contexte de sepsis, l'usage d'antibiotiques de catégorie C, voire B, peut être justifié. Il est recommandé d'utiliser en traitement initial :

- **combinaison bêta-lactamine / aminoglycosides si la fonction rénale est normale ;**
- **combinaison céphalosporine / fluoroquinolone** (antibiotiques d'importance critique, catégorie AMEG B, leur utilisation doit répondre aux exigences et éventuelles dérogations du décret 2016-317 du 16 mars 2016).**

Prescrire une antibiothérapie de courte durée : arrêter le traitement après 3 à 5 jours si la fièvre a disparu et si les neutrophiles sont supérieurs à 1000 par microlitre.

Ne pas prescrire d'antibiothérapie prolongée, recourant notamment aux fluoroquinolones, car ce n'est pas utile et contribue à sélectionner des mécanismes de résistance.

Si la fièvre persiste au-delà de 24 heures malgré l'antibiothérapie, réaliser hémocultures, radiographies, échographie pour rechercher le foyer infectieux et en attendant les résultats des cultures, ajouter du métronidazole par voie intraveineuse.

***Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

****Antibiotiques d'importance critique :** *réglementation spécifique et contraignante https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Traitement antibiotique*

« Le respect du RCP des spécialités utilisées dans le traitement des affections bactériennes est la règle jusqu'à éventuelle évolution et /ou réévaluation ». Ces recommandations sont basées sur les références [8, 10,11, 13, 14, 15, 16].

Stéphanie Beurlet-Lafarge, (GEO)
Laboratoire Vebio
David Sayag (GEO)
en collaboration avec
les membres du GEO

Tableau 2 : *Traitement antibiotique recommandé en fonction des situations cliniques rencontrées lors de neutropénie induite par la chimiothérapie chez le chien et le chat.*

Faible risque : Grade 1 et 2 non fébrile	Pas d'antibiothérapie recommandée.
Grade 3 et 4 non fébrile ou Grade 1 et 2 fébrile	Traitement initial Sulfaméthoxypyridazine-Triméthoprime : 7,5 mg/kg *per os* toutes les 12 heures pour la durée minimale de traitement (catégorie AMEG D). Prescription initiale pour 3 jours et continuer le traitement tant que la numération des neutrophiles est inférieure aux seuils de décision. 2nde intention Amoxicilline/acide clavulanique (catégorie AMEG C) : minimum 12,5 mg/kg *per os* toutes les 12 heures pour la durée minimale de traitement. Prescription initiale pour 3 jours et continuer le traitement tant que la numération des neutrophiles est inférieure aux seuils de décision.
Grade 3 et 4 fébrile	Ampicilline/Sulbactam (catégorie AMEG C, spécialité humaine, recours à la cascade) : 22mg/kg IV toutes les 8 heures + gentamicine (catégorie AMEG C) 5 à 7 mg/kg IV toutes les 24 heures 3 à 5 jours maximum si la fonction rénale est normale. OU Amoxicilline/acide clavulanique (catégorie AMEG C, recours à la pharmacopée humaine pour la présentation IV : cascade) : minimum 12.5 mg/kg IV toutes les 8 à 12 heures + gentamicine (catégorie AMEG C) 5 à 7 mg/kg IV toutes les 24 heures, 3 à 5 jours maximum si la fonction rénale est normale. OU Céfalexine*** (catégorie AMEG C) : minimum 15 mg/kg IV toutes les 8 à 12 heures + marbofloxacine** (catégorie AMEG B) : 2 mg/kg IV toutes les 24 heures.
Grade 3 et 4 fébrile et fièvre persistante malgré antibiothérapie recommandée	1- Attendre les résultats des urocultures et hémocultures avant de changer d'antibiothérapie. 2- Adapter l'antibiothérapie en fonction de l'antibiogramme.

*****La céfalexine IV n'est actuellement plus disponible dans la pharmacopée vétérinaire. Le recours à la céfazoline (spécialité humaine) reste possible dans le cadre de la cascade.**

Stéphanie Beurlet-Lafarge, (GEO)
Laboratoire Vebio
David Sayag (GEO)
en collaboration avec
les membres du GEO

La durée du traitement dépend :

- du site de l'infection : se référer aux fiches spécifiques (pneumonie, endocardite…) ;
- de l'agent causal s'il est connu ;
- de la réponse au traitement ;
- de la persistance d'une neutropénie. Un suivi de la NFS tous les 3 jours est recommandé.

> Complément aux mesures principales

Il est possible d'utiliser le G-CSF (*granulocytes colony stimulating factor,* médicament à usage humain) pour stimuler la granulopoïèse en cas de neutropénie < 500 cellules par µL persistant plus de 72 heures. Cependant, en France, le filgrastime est un médicament à prescription initiale hospitalière et n'est donc pas légalement accessible aux vétérinaires.

A RETENIR :

En cas de neutropénie non fébrile supérieure à 750 ou 1000 granulocytes neutrophiles par microlitre, en fonction des facteurs de risque présents, le risque septique est faible et l'antibiothérapie n'est pas recommandée.
En cas de neutropénie fébrile inférieure à 750 ou 1000 granulocytes neutrophiles par microlitre, en fonction des facteurs de risque présents, l'antibiothérapie doit être hautement bactéricide, de la plus courte durée possible, en utilisant une association d'antibiotiques par voie veineuse.

Stéphanie Beurlet-Lafarge, (GEO)
Laboratoire Vebio
David Sayag (GEO)
en collaboration avec
les membres du GEO

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. THAMM DG, VAIL DM. After shocks of Cancer Chemotherapy: Managing Adverse effects. JAAHA 2007;43:1-7.

2. FAN TM ET AL. Hematological toxicity and therapeutic efficacy of lomustine in 20 tumor-bearing cats: critical assessments of a practical dosing regimen. JAAHA 2002;38:357-363.

3. SABA CF, VAIL DM, THAMM DH. Phase II clinical evaluation of lomustine chemotherapy for feline vaccine-associated sarcoma. Vet Comp Oncol. 2012 Dec;10(4):283-91.

4. PAGE RL ET AL. Pharmakinetic and phase I evalulation of carboplatin in dogs. JVIM 1993;7:235-240.

5. SORENMO KU, JAVMA, VOL 236, MARCH 15, 2010. Case-Control study to evaluate risk factors for the development of sepsis (neutropenia and fever) in dogs receiving chemotherapy.

6. NORTHRUP NC, JVIM, 2002;16:570-575. Neutropenia Associated with VCR and L-ASP Induction Chemotherapy for Canine Lymphoma.

7. VAIL DM, TOPICS IN COMPANION ANIMAL MEDECINE 2009, VOL 24, N°3, 122-129. Supporting the Veterinary Cancer Patient on Chemotherapy: Neutropenia and Gastrointestinal Toxicity.

8. CHRETIN JD JVIM 21: 141-148, 2007. Prophylactic TMP-Sulfadiazine during chemotherapy in dogs with lymphoma and osteosarcoma: a double-blind, placebo-controlled study

9. VCOG VET COMP ONCOL 2011 JUL 20. Common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v.1.1

10. CHUN R, GARRET L, MACEWEN EG. CANCER CHEMOTHERAPY. In :Small Animal Clinical Oncology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2001: 92-118.

11. NCCN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 2.2011. NCCN.org

12. CHAVALLE T, CHAMEL G, DENOEUX P, LAJOINIE M, SAYAG D, BERNY P, PONCE F. Are severe adverse events commonly observed in dogs during cancer chemotherapy? A retrospective study on 155 dogs. Vet Comp Oncol. 2021 Nov 14. doi: 10.1111/vco.12782. Epub ahead of print. PMID: 34775666.

13. BOUDREAUX B. Antimicrobial use in the veterinary cancer patient. Vet Clin Small Anim 44 (2014) 883-891

14. BISSON J.L., Argyle D.J., Argyle S.A. Antibiotic prophylaxis in veterinary cancer chemotherapy : a review and recommendations. Vet Comp Oncol 2018; 16:301-310

15. BISSON JL, FOURNIER Q, JOHNSTON E, HANDEL I, BAVCAR S. Evaluation of a 0.75×109 /L absolute neutrophil count cut-off for antimicrobial prophylaxis in canine cancer chemotherapy patients. Vet Comp Oncol. 2020 Sep;18(3):258-268. doi: 10.1111/vco.12544. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31600416.

16. SHAFFER K, BACH J., Chun R. Prospective study evaluating the incidence of bacteraemia and bacteruria in afebrile and febrile neutropaenic dogs undergoing chemotherapy. Veterinary medicine and science (2016), 2, 281-294

RETOUR AU SOMMAIRE

David Sayag (GEO)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

RECOMMANDATIONS D'ANTIBIOTHÉRAPIE CHEZ L'ANIMAL ATTEINT DE CANCER, DANS LE CONTEXTE DE LA RÉALISATION D'UN ACTE DE BIOPSIE NON CHIRURGICALE ET/OU D'UNE PROCÉDURE INTERVENTIONNELLE

CONTEXTE

En l'absence d'un diagnostic cytologique fiable, la réalisation de biopsie demeure recommandée avant toute intervention chirurgicale sur un animal atteint de cancer, à quelques exceptions notables toutefois (localisation difficile d'accès tel le système nerveux central…). L'analyse histopathologique qui en découle demeure le standard diagnostique et permet de caractériser au mieux le comportement biologique de la tumeur afin de déterminer la stratégie thérapeutique la plus adaptée. D'autre part, l'analyse histopathologique apporte des compléments d'information par rapport à l'examen cytologique. De la nature de la tumeur et de son agressivité (grade, autres critères morphologiques, moléculaires et génétiques) peut dépendre le type de chirurgie recommandée (taille des marges chirurgicales, précautions particulières…).

La réalisation de biopsies d'organes internes guidées par l'imagerie (biopsie « interventionnelle ») se généralise dans le diagnostic des cancers chez les animaux de compagnie. D'autre part, l'oncologie interventionnelle à visée thérapeutique se développe, offrant aux animaux atteints de cancer un nouveau pilier de traitement.

RAPPEL DU CADRE RÉGLEMENTAIRE

Article 107-3 du règlement (UE) 2019/6 du parlement européen et du conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE

« Les médicaments antimicrobiens ne sont pas utilisés à des fins prophylactiques, ***si ce n'est dans des cas exceptionnels,*** *pour l'administration sur un animal individuel ou un nombre restreint d'animaux* ***lorsque le risque d'infection*** *ou de maladie infectieuse* ***est très élevé*** *et* ***que les conséquences ont toutes les chances d'être graves.*** *Dans de tels cas, l'utilisation de médicaments antibiotiques à des fins prophylactiques se limite à l'administration à un animal individuel uniquement, dans les conditions énoncées au premier alinéa ».*

David Sayag (GEO)

ANTIBIOPROPHYLAXIE ET BIOPSIE DE MASSES CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES

L'acte de biopsie préopératoire à visée diagnostique peut se faire selon différentes modalités : punch, Tru-Cut®, ou biopsie incisionnelle. Ces biopsies peuvent, dans certains cas, être réalisées sous guidage de l'imagerie médicale (acte interventionnel), et demeurent moins invasives qu'un acte chirurgical conventionnel. Le risque d'infection post-intervention est donc moins élevé (temps opératoire plus court, acte pouvant être réalisé sous sédation/tranquillisation...).

L'acte de biopsie dans le cadre oncologique doit être réalisé dans le respect des règles d'asepsie (tonte, désinfection de la peau, champ opératoire, gants stériles, matériel spécifique stérile).

Lors de réalisation de biopsies d'organe non stérile (cavité orale, zone périanale, peau surinfectée, intestin...), une antibioprophylaxie peut être nécessaire mais n'est pas systématiquement préconisée. Le principe d'utiliser la dose adaptée, pour une durée la plus courte possible, reste recommandé.

ANTIBIOPROPHYLAXIE ET BIOPSIE INTERVENTIONNELLE D'ORGANE INTERNE

> Biopsie d'organe interne

A ce jour, aucune recommandation spécifique n'est disponible en médecine vétérinaire. Il reste recommandé de réserver l'antibioprophylaxie aux gestes comportant l'effraction d'une cavité ou d'un organe non stérile (ex : chirurgies propres contaminées).

***Tableau 1 :** Antibiotiques envisageables en fonction de l'organe biopsie*

ORGANE BIOPSIÉ	ANTIBIOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE	
	CHOIX 1	**CHOIX 2**
Cavité orale	Spiramycine/métronidazole (classification AMEG* C / D)	amoxicilline/acide clavulanique (classification AMEG C)
Zone périanale	Spiramycine/métronidazole (classification AMEG C / D)	amoxicilline/acide clavulanique (classification AMEG C)
Tube digestif	Amoxicilline/acide clavulanique (classification AMEG C) +/- métronidazole (classification AMEG D)	

*** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibioics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

David Sayag (GEO)

> Biopsie de moelle osseuse

Le risque de complication infectieuse lors de réalisation d'une aspiration/biopsie de la moelle osseuse hématopoïétique demeure exceptionnel. Il n'est pas recommandé de mettre en œuvre une antibioprophylaxie et/ou une antibiothérapie préventive lors de réalisation d'une biopsie de moelle osseuse chez l'animal de compagnie atteint de cancer.

> Biopsie osseuse

Les règles d'asepsie strictes (biopsie à réaliser au bloc opératoire selon les techniques d'asepsie les plus rigoureuses, avec imagerie [fluoroscopie] au sein du bloc opératoire en cas de besoin) permettent d'éviter toute utilisation prophylactique des antibiotiques. En cas de rupture d'asepsie lors de la procédure, une antibiothérapie à base de céfalexine est préconisée.

ANTIBIOPROPHYLAXIE ET POSE DE CHAMBRE VASCULAIRE POUR LA CHIMIOTHÉRAPIE

La pose de chambres intravasculaires (Port-à-cath ®) se développe chez le chien, le chat, le furet et le lapin de compagnie. La pose de ces chambres se réalise dans un bloc opératoire, dans le strict respect des règles d'asepsie, et ne nécessite pas d'antibiothérapie particulière.

ANTIBIOPROPHYLAXIE ET ACTE D'ONCOLOGIE INTERVENTIONNELLE THÉRAPEUTIQUE

En oncologie humaine, les actes d'oncologie interventionnelle à visée thérapeutique (ablations radio-fréquence / micro-ondes, cimentoplasties vertébrales, chimio-embolisation, radio-embolisation...) sont quotidiens, et peuvent être associés à diverses complications infectieuses. Il est clairement établi que la complexité des procédures augmente le temps d'anesthésie, et donc le risque infectieux. Les procédures d'oncologie interventionnelles sont balbutiantes en médecine vétérinaire, et il existe peu de recul dans la littérature.

En l'absence de recommandations spécifiques disponibles en médecine vétérinaire, nous préconisons l'application des standards de médecine humaine. Il est donc recommandé :

- de réserver l'antibioprophylaxie aux gestes comportant l'effraction d'une cavité ou d'un organe non stérile ;
- de viser les germes habituellement rencontrés dans la cible ;
- **d'appliquer une prescription raisonnée des molécules, en fonction de la classification AMEG** de l'Agence européenne du médicament. Il est important de privilégier en premier lieu des antibiotiques de catégorie D, puis C. Le choix de la molécule se base sur l'organe atteint et la flore commensale à cibler ;
- d'administrer l'antibiotique au minimum 30 minutes avant le geste à risque par voie intraveineuse. La répétition de l'antibioprophylaxie est discutée au cas par cas, mais n'est généralement pas nécessaire.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Recommandations formalisées d'expert de la Société Française d'Anesthésie / réanimation: Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle 2018 (en ligne : *https://sfar.org/wp-content/uploads/2018/07/Antibioprophylaxie-RFE-mise-a-jour-2018.pdf*)

SUTCLIFFE JA, BRIGGS JH, LITTLE MW, ET AL. Antibiotics in interventional radiology. Clin Radiol. 2015;70(3):223-234. doi:10.1016/j.crad.2014.09.021

RETOUR AU SOMMAIRE

David Sayag (GEO)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

RECOMMANDATIONS D'ANTIBIOTHÉRAPIE CHEZ LES PETITS MAMMIFÈRES DE COMPAGNIE ATTEINTS DE CANCER ET RECEVANT UNE CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE

POINTS-CLEFS

- Un risque accru de myélotoxicité semble présent chez les petits mammifères de compagnie recevant une chimiothérapie à visée anticancéreuse. La littérature internationale demeure cependant lacunaire à ce jour.
- Afin de limiter le risque d'infection en lien avec l'immunodépression, et d'éviter l'emploi inutile d'antibiotique de manière prophylactique, le dépistage de certaines maladies infectieuses est recommandé au moment du diagnostic de cancer (ex : *Encephalitozoon* et *Pasteurella* chez le lapin de compagnie...).
- La règle générale, conservative, est d'administrer une antibiothérapie chez les animaux avec un nombre de neutrophiles / hétérophiles en-dessous de 2000 cellules/ µL, ou en-dessous de 25% de la norme inférieure de l'intervalle de référence de l'espèce.

CONTEXTE

Les traitements médicaux des cancers chez les petits mammifères de compagnie restent à ce jour encore confidentiels, principalement palliatifs, même si les propriétaires d'animaux sont de plus en plus demandeurs de soins avancés.

Historiquement considérés comme modèles pharmacologiques expérimentaux, de nombreuses données sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des agents cytotoxiques anticancéreux chez le lapin et les rongeurs sont disponibles dans la littérature, permettant une connaissance relative de la tolérance à ces médicaments. Cependant, les données d'efficacité et les doses cibles demeurent à ce jour encore imprécises, et les données chez les furets et les espèces exotiques sont manquantes.

Lors de réalisation de chimiothérapie chez les petits mammifères de compagnie, deux problématiques majeures sont observées, et participent au risque de développement d'une myélotoxicité devant justifier une antibiothérapie : (1) le manque d'abaques de surface corporelle adaptés à chaque espèce et race, et (2) les limites de la reformulation de molécules, souvent indispensable chez ces espèces de petit gabarit afin de privilégier une administration orale.

Le dosage selon la surface corporelle reste discutable lors d'administration de molécules cytotoxiques à excrétion principalement hépatique. D'autre part des variations pharmacodynamiques individu-dépendantes sont mises en évidence dans de nombreux cas.

(1) Le calcul de la surface corporelle doit se faire selon des formules spécifiques, adaptées à l'espèce **et** à la race. La formule établie pour calculer la surface corporelle est k x (poids)$^{2/3}$. Des variations du coefficient de correction k sont rapportées entre différentes espèces et races, justifiant une précaution particulière lors du calcul de dose, voire l'utilisation de doses selon le poids corporel et non selon la surface afin de limiter le risque de myélotoxicité.

(2) La reformulation, souvent indispensable chez les petits mammifères de compagnie, ne permet pas l'administration d'une dose exacte, avec des variations rapportées dans les préparations reformulées en pharmacie selon les études et les molécules oscillant entre 58% et 109%. Cela signifie qu'un petit mammifère recevra un intervalle de dose plutôt qu'une dose précise lors de chimiothérapie par voie orale, rendant aléatoire l'apparition des effets secondaires. Sur les animaux de petite taille, l'aléa de la reformulation peut donc entraîner des variations de dose administrée importantes. Les contrôles de qualité effectués par une entreprise préparatoire spécialisée peuvent réduire fortement cette incertitude.

David Sayag (GEO)

Le risque d'effets secondaires, notamment le risque de myélotoxicité, est relativement plus important chez les petits mammifères en comparaison avec ce que l'on observe chez le chien et le chat, avec un risque global de toxicité hématologique pouvant aller jusqu'à 30% chez certaines espèces, notamment les furets (données personnelles, absence d'évaluation précise de la toxicité des protocoles de chimiothérapie chez les petits mammifères de compagnie dans la littérature).

Le respect des bonnes pratiques en matière de manipulation des cytotoxiques est légalement obligatoire, y compris chez les petits mammifères de compagnie, y compris lors d'administration orale ou lors d'utilisation de L-Asparaginase (voir guide réglementaire sur le site de l'Ordre National des Vétérinaires). Cette règlementation impose notamment une information claire et honnête des propriétaires.

ANTIBIOTHÉRAPIE LORS DE NEUTROPENIE

En l'absence de données précises pour chaque espèce dans la littérature internationale, nous recommandons l'application d'une règle générale et conservative : **administrer une antibiothérapie chez les animaux avec un nombre de neutrophiles / hétérophiles en dessous de 2000 cellules/ µL, ou en dessous de 25% de la norme inférieure de l'intervalle de référence de l'espèce.** Un contrôle du nombre de cellules via l'examen du frottis sanguin est fortement recommandé avant la mise en œuvre de tout traitement.

Chez le lapin, nous recommandons en première intention la prescription de sulfadimethoxine/ triméthoprime (catégorie AMEG* D ; dose cible 20 mg/kg/j, dilué dans l'eau de boisson, pendant 3 à 5 jours).

Chez le furet, nous recommandons en première intention l'usage d'amoxicilline /acide clavulanique (catégorie AMEG C ; dose cible 15 mg/kg q12h durant la durée la plus courte possible). Un contrôle du nombre de neutrophiles toutes les 48h est recommandé, avec arrêt 48h après la documentation d'un compte de neutrophiles > 1000 / µL).
Lors de myélotoxicité marquée, une diminution de 20% des doses de chimiothérapie est recommandée.

*** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

PLACE DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE CHEZ LES PETITS MAMMIFÈRES DE COMPAGNIE

> Place de l'antibioprophylaxie compte tenu du risque de myélotoxicité accrue

En l'absence de données précises dans la littérature internationale, aucune antibioprophylaxie n'est recommandée.

> Place de l'antibioprophylaxie compte tenu des comorbidités

Afin de limiter le risque d'infection en lien avec l'immunodépression secondaire à la chimiothérapie cytotoxique, et d'éviter l'emploi d'antibiotique de manière prophylactique, un **dépistage systématique des principales comorbidités infectieuses** est recommandé au moment du diagnostic de cancer. A titre d'exemple, un dépistage pour *Encephalitozoon* et *Pasteurella* chez le lapin de compagnie devrait être systématiquement réalisé avant toute initiation d'un protocole chez un animal irrégulièrement suivi.

David Sayag (GEO)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BURTON JH, KNYCH HK, STANLEY SD, REBHUN RB. Potency and stability of compounded formulations of chlorambucil, melphalan and cyclophosphamide. Vet Comp Oncol. 2017;15(4):1558–1563. doi:10.1111/vco.12301

2. ESPINOSA, J.; FERRERAS, M.C.; BENAVIDES, J.; CUESTA, N.; PÉREZ, C.; GARCÍA IGLESIAS, M.J.; GARCÍA MARÍN, J.F.; PÉREZ, V. Causes of Mortality and Disease in Rabbits and Hares: A Retrospective Study. Animals 2020, 10, 158.

3. ITOH T, KAWABE M, NAGASE T, KOIKE T, MIYOSHI M, MIYAHARA K. Measurements of body surface area and volume in laboratory rabbits (New Zealand White rabbits) using a computed tomography scanner. Exp Anim. 2018;67(4):527–534. doi:10.1538/expanim.18-0028

4. NICO J. SCHOEMAKER, FERRET ONCOLOGY: Diseases, Diagnostics, and Therapeutics, Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice, Volume 20, Issue 1, 2017, Pages 183-208, ISSN 1094-9194, ISBN 9780323482738, https://doi.org/10.1016/j.cvex.2016.07.004.

5. SAMUEL E. HOCKER, DAVID ESHAR, RAELENE M. WOUDA, RODENT ONCOLOGY: Diseases, Diagnostics, and Therapeutics, Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice, Volume 20, Issue 1, 2017, Pages 111-134, ISSN 1094-9194, ISBN 9780323482738, https://doi.org/10.1016/j.cvex.2016.07.006.

6. TARA MYERS HARRISON, BARBARA E. KITCHELL, PRINCIPLES AND APPLICATIONS OF MEDICAL ONCOLOGY IN EXOTIC ANIMALS, VETERINARY CLINICS OF NORTH AMERICA: Exotic Animal Practice, Volume 20, Issue 1, 2017, Pages 209-234, ISSN 1094-9194, ISBN 9780323482738, https://doi.org/10.1016/j.cvex.2016.07.007.

7. VAN ZEELAND Y. RABBIT ONCOLOGY: Diseases, Diagnostics, and Therapeutics, Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice, Volume 20, Issue 1, 2017, Pages 135-182

8. WEBB JK, GRAHAM JE, BURGESS KE, ANTINOFFN . Presentation and survival time of domestic ferrets (Mustela putorius furo) with lymphoma treated with single- and multiagent protocols: 44 cases (1998–2016),Journal of Exotic Pet Medicine,Volume 31,2019, Pages 64-67

9. ZEHNDER A, GRAHAM J, ANTONISSEN G. UPDATE ON CANCER TREATMENT IN EXOTICS. Vet Clin North Am ExotAnimPract. 2018;21(2):465-509. doi:10.1016/j.cvex.2018.01.012

RETOUR AU SOMMAIRE

Federica Conti (GEO)
Franck Floch (GEO)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

RECOMMANDATIONS D'ANTIBIOTHÉRAPIE CHEZ L'ANIMAL ATTEINT DE CANCER DANS LE CONTEXTE DE LA RÉALISATION D'UNE RADIOTHÉRAPIE

CONTEXTE

> Qu'est-ce que la radiothérapie et pourquoi des effets secondaires se développent-ils ?

La radiothérapie est un **traitement locorégional des cancers** qui présente de nombreuses indications en oncologie. Plusieurs modalités d'irradiation sont disponibles en médecine vétérinaire (radiothérapie externe, curiethérapie et radiothérapie métabolique), offrant ainsi de nombreuses alternatives thérapeutiques (1).

Les rayonnements ionisants utilisés en radiothérapie induisent des dommages moléculaires au sein des cellules irradiées, notamment sur leur ADN, et induisent alors une mort cellulaire (2).

L'objectif de la radiothérapie est de maximiser son efficacité sur la tumeur, tout en minimisant la toxicité sur les tissus sains et les organes à risque situés à proximité (2).

Toutefois, les tissus traversés par les rayonnements ou situés en périphérie du champ de traitement, seront inévitablement, également ou en partie, affectés par l'action des rayons ionisants. C'est ce qui explique la survenue des effets secondaires de la radiothérapie (2).
Cependant, les cellules saines de l'organisme présentent la capacité de se régénérer, à l'inverse des cellules tumorales.

> Types de toxicité en radiothérapie

Les effets secondaires de la radiothérapie apparaissent en deux temps : une radiotoxicité aigüe, et une radiotoxicité tardive ou retardée.

Radiotoxicité aigüe

La radiotoxicité aigüe dépend surtout de l'intensité du protocole de radiothérapie, c'est-à-dire du niveau de dose totale par rapport à la durée de traitement (importante lors de traitements définitifs ou fractionnés), et dépend également de facteurs subjectifs.

Elle concerne principalement les **tissus sains à renouvellement rapide** présents dans le champ d'irradiation ou à proximité, tels que la peau, les muqueuses, le tube digestif ou la moelle osseuse hématopoïétique (1). Dans la majorité des cas, les effets secondaires aigus apparaissent à partir de la moitié ou en fin detraitement. Ces effets secondaires aigus sont transitoires et réversibles. Ils se résolvent progressivement dans les 2-8 semaines après la fin du protocole avec une prise en charge symptomatique (anti-inflammatoires, antibiotiques, antalgiques, et soins locaux) (1). **Dans ce contexte, le choix d'une antibiothérapie adaptée joue un rôle central.**

Radiotoxicité retardée

La radiotoxicité retardée peut apparaître tout au long de la vie de l'animal, au-delà des 6 mois qui suivent la radiothérapie. Elle concerne cette fois-ci les **tissus à renouvellement lent** présents dans le champ d'irradiation ou à proximité, tels que les os, le système lymphatique et vasculaire, le système nerveux. Cette toxicité retardée **est rare**, avec apparition de lésions irréversibles (telles que fibrose ou nécrose), et son risque augmente en fonction du protocole utilisé (hypofractionnement, qui est donc privilégié pour les traitements palliatifs ou pour certains types tumoraux spécifiques) (1).

Federica Conti (GEO)
Franck Floch (GEO)

PRATIQUE ACTUELLE

> *Choix de l'antibiotique pour le traitement d'une radiotoxicité aiguë*

Effets secondaires aigus : inflammation des tissus à renouvellement rapide.

- Intensité et durée (moyenne 2-8 semaines) fortement influencées par :
  le grade de la toxicité (protocole de radiothérapie utilisé et technique choisie) ;

  des facteurs propres à l'animal (sensibilité, microbiote, auto-traumatisme) ;

  la qualité des soins systémiques et locaux réalisés par le propriétaire.

- Réalisation d'un examen bactériologique (zone atteinte, de type radiodermite, mucite…) et d'un antibiogramme dans la mesure du possible.

- En l'absence d'identification de germes : sélectionner l'antibiotique selon son efficacité documentée contre les agents pathogènes les plus couramment associés à des infections dans la localisation anatomique des effets secondaires (Tableau 1).

Les antimicrobiens oraux les plus courants sont ceux qui sont traditionnellement utilisés pour le traitement des **infections cutanées**, avec un spectre d'activité essentiellement dirigé contre les bactéries gram-positif, avec notamment la céfalexine (céphalosporine de 1ère génération, AMEG* C) et l'amoxicilline/acide clavulanique (famille des pénicillines à spectre élargi, AMEG C) (3).
Dans près de 70% des cas, les radiothérapeutes vétérinaires utilisent un traitement antibiotique topique de type sulfadiazine argentique (antibiotique sulfamidé) dès l'apparition des premiers signes de radiodermite aigüe (3).

Lors d'irradiation de la tête ou de la région cervicale, les patients peuvent également développer **une inflammation de la muqueuse de la cavité buccale ou de la sphère oro-pharyngée.** Les antibiotiques souvent choisis pour le traitement d'une mucite oro-pharyngée sont ceux qui ciblent plus efficacement les bactéries anaérobies de la flore oro-pharyngée et digestive haute. Ainsi, l'amoxicilline/acide clavulanique (AMEG C) et la clindamycine (AMEG C) (famille des lincosamides) font partie des antibiotiques les plus couramment utilisés (4).

Lors de **conjonctivite**, les antibiotiques sont conseillés en cas d'infection bactérienne secondaire confirmée. Les antibiotiques à faible pénétration oculaire et possédant surtout une action de surface sont le plus souvent employés, en traitement topique. L'association néomycine (AMEG C) - polymyxine B (large spectre, AMEG B) en collyre ou en pommade est un bon choix en traitement initial chez les chiens et les chats (5). En l'absence d'ulcère cornéen (test fluorescéine négatif), une spécialité associant antibiotique et corticoïde peut être prescrite (5).

Lorsque le tractus intestinal se trouve dans le champ d'irradiation (irradiation pelvienne, de la cavité abdominale, ou de la région périanale), les patients peuvent développer une **recto-colite aigüe (4)**. Le traitementde choix pour la colite repose souvent sur l'utilisationdu métronidazole (famille des nitro-5-imidazolés, AMEG D) en combinaison avec d'autres traitements gastro-intestinaux de soutien.

Catégorisation AMEG : *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

Résistances connues

La résistance à la méticilline est apparue rapidement chez les staphylocoques, et représente une grave préoccupation. Les souches multi-résistantes (MDR, *multi-drug resistance*) représentent de 20 à 66 % de l'ensemble des soumissions cliniques de *S. pseudintermedius* chez les chiens et chats, et présentent un risque potentiel (bien que peu fréquent) de transmission zoonotique (6).

Federica Conti (GEO)
Franck Floch (GEO)

Tableau 1 : *Traitement antibiotique recommandé en fonction de la localisation des effets secondaires aigus*

TISSU IMPLIQUÉ	APPARITION	TYPE D'INFLAMMATION	POSSIBLES SIGNES CLINIQUES	BACTÉRIES IMPLIQUÉES	ANTIBIOTIQUES RECOMMANDÉS : DURÉE DE TRAITEMENT CONFORME AUX DONNÉES DU RCP
Cutané	Moitié/fin du traitement Pic à 10-14 jours suivant la fin de l'irradiation	Radiodermite sèche Radiodermite exsudative Radionécrose aiguë	Rougeur cutanée Formation de pellicules Exsudation et formation de croûtes Douleur et prurit	Aérobies Gram + Staphylocoques Streptocoques Entérocoques	Céfalexine (AMEG C) minimum 15 mg/kg tous les 12h OU Amoxicilline/acide clavulanique (AMEG C), minimum 12,5 mg/kg tous les 12h
Muqueuse oropharyngée	Moitié/fin du traitement Pic à 10-14 jours suivant la fin de l'irradiation	Mucite légère associée à une rougeur Mucite humide Œdème, plaques fibrineuses et ulcération	Mauvaise haleine Hypersalivation Anorexie Douleur	Anaérobies, Gram + ou – *Bacteroides spp.* *Porphyromonas spp.* *Fusobacterium spp.* *Prevotella spp.*	Clindamycine (AMEG C) 11 mg/kg tous les 24 h OU Amoxicilline/acide clavulanique (AMEG C), minimum 12,5 mg/kg tous les 12 h
Muqueuse intestinale	Moitié du traitement Phase aiguë réversible en quelques jours	Colite	Ténesme fécal ou dyschésie Diarrhée Hémochésie Méléna	Anaérobies, Gram + ou – *Clostridium spp.* *Bacteroides spp.* *Fusobacterium spp.*	Métronidazole (AMEG D), 15 mg/kg tous les 12h
Conjonctive	Moitié/fin du traitement Pic à 7-10 jours suivant la fin de l'irradiation	Conjonctivite séreuse Conjonctivite purulente Conjonctivite folliculaire	Rougeur Œdème Exsudat séreux et/ou purulent	Gram + ou – Staphylocoques Streptocoques *Pseudomonas spp.*	Néomycine (AMEG C) et polymyxine B (AMEG B) collyre ou pommade, 3-4 fois par jour OU framycétine (AMEG C) et dexaméthasone tous les 12h

Federica Conti (GEO)
Franck Floch (GEO)

> Choix de l'antibiotique pour le traitement d'une radiotoxicité retardée

La toxicité retardée de la radiothérapie implique des effets secondaires irréversibles, de type fibrose ou nécrose le plus souvent, sans contexte infectieux sous-jacent. Ainsi, une antibiothérapie systémique n'est pas recommandée dans la prise en charge d'une toxicité retardée dans la majorité des cas.

> Choix de l'antibiotique pour la prévention d'une radiotoxicité aiguë

Il n'existe pas, à ce jour, d'argument pour une prescription à titre prophylactique d'un antibiotique dans le cadre de la mise en place d'une radiothérapie, que ce soit en médecine vétérinaire ou en médecine humaine. Une antibiothérapie prophylactique ne permet de réduire ni la fréquence, ni l'intensité des effets secondaires aigus.

Cette pratique peut, au contraire, avoir des conséquences néfastes, comme favoriser une **antibiorésistance.**

Dans une étude prospective récente, randomisée et contrôlée (6), 9 chiens ont été traités avec de la céfalexine à la dose de 22 mg/kg PO BID à titre prophylactique, instaurée à mi-parcours d'un protocole de radiothérapie fractionnée (avant le développement d'une radiodermite), tandis que 7 chiens n'ont pas reçu de traitement antibiotique prophylactique (groupe contrôle). Le groupe de chiens traité à titre prophylactique a présenté un taux d'infections multi-résistantes significativement plus élevé, ainsi qu'une radiodermite d'intensité plus marquée et de durée plus longue que le groupe contrôle. Ainsi, une antibiothérapie prophylactique n'est pas recommandée dans cette indication.

CONDUITE DU TRAITEMENT

Traitement antibiotique

Le respect du RCP (« Résumé des Caractéristiques du Produit ») des spécialités utilisées dans le traitement des affections bactériennes reste la règle primordiale jusqu'à éventuelle évolution et/ou réévaluation.

Réaliser des contrôles cliniques réguliers est fondamental dans le contexte d'un suivi post-radiothérapie, afin de réévaluer et d'adapter la prise en charge thérapeutique si nécessaire.

En cas d'infection chronique et/ou persistante, la réalisation d'un examen bactériologique et d'un antibiogramme reste fondamentale afin de choisir la molécule adéquate, dans le respect des recommandations de la commission européenne (https://bit.ly/2s7LUF2).

> Mesures alternatives et complémentaires

Mesures alternatives

Aucune. Le traitement antibiotique est nécessaire lors de la confirmation d'une infection dans le cadre d'effets secondaires aigus consécutifs à la radiothérapie.

Mesures complémentaires

Dans le contexte de la prise en charge d'effets secondaires aigus suite à une radiothérapie, la prise en charge symptomatique doit être complète et multimodale. En effet, l'antibiothérapie topique et/ou systémique est souvent accompagnée d'anti-inflammatoires, de soins locaux (à adapter en fonction de la localisation anatomique des effets secondaires), d'antalgiques, et du port d'une collerette afin de limiter les traumatismes auto-induits.

A noter enfin que le traitement et le suivi des effets secondaires aigus post-radiothérapie doit être réalisé en suivant les recommandations du radiothérapeute en charge du protocole d'irradiation, tout en gardant un échange d'informations avec le service de radiothérapie concerné.

Federica Conti (GEO)
Franck Floch (GEO)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. VAIL DM, THAMM DH, LIPTAK JM. Withrow &MacEwen's Small Animal Clinical Oncology.Elsevier ed. Sixth Edition, 2020. Chapter 13, 209-230.

2. HALPERIN EC, WAZER DE, PEREZ CA, BRADY LW. Perez and Brady's Principles and practice of radiation oncology. *Lippincott Williams & Wilkins ed. Sixth Edition*, 2013. Chapter 2, 211-245.

3. FLYNN AK ET LURIE DM. Canine acute radiation dermatitis, a survey of current management practices in North America. Vet Comp Oncol. 2007;5:197–207.

4. BOUDREAUX B. Antimicrobial use in the veterinary cancer patient. Vet Clin Small Anim. 2014;44:883–891.

5. BOUHANNA L.Ophtalmologie du chien et du chat: critères de choix d'un antibiotique AbstractVet. 2015;19:9-11.

6. KEYERLEBER MA ET FERRER L. Effect of prophylactic cefalexin treatment on the development of bacterial infection in acute radiation-induced dermatitis in dogs: a blinded randomized controlled prospective clinical trial. Vet Dermatol.2018;29:37-e18.

RETOUR AU SOMMAIRE

Eric Bomassi (GECA)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

RECOMMANDATIONS D'ANTIBIOTHÉRAPIE LORS D'ENDOCARDITE BACTÉRIENNE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

RÉSULTAT ATTENDU

1. Optimiser et réduire, lorsque c'est possible, l'usage des antibiotiques.
2. Eviter l'usage des antibiotiques dans les situations où cela ne s'avère pas nécessaire.
3. Eviter l'usage systématique des antibiotiques lors de suspicion d'endocardite.

AVERTISSEMENT

Les myocardites ne sont pas envisagées dans cette fiche de recommandations. Elles sont majoritairement inflammatoires ou infectieuses, d'origine virale (parvovirus, coronavirus...), ou encore parasitaire chez le chien et le chat. Leur traitement ne nécessite pas l'utilisation d'antibiotiques. Dans de rares cas les myocardites sont d'origine bactérienne, mais secondaires à une endocardite avec un foyer primaire, une septicémie, un corps étranger, un traumatisme perforant... Ces affections semblent être responsables d'altérations myocardiques comparables à celles rencontrées lors de cardiomyopathies.

SITUATION ACTUELLE

> *Contexte*

Une endocardite est une inflammation de l'endocarde, classiquement localisée à l'endocarde valvulaire et secondaire à une infection bactérienne. Une endocardite survient toujours à la suite d'une septicémie ou d'une bactériémie au cours de laquelle le germe se greffe sur l'endocarde après diffusion sanguine à partir d'un foyer primaire (abcès prostatique, métrite, spondylodiscite, gingivite, pyodermite...). La prolifération des bactéries provoque des lésions ulcératives, perforantes et végétantes. Les valves les plus fréquemment atteintes sont les valves aortiques (51 %) et mitrales (59 %). Les valves tricuspides et pulmonaires sont rarement atteintes. La prévalence des endocardites est faible chez le chien, environ 0,05 %. Chez le chat, les endocardites sont encore plus rares avec une prévalence de 0,007 %. Ces infections affectent majoritairement les chiens de grande race (92 % des cas d'endocardite) : Labrador, Berger allemand, Boxer, Rottweiler, Dalmatien, Dobermann, et les animaux sensibles (animaux débilités, immunodéprimés, diabétiques, porteurs de cathéters de longue durée...). Elles peuvent évoluer selon un mode suraigu, aigu ou chronique. Le chien mâle est plus représenté que la femelle (66 % de mâles, 34 % de femelles). Pour cette espèce, 78 % des animaux atteints ont plus de 5 ans. Chez le chat, la médiane d'âge est de 9 ans et il n'y a pas de prédisposition sexuelle. Les bactéries sont majoritairement des staphylocoques ou des streptocoques (*cf. infra*, diagnostic bactériologique).

> *Pratiques actuelles de traitement*

Les antibiotiques sont prescrits lors d'endocardites, après confirmation ou suspicion de l'infection bactérienne. Cette antibiothérapie concerne également le foyer primaire et le ou les germe(s) responsables lorsqu'ils sont identifiés. Dans un contexte infectieux, ils peuvent être prescrits en l'absence d'identification de ce foyer et du/des germes(s) incriminé(s).

Les principaux antibiotiques utilisés sont, par ordre d'importance estimée :

- **pour les traitements par voie orale :** amoxicilline (catégorie AMEG** D), amoxicilline + acide clavulanique (AMEG C), fluoroquinolones* (enrofloxacine* et marbofloxacine* : AMEG B), céphalosporines de première génération (céfalexine AMEG C) ;

Eric Bomassi (GECA)

- **pour les traitements par voie injectable :** céfalexine, céfovécine* (catégorie AMEG B), fluoroquinolones* (enrofloxacine*, marbofloxacine*), bêta-lactamines.

L'utilisation des antibiotiques est systématique, que le foyer infectieux soit identifié et localisé ou non, que le germe soit identifié ou non.

*** Antibiotique d'importance critique, réglementation spécifique et contraignante** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

****Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

> *Pathogènes en cause*

- ***Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Pseudomonas spp., Corynebacterium spp.***
- ***Escherichia coli***
- ***Germes anaérobies***

> *Approche diagnostique des endocardites infectieuses*

- **Diagnostic clinique**

Les signes cliniques rencontrés sont la conséquence des lésions cardiaques et extracardiaques liées à l'infection et la bactériémie. Selon le lieu exact du foyer primaire, les manifestations sont variables : troubles digestifs, toux, témoin de bronchopneumopathie, boiterie (53 % des animaux présentent un trouble locomoteur lors du diagnostic, pouvant être lié à une polyarthrite secondaire ou à une spondylodiscite primaire). Les modifications cardiaques (anomalies du fonctionnement myocardique, valvulaire, troubles du rythme) sont responsables d'une insuffisance cardiaque de survenue souvent brutale. Chez le chat, les manifestations respiratoires et locomotrices prédominent, respectivement secondaires à la décompensation cardiaque et à des thrombo-embolies ou à des arthrites septiques.

- **Diagnostic radiographique**

Les radiographies thoraciques n'apportent pas d'information spécifique.

- **Diagnostic électrocardiographique**

Les anomalies du tracé électrocardiographique sont éventuellement celles d'une cardiomégalie gauche ou des dysrythmies.

- **Diagnostic échocardiographique**

Selon la localisation de l'infection cardiaque, l'examen bidimensionnel montre des modifications morphologiques myocardiques (remodelage, plages hypo/hyperéchogènes), cavitaires (dilatations atriales et ventriculaires) et, de façon plus fréquente et souvent spectaculaire, des modifications valvulaires : épaississement avec végétations, images de thrombus et/ou embolisations. L'examen TM n'est pas spécifique des endocardites. L'examen Doppler révèle les insuffisances d'ouverture valvulaire dues aux végétations (sténose aortique ou mitrale) ou de fermeture (régurgitation mitrale, insuffisance aortique) et les séquelles éventuelles après cicatrisation.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Dans un contexte d'infection bactérienne, l'antibiothérapie est obligatoire pour combattre l'infection de l'endocarde et celle du foyer primaire.

Le pronostic d'une endocardite est toujours réservé. Chez le chien la médiane de survie est de 54 jours. Chez le chat, la médiane de survie est de 31 jours.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

Une hémoculture, éventuellement réitérée sur plusieurs jours consécutifs, peut permettre l'isolement et l'identification du germe ainsi que la réalisation d'un antibiogramme.

Les résultats sont variables et l'agent causal n'est identifié que dans 58 % seulement des hémocultures mises en œuvre.

Eric Bomassi (GECA)

Le germe le plus fréquent est une bactérie Gram + (51 % des cas identifiés) avec une prédominance de *Streptococcus canis* pour 24 % des cas identifiés. Une bactérie Gram – est présente dans 22 % des cas identifiés.

La numération/formule sanguine est caractéristique d'un processus inflammatoire et infectieux : leucocytose ou leucopénie.

Les modifications biochimiques sont diverses en fonction de l'atteinte clinique (insuffisance rénale, hépatique, pancréatite, CIVD...).

Il faut reconnaître que la difficulté d'isolement du germe, le temps nécessaire à sa mise en évidence associé à la gravité de l'infection et sa rapidité d'évolution justifient une antibiothérapie très précoce, initiée avant l'isolement du germe, dès lors que l'examen échocardiographique a mis en évidence des végétations valvulaires compatibles avec une endocardite.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Pathogènes en cause*

1. Traitement de la maladie causale (pyomètre, arthrite septique...) et traitement anti-infectieux. Le choix d'un antibiotique doit être orienté, si possible, en fonction du résultat de l'hémoculture identifiant le germe, de l'antibiogramme ainsi qu'en fonction du site primaire de l'infection.

Choix d'un antibiotique en fonction du germe et de la localisation du foyer primaire
(d'après Sykes JE, Kittleson MD, Pesavento PA, Byrne BA, MacDonald KA, Chomel BB.Evaluation of the relationship between causative organisms and clinical characteristics of infective endocarditis in dogs: 71 cases (1992-2005). J Am Vet Med Assoc 2006;228:1723-1734)

SOURCE DE L'INFECTION	GERME EN CAUSE	ANTIBIOTHÉRAPIE INITIALE	ANTIBIOTHÉRAPIE EN CAS D'ÉCHEC DU TRAITEMENT INITIAL
Pyodermite	*Staphylococcus spp.*	Céphalosporine de première génération (céfalexine) ou seconde génération (pharmacopée humaine) (AMEG C)	Aminoglycoside (AMEG C) Fluoroquinolone* (AMEG B)
Tractus gastro-intestinal Péritonite Tractus urinaire	*Escherichia coli*	Sulfamide (AMEG D) Aminoglycoside (AMEG C) Fluoroquinolone* (AMEG B)	Céphalosporine de troisième génération (céfovécine* AMEG B)
Tractus urogénital Peau Tractus respiratoire	*Streptococcus spp.*	Aminopénicilline (AMEG D) Céfalexine (AMEG C)	Céphalosporine de seconde génération (pharmacopée humaine) (AMEG C) Clindamycine (AMEG C)
Plaies, brûlures Actes invasifs (trachéostomie, cathéter...)	*Pseudomonas spp.*	Aminoglycoside (AMEG C) Fluoroquinolone* (AMEG B)	Céphalosporine de troisième génération (céfovécine* AMEG B)
Abcès Cavité buccale Tractus digestif Exsudats cavitaires	*Germes anaérobies*	Aminopénicilline (AMEG D) Métronidazole (AMEG D) Clindamycine (AMEG C)	Amoxicilline-acide clavulanique (AMEG C)
Peau Muqueuses	*Corynebacterium spp.*	Aminopénicilline (AMEG D) Macrolides (AMEG C)	Fluoroquinolones* (AMEG B)

Eric Bomassi (GECA)

2. En l'absence d'hémoculture ou d'identification des bactéries responsables, mise en place d'une antibiothérapie prolongée, d'activité bactéricide (4 à 6 semaines minimum de traitement), ciblant à la fois les Gram + et les Gram -. Une diffusion plasmatique maximale de l'antibiotique doit être recherchée (intérêt de la voie IV en début de traitement pendant 1 à 2 semaines).

3. Le respect des RCP des spécialités vétérinaires utilisées pour le traitement de cette affection bactérienne est la règle jusqu'à éventuelle évolution et /ou réévaluation.

> Mesures alternatives et complémentaires

- **Mesures alternatives**

  Aucune. Le traitement antibiotique est nécessaire lors d'endocardites bactériennes.

- **Mesures complémentaires**

  Traitement spécifique des conséquences organiques de l'endocardite :
  traitement de l'insuffisance rénale ;
  traitement des troubles digestifs ;
  traitement de la CIVD ;
  traitement de l'insuffisance cardiaque ;
  traitement des thrombo-embolies (chat).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. PALERME JS, JONES A , WARD J, BALAKRISHNAN N, LINDER K , BREITSCHWERDT E , KEENE B. Infective Endocarditis in 13 Cats. J Vet Cardiol2016;18:213-225

2. MACDONALD K. Infective endocarditis in dogs: diagnosis and therapy.Vet Clin North Am Small AnimPract 2010;40:665-684.

3. PEDDLE G, SLEEPER MM. Canine bacterial endocarditis: a review.J Am Anim Hosp Assoc 2007;43:258-263.

4. SYKES JE, KITTLESON MD, CHOMEL BB, MACDONALD KA, PESAVENTO PA Clinicopathologic findings and outcome in dogs with infective endocarditis: 71 cases (1992-2005). J Am Vet Med Assoc 2006;228:1735-1747.

5. DIXON-JIMENEZ A, MARGIOCCO ML. Infectious endocarditis and chylothorax in a cat.J Am Anim Hosp Assoc. 2011;47:121-126.

6. PEKÁRKOVÁ M, LANG J, HOWARD J. Infectious endocarditis caused by gas-producing Escherichia coli in a diabetic dog.J Small AnimPract. 2008;49:44-46.

7. MILLER MW, FOX PR, SAUNDERS AB. Pathologic and clinical features of infectious endocarditis. J Vet Cardiol2004;6:35-43.

8. WALL M, CALVERT CA, GREENE CE. Infective endocarditis in dogs. CompContin Ed Pract Vet 2002;24:614-625.

9. COOK LB, COATES JR, DEWEY CW, GORDON S, MILLER MW, BAHR A. Vascular encephalopathy associated with bacterialendocarditis in four dogs.J Am Anim Hosp Assoc. 2005;41:252-258.

10. FORRESTER SD, FOSSUM TW, MILLER MW. Pneumothorax in a dog with a pulmonary abscess and suspected infective endocarditis.J Am Vet Med Assoc1992;200:351-354.

11. FRAGA VELOSO G, FRAGA MANTEIGA E, TREHY M, FREEMAN A, MCCONNELL JF, DUKES MCEWAN J. Septic pericarditis and myocardial abscess in an English Springer spaniel.J VetCardiol 2013;1:

RETOUR AU SOMMAIRE

Cyrill Poncet (GEC)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

ANTIBIOTIQUES ET DÉFINITIONS UTILES EN CHIRURGIE

ANTIBIOCOUVERTURE

Il s'agit d'une administration d'antibiotique effectuée après l'intervention chirurgicale, pendant une longue durée et non ciblée en fonction du germe ou du risque infectieux.

ANTIBIOPROPHYLAXIE

Appelée auparavant antibioprévention, l'antibioprophylaxie a pour but de participer à la réduction en fréquence et en gravité d'un risque d'infection hypothétique mais précis, lié à une intervention chirurgicale donnée. Elle intervient en phase de contamination éventuelle pour créer localement des conditions défavorables à la multiplication microbienne. Elle est empirique, basée sur la sensibilité des bactéries potentielles. Dans tous les cas, l'antibioprophylaxie reste un acte ciblé, précoce et ponctuel.
L'antibioprophylaxie est encore autorisée dans des situations bien précises mais elle est encadrée réglementairement (cf. fiches dédiées). Les antibiotiques critiques sont interdits en antibioprophylaxie.

ANTIBIOTHÉRAPIE

L'antibiothérapie utilise les antibiotiques pour détruire ou inactiver les germes responsables d'une infection du site opératoire avérée.

CONTAMINATION

La contamination se définit par la souillure du site chirurgical par des germes pathogènes. Cela ne signifie pas forcément infection, qui ne se manifestera que si les germes peuvent se multiplier dans des conditions favorables. On considère généralement qu'il faut environ 10^5 à 10^6 germes pathogènes par gramme de tissu pour qu'une infection puisse apparaître dans des conditions normales (ce chiffre correspond au « seuil critique »).

INFECTION DU SITE OPÉRATOIRE

Une infection du site opératoire est une infection qui survient à la suite d'une intervention chirurgicale. Elle se définit par la pénétration et le développement de germes pathogènes, qui peuvent rester localisés, diffuser par voie sanguine ou répandre leur toxine dans l'organisme. Elle peut être superficielle (peau et tissu sous-cutanés) ou profonde (muscles, organes et cavités).

INFECTION NOSOCOMIALE

Une infection est dite nosocomiale si elle apparaît au cours ou à la suite d'une hospitalisation et si elle était absente à l'admission au centre de soins. Ce critère est applicable à toute infection.

RETOUR AU SOMMAIRE

Cyrill Poncet (GEC)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

CLASSIFICATION DES INTERVENTIONS CHIRURGICALES

INTERVENTION CHIRURGICALE PROPRE

Selon la classification d'Altemeier une intervention chirurgicale est dite propre si elle est réalisée sur un site stérile et non traumatisé, sans faute technique et sans ouverture de viscères creux.

INTERVENTION CHIRURGICALE PROPRE-CONTAMINÉE

Selon la classification d'Altemeier une intervention chirurgicale est dite propre-contaminée si elle réalisée sur un site stérile et non traumatisé, avec faute technique mineure ou une ouverture d'un viscère creux avec contamination très faible en l'absence d'infection ou d'inflammation évidente.

INTERVENTION CHIRURGICALE CONTAMINÉE

Selon la classification d'Altemeier une intervention chirurgicale est dite contaminée si elle réalisée sur **un site récemment traumatisée** (moins de 4 heures), avec faute technique grave ou une ouverture d'un tube digestif inflammatoire, une ouverture des voies biliaires ou urogénitales infectées, et ce, en l'absence de pus.

INTERVENTION CHIRURGICALE SALE

Selon la classification d'Altemeier une intervention chirurgicale est dite sale si elle réalisée sur un site traumatisé de façon tardive (plus de 4 heures) et/ou présentant des tissus dévitalisés, des corps étrangers ou du pus, une intervention sur des viscères perforés ou nécrosés, ou contaminée par des matières fécales.

RETOUR AU SOMMAIRE

Cyrill Poncet (GEC)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

ANTIBIOPROPHYLAXIE EN CHIRURGIE GÉNÉRALE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

OBJECTIFS

1. Etudier les données scientifiques établies concernant l'antibioprophylaxie en chirurgie générale.

2. Proposer des recommandations d'utilisation raisonnée des antibiotiques dans le cadre de l'antibioprophylaxie.

SITUATION ACTUELLE ET COMPRÉHENSION DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE PÉRI-OPÉRATOIRE

Cadre réglementaire : article 107-3 du règlement (UE) 2019/6 du parlement européen et du conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE

« Les médicaments antimicrobiens ne sont pas utilisés à des fins prophylactiques, ***si ce n'est dans des cas exceptionnels,*** *pour l'administration sur un animal individuel ou un nombre restreint d'animaux* ***lorsque le risque d'infection*** *ou de maladie infectieuse* ***est très élevé*** *et* ***que les conséquences ont toutes les chances d'être graves.*** *Dans de tels cas, l'utilisation de médicaments antibiotiques à des fins prophylactiques se limite à l'administration à un animal individuel uniquement, dans les conditions énoncées au premier alinéa ».*

Bien que parfois considérée comme une pratique inutile, voire nuisible en termes de lutte contre l'antibiorésistance, l'antibioprophylaxie péri-opératoire reste un atout pour prévenir des complications infectieuses hypothétiques mais néanmoins possibles. Elle doit être adaptée à chaque type d'acte chirurgical. Son intérêt ne réside que pour des interventions présentant un risque de contamination pouvant évoluer vers une infection susceptible de compromettre la récupération de l'animal.
L'antibioprophylaxie raisonnée est incontournable pour limiter les conséquences parfois dramatiques des infections du site opératoire. Son intérêt ne doit pas être sous-estimé car les études cliniques ont démontré que l'antibioprophylaxie divisait le taux d'infection par 4.

L'intérêt de l'antibioprophylaxie a été clairement démontré dans plusieurs études impliquant des procédures orthopédiques standardisées chez le chien mais, à ce jour, aucune étude n'a apporté d'éléments significatifs quant à son intérêt en chirurgie générale.

L'antibioprophylaxie est un acte qui doit être raisonné car il n'est pas exempt de risques pour :

- **le patient :** en raison de la toxicité propre des antibiotiques, des réactions induites par ceux-ci et de l'altération potentielle de la flore microbienne commensale. L'apparition possible d'antibiorésistance a été démontrée ;

- **la structure vétérinaire :** l'usage abusif ou inadapté d'antibiotiques a pour effet inéluctable l'émergence de souches bactériennes multirésistantes dans l'environnement hospitalier. Ces faits sont parfaitement établis en médecine humaine et des exemples sont maintenant cités dans la littérature vétérinaire ;

- **l'Homme et son environnement :** émergence et propagation de germes résistants ou multi-résistants.

Ainsi, si le principal intérêt de l'antibioprophylaxie en chirurgie générale est de diminuer l'incidence des infections post-opératoires, elle doit aussi être utilisée dans l'objectif de limiter les effets secondaires sur le patient ainsi que sur la flore microbienne endogène et environnementale.

Cyrill Poncet (GEC)

À NOTER

L'antibioprophylaxie en chirurgie générale ne se soustrait en aucun cas au respect de conditions d'hygiène et d'asepsie strictes. C'est bien un geste complémentaire qui ne peut se passer d'un geste chirurgical sûr, d'une chirurgie aseptique et d'une gestion précise du patient.

ANTIBIOPROPHYLAXIE RAISONNÉE EN CHIRURGIE GÉNÉRALE

> Principes de l'antibioprophylaxie

L'antibioprophylaxie ne se substitue pas aux précautions chirurgicales, il faut donc continuer à utiliser les meilleures méthodes de désinfection, d'asepsie, etc.

Quelques grandes règles sont à respecter :

- l'antibioprophylaxie doit s'adresser à une cible bactérienne définie, reconnue comme la plus fréquemment incriminée. Le protocole d'antibioprophylaxie doit comporter une molécule incluant dans son spectre cette cible bactérienne mais elle ne doit pas chercher à considérer toutes les bactéries qui peuvent être rencontrées ; **les antibiotiques d'importance critique (AIC) ne peuvent pas être utilisés en antibioprophylaxie** (ils sont réservés, sous conditions, à un usage curatif voire métaphylactique : décret n° 2016-317 du 16 mars 2016) ;

- l'antibioprophylaxie est administrée par voie intraveineuse pour obtenir un pic de concentration rapide. L'administration doit toujours précéder l'acte opératoire dans un délai minimum de 30 minutes et d'1 heure maximum ;

- elle doit durer le temps de l'intervention chirurgicale. Des réinjections sont pratiquées pendant la période opératoire, toutes les deux demi-vies de l'antibiotique. Si les injections peuvent être prolongées au-delà du temps de la chirurgie, celles-ci doivent être limitées à une période de 24h post-opératoire ;

- idéalement, l'efficacité des protocoles d'antibioprophylaxie doit être régulièrement réévaluée par une surveillance des taux d'infections postopératoires.

INDICATIONS DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE EN CHIRURGIE GÉNÉRALE

En prenant en compte le type d'intervention et sa durée, les recommandations actuelles peuvent se résumer dans le tableau ci-dessous :

Indications de l'antibioprophylaxie vétérinaire selon la classification d'Altemeier, la durée de chirurgie et le statut ASA* du patient.

CLASSE	CLASSIFICATION	CONDUITE À TENIR
I	Propre	Antibioprophylaxie non nécessaire sauf : intervention > 90 min, insertion d'un matériel non résorbable (implants, drains, ...), patients à risque (ASA* 3 à 5)
II	Propre-contaminée	Antibioprophylaxie recommandée, car bénéfices supérieurs aux risques
III	Contaminée	Relève de l'antibiothérapie
IV	Sale	Antibioprophylaxie inutile. Antibiothérapie raisonnée nécessaire.

***ASA* :** American Society of Anesthesiologists. Physical Status lassification System*

Cyrill Poncet (GEC)

Ces recommandations mettent l'accent sur le fait que l'**antibioprophylaxie n'est pas nécessaire pour tous les patients**. Elles font appel au sens clinique des vétérinaires pour décider du recours à l'antibioprophylaxie au cas par cas, ainsi qu'à un regard critique pouvant être porté sur les recommandations en chirurgie humaine.

À NOTER

Pour une intervention chirurgicale dite propre, de courte durée sur un patient en bonne santé avec un risque anesthésique ASA 1 ou 2, l'antibioprophylaxie n'est pas recommandée.

> *Choix des antibiotiques*

Le choix de l'antibiotique dépend de plusieurs facteurs parmi lesquels on retrouve :

- le type d'intervention chirurgicale ;
- les bactéries pathogènes cibles les plus probables ;
- l'efficacité et la sûreté du geste chirurgical ;
- le coût et les données épidémiologiques locales (souches résistantes éventuellement présentes au sein de la structure vétérinaire).

À ce jour, il n'y a malheureusement en France aucun antibiotique administrable par voie intraveineuse, avec AMM vétérinaire, pouvant être conseillé dans le cadre d'une antibioprophylaxie. La céfalexine (AMEG** C), céphalosporine de première génération encore récemment disponible, était la molécule de référence dans ce domaine. Son activité bactéricide, son efficacité contre les staphylocoques et *Escherichia coli* ainsi que sa faible toxicité en faisaient un antibiotique de choix dans la plupart des situations courantes.

D'autres molécules comme la céfazoline (catégorie AMEG C), l'association amoxicilline-acide clavulanique (AMEG C) et l'amoxicilline (AMEG D), sont envisageables mais ne disposent pas d'AMM vétérinaire (spécialités humaines : recours à la « cascade »).

Les céphalosporines de 3ème et 4ème génération et les quinolones (AIC***), facilement disponibles dans le milieu vétérinaire, sont en revanche **formellement et réglementairement interdites** en prophylaxie chirurgicale.

** **Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

*** **Antibiotique d'importance critique :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

À NOTER

Pour qu'une antibioprophylaxie soit bénéfique il faut que :
- **l'intervention soit liée à un risque infectieux significatif ;**
- **l'antibiotique utilisé ait une action sur les germes potentiellement infectants ;**
- **l'antibiotique soit actif sur le site opératoire dès le début de l'intervention ;**
- **l'antibiotique ait un spectre étroit afin de ne pas déséquilibrer la flore commensale.**

> *Durée de l'antibioprophylaxie*

L'antibioprophylaxie ne doit pas se prolonger dans la période post-opératoire au-delà de 12 à 24 heures. En s'appuyant sur des études de médecine humaine, certains auteurs recommandent l'arrêt dès la fin de l'intervention, d'autres préconisent de procéder à des injections répétées sans excéder la période de 24 heures.

L'erreur la plus fréquente consiste à poursuivre l'administration de l'antibiotique au-delà de cette période. Cette pratique n'est, *a priori*, pas associée à des taux d'infections post-opératoires plus faibles. En revanche, elle contribue à l'émergence de résistances, de surinfections et d'infections nosocomiales.

À NOTER

Il est recommandé d'utiliser l'antibioprophylaxie uniquement lorsqu'elle est indiquée et de sélectionner l'antibiotique en fonction de son efficacité contre les agents pathogènes les plus courants entrainant des infections du site opératoire pour une opération spécifique et à la lumière des recommandations publiées.

Cyrill Poncet (GEC)

> *Antibiotiques de « couverture » : terme et pratique à bannir*

Il est aujourd'hui largement admis que « l'antibiothérapie de couverture » ou « antibiocouverture » (administration d'antibiotique effectuée après l'intervention chirurgicale, pendant une longue durée et non ciblée en fonction du germe ou du risque infectieux) qui n'a aucun fondement scientifique, **est inefficace pour prévenir une infection du site opératoire.**

Utilisée pendant de longues décennies, cette pratique s'est révélée décevante et de nombreuses études ont montré son inefficacité, voire sa dangerosité.

En effet, « l'antibiocouverture », outre son surcoût inutile, ne prévient pas les risques d'infection du site opératoire. Elle peut devenir délétère en favorisant d'une part, l'apparition de germes antibiorésistants et, d'autre part, les infections nosocomiales. Cette pratique est maintenant clairement déconseillée en médecine humaine. **Trop ancré dans les habitudes, il est important que le milieu vétérinaire prenne conscience de ce mésusage.**

À NOTER

Une prise de conscience de la profession vétérinaire est nécessaire quant à l'utilisation abusive des antibiotiques en période post-opératoire. Son surcoût inutile, son intérêt limité dans la prévention d'infections du site opératoire associé à un risque accru de développement de bactéries multirésistantes, doivent faire oublier cette mauvaise pratique.

CHOIX THÉRAPEUTIQUES EN CHIRURGIE GÉNÉRALE

Certaines recommandations peuvent être formulées de façon spécifique selon le type d'intervention chirurgicale. Ces recommandations prennent en compte la nature des germes pouvant être rencontrés, celle de l'intervention (classification d'Altemeier), sa durée, ainsi que le statut du patient.

> *Recommandations en chirurgie cardio-thoracique*

Les chirurgies cardio-vasculaires sont des interventions propres de classe I. Les bactéries les plus fréquemment rencontrées sont *Staphylococcus pseudintermedius* et dans une moindre mesure les bactéries anaérobies *(Clostridium, Bacteroides).*

Les chirurgies thoraciques non cardiaques sont catégorisées en classe I ou II, selon que l'on ouvre ou non les bronches ou la trachée. Les principaux contaminants sont les staphylocoques et les streptocoques de l'appareil respiratoire superficiel. Chez l'animal sain, l'appareil respiratoire profond n'est pas une source significative de germes bactériens.

Une antibioprophylaxie, arrêtée dès la fin de l'intervention, à base de céphalosporine de 1ère génération (céfazoline sans AMM vétérinaire : recours à la cascade) est indiquée de façon systématique.

> *Recommandations en chirurgie orale ou pharyngée*

Les principaux germes rencontrés sont *Staphylococcus spp.,* Streptococcus spp. ainsi que les bactéries anaérobies, largement présentes au niveau de la langue, des dents et des muqueuses gingivales. Cependant la richesse de la vascularisation dans cette région contribue à réduire significativement les infections post-opératoires.

Une antibioprophylaxie est recommandée, lors de soins et chirurgie dentaires, pour limiter les risques de bactériémie. Pour les autres interventions de la tête et du cou, l'antibioprophylaxie est recommandée pour les chirurgies propres-contaminées et contaminées, mais ne l'est pas pour les chirurgies propres.

Les antibiotiques incluant un spectre le plus large possible contre les germes anaérobies sont conseillés, comme l'association amoxicilline-acide clavulanique (AMEG C). La clindamycine (AMEG C) ou l'association spiramycine-métronidazole (AMEG C) sont également intéressantes mais disponibles uniquement sous forme orale.

Cyrill Poncet (GEC)

> Recommandation en chirurgie auriculaire

Les principaux germes rencontrés sont des staphylocoques majoritairement producteurs de bêta-lactamases, *Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis* et *Escherichia coli.*

Les interventions chirurgicales se font le plus souvent dans le contexte d'une otite chronique, dans laquelle un ou plusieurs traitements antibiotiques n'ont pas apporté de guérison. Une antibiothérapie **sur la base d'un antibiogramme** doit permettre de sélectionner l'antibiotique le plus pertinent. Dans ce cas, l'antibiothérapie, éventuellement initiée plusieurs jours avant l'intervention chirurgicale, peut alors être poursuivie. En l'absence de traitement en cours, des prélèvements pour analyse bactériologique sont réalisés lors de l'intervention chirurgicale.

> Recommandations en chirurgie digestive

La pression et la population bactérienne au niveau du tube digestif varient. Pauvre en région gastrique en raison du pH acide, la pression bactérienne s'intensifie progressivement au niveau de l'intestin grêle pour atteindre une concentration extrême dans le gros intestin (atteignant 10^{12} /g de fèces).

Les principaux germes rencontrés sont :

- des cocci Gram+ et coliformes dans la partie haute du tube digestif (partie proximale de l'intestin incluse) ;
- des entérobactéries et des anaérobies (en particulier *Clostridium sp.)* au niveau du tractus hépatobiliaire ;
- des bactéries anaérobies majoritairement (en particulier *Bacteroides sp., Clostridium sp.),* des coliformes et des entérocoques au niveau de l'intestin grêle distal, du colon et du rectum.

En dehors des chirurgies gastriques, une antibioprophylaxie est indispensable pour toute intervention impliquant une ouverture du tube digestif. Si une céphalosporine de 1ère génération (céfazoline) est suffisante pour les chirurgies de l'intestin grêle proximal, une protection contre les germes anaérobies est nécessaire pour l'intestin distal. L'utilisation de l'association amoxicilline-acide clavulanique est un bon compromis dans ce contexte. Un relais thérapeutique peut être exceptionnellement mis en place durant la période post-opératoire dans les situations présentant un risque accru de déhiscence. Cependant, il ne doit pas être prolongé au-delà de la durée de cicatrisation car son action est délétère sur la flore digestive commensale et sélectionne les résistances.

Dans le cas des chirurgies hépatobiliaires, une diminution de la pression bactérienne anaérobie est souhaitable. Le métronidazole (AMEG D) peut être utilisé en association avec une céphalosporine de 1ère génération (céfazoline). Des prélèvements pour analyse bactériologique (aérobie et anaérobie) sont vivement conseillés lors de chirurgie biliaire.

> Recommandations en chirurgie uro-génitale

Les bactéries les plus fréquemment rencontrées en chirurgie urinaire sont des bactéries aéro-anaérobies à 80% Gram - (principalement *Proteus mirabilis, Escherichia coli, Klebsiella*) et 20% Gram + *(Staphylococcus intermedius et Streptococcus sp.).* Les mêmes pathogènes se retrouvent en chirurgie génitale mais en proportion légèrement différente (60% de Gram - pour 40% de Gram +) avec une prédominance d'*Escherichia coli.*

Chez les sujets sains, le tractus urinaire, l'utérus et la prostate sont stériles. Les stérilisations chirurgicales de convenance ne nécessitent donc pas d'antibioprophylaxie, sauf s'il existe des facteurs de risque (animal diabétique ou immunodéprimé par exemple).

Les chirurgies urinaires peuvent faire l'objet d'une antibioprophylaxie. Toute cathétérisation péri-opératoire nécessite une mise en culture.
Lors d'infection urinaire avérée ou lors de chirurgie d'abcès prostatique, une antibiothérapie est mise en place sur la base d'un antibiogramme (prélèvements de tissu prostatique ou de muqueuse vésicale, calcul urinaire ou cathéter).

La chirurgie des glandes mammaires rentre dans les recommandations des chirurgies cutanées abordées ci-après.

Cyrill Poncet (GEC)

> *Recommandations en chirurgie cutanée*

Les bactéries les plus fréquemment incriminées en chirurgie cutanée sont les germes de la peau rencontrés classiquement *(Staphylococcus pseudintermedius* et occasionnellement *Staphylococcus aureus).*

Lors de plaie ou d'infection sous-cutanée, les germes pathogènes dépendent essentiellement de la nature de la lésion (germes anaérobies lors de plaie par morsure par exemple).

Les interventions chirurgicales cutanées dites simples ne nécessitent pas d'antibioprophylaxie. En revanche lors d'intervention longue (supérieure à 90 minutes) ou lors d'identification de facteurs de risques particuliers liés au patient (ASA élevé) ou au geste chirurgical (mise en place de drains), une antibioprophylaxie est recommandée.

Une antibiothérapie est également recommandée dès lors qu'une intervention chirurgicale est réalisée sur une plaie infectée.

À NOTER

En l'absence de répercussion générale ou de syndrome fébrile, l'utilisation d'antibiotique n'est pas justifiée lors de parage chirurgical d'un abcès cutané.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BACHOT A. Données actuelles sur l'usage des antibiotiques dans la prévention des infections du site opératoire chez le chat et le chien. Thèse de Doctorat vétérinaire. ENVA. 2007 : 70p.

2. BARIE PS, EACHEMPATI SR. Surgical site infections. Surg Clin North Am. 2005;85(6): 1115–35, viii–ix.

3. BEAL M.W et coll. The effects of perioperative hypothermia and the duration of anesthesia on postoperative wound infection rate in clean wounds : a retrospective study. Veterinary Surgery. 2000 ; 29 : 123-127.

4. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Surg Infect (Larchmt). 2013;14(1);73-156.

5. BROWN D.C et coll. Epidemiologic evaluation of postoperative wound infections in dogs and cats. J Am Vet Med Assoc. 1997 ; 210(9) : 1302–6.

6. COUTO Net coll. Prevalence of methicillin-resistant staphylococci among dogs and cats at a veterinary teaching hospital in Portugal. Veterinary record. 2011 ; 169, 72a.

7. DARLES E. Antibioprophylaxie en chirurgie vétérinaire : Bilan des données actuelles. Thèse de Doctorat vétérinaire. ENVT 2012 : 108p.

8. HOWE L.M, BOOTHE H.W. Antimicrobial Use in the Surgical Patient. Vet Clin Small Anim ; 2006 ; 36 : 1049–1060.

9. LOCKE H, MELDRUM H. Use and Misuse of antimicrobials. Veterinary record July. 2011 ; 169 : 25.

10. MAYHEW P.D et coll. Comparison of surgical site infection rates in clean and clean-contaminated wounds in dogs and cats after minimally invasive versus open surgery: 179 cases (2007–2008) ; J Am Vet Med Assoc . 2012 ; 240 : 193– 198.

11. NELSON L.L. Surgical Site Infections in Small Animal Surgery. Vet Clin North Am. 2011 ; 41(5) : 1041-1056.

12. NICHOLSON M et coll. Epidemiologic evaluation of postoperative wound infection in clean-contaminated wounds : a retrospective study of 239 dogs and cats. Veterinary Surgery. 2002 ; 31(6) : 577-581.

13. RAMSEYER J. Guide d'antibiothérapie raisonnée des infections bactériennes du chien. Thèse de Doctorat vétérinaire. ENVL. 2009 : 290p.

14. WEESE J.S. Investigation of antimicrobial use and the impact of antimicrobial use guidelines in a small animal veterinary teaching hospital: 1995–2004. J Am Vet Med Assoc . 2006 ; 228(4):553–8.

RETOUR AU SOMMAIRE

Cyrill Poncet (GEC)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

INFECTION DU SITE OPÉRATOIRE ET UTILISATION RAISONNÉE DES ANTIBIOTIQUES EN CHIRURGIE GÉNÉRALE

OBJECTIFS

1. Étudier les données scientifiques concernant l'infection du site opératoire et l'utilisation des antibiotiques en chirurgie générale.

2. Proposer des recommandations d'utilisation raisonnée des antibiotiques lors d'infection du site opératoire en chirurgie générale.

ÉLÉMENTS ET CRITÈRES DE DÉTECTION D'UNE INFECTION DU SITE OPÉRATOIRE

Une infection du site opératoire est une infection qui survient à la suite d'une intervention chirurgicale. Elle se définit par la pénétration et le développement de germes pathogènes, qui peuvent rester localisés, diffuser par voie sanguine ou répandre leurs toxines dans l'organisme. Elle peut être superficielle (peau et tissus sous-cutanés) ou profonde (muscles, organes et cavités).

Au cours de la phase post-opératoire, il est indispensable d'établir de façon rationnelle le diagnostic d'une infection du site opératoire avant de mettre en place un traitement antibiotique.

> Infection superficielle

Une infection superficielle est une infection du site opératoire survenant dans les 30 jours suivant l'intervention chirurgicale impliquant uniquement la peau ou la région sous-cutanée, avec la mise en évidence d'au moins un des éléments suivants :

- écoulements purulents de l'incision cutanée, avec ou sans confirmation des analyses de laboratoire ;
- bactéries isolées à partir d'une culture de liquide ou de tissus prélevés aseptiquement au niveau de l'incision cutanée ;
- au moins un des signes ou symptômes suivants : douleur ou sensibilité de la plaie, inflammation localisée ou rougeur ;
- diagnostic, d'après l'expertise du chirurgien, d'une infection du site opératoire superficiel.

> Infection profonde

Une infection profonde est une infection survenant dans les 30 jours suivant l'intervention chirurgicale (dans les 12 mois si un implant a été posé) impliquant les tissus profonds du site chirurgical (fascias, couches musculaires) avec la mise en évidence d'au moins un des éléments suivants :

- écoulements purulents venant des tissus profonds sans implication de l'organe ou de la cavité du site chirurgical ;
- l'incision profonde montre des signes de déhiscence ou est laissée volontairement ouverte par le chirurgien quand le patient présente au moins un des signes ou symptômes suivants : hyperthermie, douleur localisée ou hypersensibilité ;
- un abcès ou un autre signe évoquant directement une infection de la plaie profonde est mis en évidence à l'examen direct, pendant une nouvelle intervention chirurgicale ou suite à un examen histologique ou radiographique ;
- diagnostic, d'après l'expertise du chirurgien, d'une infection du site opératoire profond.

Cyrill Poncet (GEC)

> Infection de l'organe ou de la cavité

Une infection de l'organe ou de la cavité est une infection survenant dans les 30 jours suivant l'intervention chirurgicale (dans les 12 mois si un implant a été posé) impliquant n'importe quelle partie de l'organe ou de la cavité du site chirurgical, autre que l'incision, ayant été manipulée ou ouverte pendant l'intervention chirurgicale, avec la mise évidence d'au moins un des éléments suivants :

- écoulements purulents venant d'un drain placé à proximité de l'organe ou de la cavité du site chirurgical ;
- bactéries isolées à partir d'une culture de liquide ou de tissus prélevés aseptiquement au niveau de l'organe ou de la cavité du site chirurgical ;
- un abcès ou un autre signe, évoquant directement une infection impliquant l'organe ou la cavité du site chirurgical, est mis en évidence à l'examen direct, pendant une nouvelle intervention chirurgicale ou suite à un examen histologique ou radiographique ;
- diagnostic, d'après l'expertise du chirurgien, d'une infection du site opératoire l'organe ou de la cavité du site chirurgical.

C'est sur la base de ces éléments cliniques et de ces examens complémentaires qu'une infection du site opératoire est reconnue et qu'un traitement spécifique est mis en place. L'antibiothérapie constitue alors un des éléments thérapeutiques.

PRINCIPES DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE LORS D'INFECTION DU SITE OPÉRATOIRE

L'antibiothérapie utilise les antibiotiques pour détruire ou inactiver les germes responsables d'une **infection avérée** du site opératoire. Elle peut donc être mise en place de façon systématique lors d'intervention chirurgicale dite sale ou contaminée ou en période post-opératoire en cas de complication infectieuse du site opératoire.

Le choix de l'antibiotique dépend de l'agent pathogène en cause (suspecté ou bien isolé après culture bactérienne, ***cf.* tableau 1)**, de sa sensibilité aux antibiotiques (déterminée par un antibiogramme), de ses propriétés pharmacologiques (effet, diffusion), de sa toxicité, de sa forme galénique et du coût de traitement. Idéalement, l'antibiotique retenu doit être efficace, non toxique et peu onéreux. Si le choix de la molécule n'est basé initialement que sur la seule suspicion de l'agent infectieux en cause, il peut ensuite être adapté en fonction des résultats de l'analyse bactérienne et de l'antibiogramme.

L'antibiothérapie sur une infection du site opératoire est indissociable d'une approche thérapeutique globale **(*cf.* encart 1).** Si certains principes généraux peuvent être énoncés, une approche spécifique au type de chirurgie est souvent nécessaire.

Cyrill Poncet (GEC)

Encart 1. Principes généraux de prise en charge d'une infection du site opératoire

1. Exploration et détermination de la gravité de l'infection du site opératoire :
   - **a.** ouvrir la plaie opératoire et débrider autant que nécessaire l'ensemble des tissus nécrotiques incluant la graisse, la peau, les muscles et les fascias ;
   - **b.** déterminer la profondeur et l'étendue de l'infection.
2. S'attaquer à la source de la contamination par un geste approprié (par exemple, déhiscence d'un site d'entérotomie repris chirurgicalement).
3. Obtenir de façon aseptique des échantillons de tissu, de liquide ou d'implants sur le site d'infection pour mise en culture aérobie et anaérobie.
4. Effectuer un lavage abondant du site d'infection.
5. Mettre en place des drains, passifs ou aspiratifs, au niveau des différents plans pour faciliter la récolte des liquides inflammatoires et le lavage du site d'infection (pyothorax, péritonite par exemple).
6. Envisager le retrait des implants s'ils peuvent être impliqués dans l'infection du site opératoire et qu'ils n'apportent plus d'intérêt du point de vue fonctionnel (par exemple : implants sur fracture consolidée).
7. Gérer la plaie avec un pansement approprié (pansement stérile humide ou sec, traitement des plaies par pression négative, etc...), avec des changements de pansements réguliers pour surveiller l'évolution de la plaie.
8. Mettre en place une antibiothérapie raisonnée et guidée par la culture et les résultats de l'antibiogramme. Le traitement antibiotique initial est administré « à l'essai » durant trois jours au minimum. L'amélioration recherchée est évaluée par des paramètres cliniques, biologiques et d'imagerie médicale. Le traitement est prolongé quelques jours (variable en fonction du type et de la gravité de l'infection) après la normalisation de tous les facteurs et au minimum après réception des résultats bactériologiques.
9. Fermer ou reconstruire l'incision après obtention d'une plaie saine et après connaissance des résultats bactériologiques ou permettre la guérison par seconde intention.

*Tableau 1. **Nature des germes habituellement impliqués en fonction de la région anatomique.***

LOCALISATION ANATOMIQUE	MICRO-ORGANISMES
Thorax	*Staphylococcus spp.*, bactéries anaérobies *(Clostridium, Bactéroides)*
Cavité buccale	*Staphylococcus spp., Streptococcus spp.*, anaérobies, aérobies facultatives
Oreille	*Staphylococcus spp., Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Escherichia coli*
Estomac, intestin grêle	Coques Gram +, entérobactéries en très faible nombre
Tractus biliaire	Entérobactéries, anaérobies (en particulier *Clostridium spp.*)
Colon-rectum	Coques Gram+, entérobactéries, anaérobies (en particulier *Bacteroides spp., Clostridium spp.*)
Appareil urogénital	*Escherichia coli, Streptococcus spp.*, anaérobies
Blessures profondes	Anaérobies, aérobies facultatives

Cyrill Poncet (GEC)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BARIE PS, EACHEMPATI SR. Surgical site infections. Surg Clin North Am. 2005;85(6): 1115–35, viii–ix.

2. BEAL M.W, BROWN D.C, SHOFER F.S. The effects of perioperative hypothermia and the duration of anesthesia on post-operative wound infection rate in clean wounds: a retrospective study. Veterinary Surgery. 2000 ; 29 : 123-127.

3. BROWN D.C, CONZEMIUS M.G, SHOFER F, ET AL. Epidemiologic evaluation of postoperative wound infections in dogs and cats. J Am Vet Med Assoc. 1997; 210(9) : 1302–6.

4. COUTO N, POMBA C, MOODLEY A, GUARDABASSI L. Prevalence of methicillin-resistant staphylococci among dogs and cats at a veterinary teaching hospital in Portugal. Veterinary record. 2011 ; 169, 72a.

5. EUGSTER S, SCHAWALDER P, GASCHEN F, BOERLIN P. A prospective study of postoperative surgical site infections in dogs and cats. Veterinary Surgery. 2004 ; 33 : 542 - 550.

6. FOSSUM T.W , WILLARD M.D. Surgical infections and antibiotic selection, in : Fossum TW, 3th , editor : Small Animal Surgery.

7. HOWE L.M, BOOTHE H.W. Antimicrobial Use in the Surgical Patient. Vet Clin Small Anim. 2006 ; 36 : 1049–1060.

8. LOCKE H, MELDRUM H. Use and Misuse of antimicrobials. Veterinary record. July 2011 ; 169 : 25.

9. MAYHEW P.D, FREEMAN L, KWAN T, ET AL. Comparison of surgical site infection rates in clean and clean-contaminated wounds in dogs and cats after minimally invasive versus open surgery: 179 cases (2007–2008) ; J Am Vet Med Assoc. 2012 ; 240 : 193– 198.

10. NELSON L.L. Surgical Site Infections in Small Animal Surgery. Vet Clin North Am. 2011; 41(5) : 1041-1056.

11. NICHOLSON M, BEAL M, SHOFER F, BROWN D.C. Epidemiologic evaluation of postoperative wound infection in clean-contaminated wounds : a retrospective study of 239 dogs and cats. Veterinary Surgery. 2002 ; 31(6) : 577-581.

12. RAMSEYER J. Guide d'antibiothérapie raisonnée des infections bactériennes du chien. Thèse de Doctorat vétérinaire. ENVL 2009 : 290p.

13. WEESE J.S. Investigation of antimicrobial use and the impact of antimicrobial use guidelines in a small animal veterinary teaching hospital: 1995–2004. J Am Vet Med Assoc. 2006 ; 228(4):553–8.

RETOUR AU SOMMAIRE

Cyrill Poncet (GEC)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

ÉVALUATION DU RISQUE SEPTIQUE EN CHIRURGIE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

Les antibiotiques doivent être utilisés de façon limitée et raisonnée en chirurgie. Il est important de pouvoir évaluer le risque septique d'une intervention chirurgicale afin d'appréhender le risque infectieux et la cible bactérienne potentielle.

Toute intervention chirurgicale est obligatoirement contaminante. Seuls 10^5 à 10^6 germes/g de tissu suffisent à provoquer une infection après multiplication de ces germes. Une contamination évolue vers une infection si l'un des paramètres relatifs au milieu (tissu dévascularisé par exemple), au patient (immunodéficience, comorbidité...) ou à l'environnement (présence de germes pathogènes) favorise la multiplication de ces agents contaminants.

Ce risque septique peut être évalué en fonction de différents critères : la nature de l'intervention chirurgicale ainsi que l'état du patient.

> *Évaluation en fonction de la nature de l'intervention chirurgicale*

La nature de l'intervention permet de déterminer la probabilité de la contamination du site opératoire et du risque d'infection du site opératoire (ISO). Une classification en fonction de la nature de l'intervention chirurgicale et du degré de contamination a été établie pour évaluer le risque d'infection (***cf.* tableau 1).** Cette classification vétérinaire d'Altemeier, qui date de plus de 30 ans, a rarement été remise en cause.

*Tableau 1. **Risque d'infection du milieu selon le type d'intervention chirurgicale effectuée (classification d'Altemeier)***

TYPE D'INTERVENTION CHIRURGICALE		RISQUE D'INFECTION	EXEMPLES
I - PROPRE	Site stérile. Absence d'ouverture du tractus respiratoire, digestif ou génito-urinaire.	~2 % [1,4-5 %]	Ovariectomie, fracture fermée du radius et de l'ulna.
II - PROPRE-CONTAMINEE	Site stérile. Ouverture du tractus respiratoire, digestif ou génito-urinaire, sans infection ni inflammation nette.	~5 % [4,5-10 %]	Extraction d'un corps étranger digestif.
III - CONTAMINEE	Site traumatisé. Ouverture du tractus digestif enflammé, des voies biliaires ou urinaires infectées.	~10 % [6-29 %]	Fracture ouverte, chirurgie digestive suite à l'ingestion ancienne d'un corps étranger avec fuite de liquide intestinal.
IV - SALE	Site infecté. Intervention tardive sur zone purulente avec présence de corps étrangers, sur des viscères nécrosés ou contaminés par des matières fécales.	~20 % [10,1-40 %]	Pneumothorax, pyothorax, péritonite secondaire à l'ingestion d'un corps étranger perforant.

Cyrill Poncet (GEC)

> *Évaluation du risque en fonction du patient*

Certains facteurs de risque d'une ISO, liés aux patients, sont décrits chez l'animal : âges extrêmes, obésité, diabète, infection concomitante, antibiothérapie préalable, malnutrition, etc... D'autres facteurs peuvent être extrapolés à partir des facteurs de risque démontrés chez l'homme **(*cf.* tableau 2 et 3)** : score ASA (*American Society of Anesthesiologists*) élevé, albuminémie basse, maladie intercurrente ou cancer, traitement immunosuppresseur, etc.

Il convient ainsi d'évaluer le risque d'ISO selon les facteurs de risque connus.

*Tableau 2. **Facteurs de risque d'infection du site opératoire connus en médecine humaine (d'après BARIE PS. Surgical site infections. Surg Clin North Am 2005)***

FACTEURS INHÉRENTS AU PATIENT :
- ascite ;
- inflammation chronique ;
- traitement corticostéroïde ;
- obésité ;
- diabète ;
- âge avancé ;
- hypocholestérolémie ;
- hypoxémie ;
- maladie vasculaire périphérique ;
- anémie postopératoire ;
- irradiation du site opératoire préopératoire ;
- opération récente ;
- infection à distance ;
- hypothermie ;
- infection cutanée à staphylocoque ;
- lésion cutanée dans la région du site opératoire ;
- malnutrition.

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX :
- médicaments injectables contaminés ;
- désinfection/stérilisation inadéquate ;
- préparation/antisepsie inadéquate du site opératoire ;
- ventilation inadéquate des locaux.

FACTEURS LIÉS AU TRAITEMENT :
- présence de drains sur le site opératoire ;
- procédure en urgence ;
- antibioprophylaxie inadéquate ;
- temps d'hospitalisation post-opératoire prolongé ;
- temps d'anesthésie et d'intervention chirurgicale prolongés.

*Tableau 3. **Score de l'American Society of Anesthesiologists***

CATÉGORIE ASA	STATUT PHYSIO-PATHOLOGIQUE	RISQUE	EXEMPLES
I	Bonne santé	Normal	Convenance
II	Affection systémique compensée. Affection focale.	Risque léger	Masse cutanée, fracture sans choc, hernie sans complications, maladie cardiaque compensée, infection localisée.
III	Affection systémique grave.	Risque modéré	Fièvre, déshydratation, anémie, cachexie, hypovolémie modérée.
IV	Affection systémique grave engageant le pronostic vital.	Risque élevé	Déshydratation, anémie, hypovolémie importante, urémie, maladie cardiaque décompensée.
V	Patient moribond, survie supérieure à 24h non espérée.	Risque extrême	Choc avancé, forte déshydratation, traumatisme important.
U			Si l'intervention est pratiquée en urgence, un U est ajouté à la classe ASA.

Cyrill Poncet (GEC)

> *Évaluation du risque en fonction de l'acte chirurgical*

Au-delà de la nature de l'intervention chirurgicale et de l'état de santé du patient, l'acte chirurgical influence également le risque d'ISO.

Le temps de chirurgie influe sur le risque d'infection. Chez le chien, les risques sont deux fois plus importants pour une intervention chirurgicale de 90 minutes que pour une intervention de 60 minutes, avec un risque qui augmente de 30% pour chaque heure supplémentaire.

D'autres facteurs de risque sont également démontrés, comme le recours à un implant, métallique ou non métallique (drain, ciment), une tonte de l'animal avant l'induction, le nombre de personnes présentes dans la salle d'intervention ou encore la durée d'hospitalisation. Par ailleurs, il a été clairement démontré que la qualité du geste chirurgical avait un impact majeur sur le risque d'ISO.

Plus récemment une étude a montré la variation du risque d'ISO en fonction du type d'approche chirurgicale, avec des risques moins importants pour des approches mini-invasives par rapport à une approche invasive (thoracoscopie versus thoracotomie et laparoscopie versus laparotomie par exemple).

> *Définition d'une codification de risque d'ISO chez les carnivores domestiques*

En plus de la relation évidente entre le degré de contamination du site chirurgical et les risques d'ISO, il a été montré que plusieurs facteurs liés au patient et à l'acte chirurgical ont également une importance capitale dans le développement d'ISO. Ces éléments complètent en conséquence la classification d'Altemeier. Une codification a été établie en médecine humaine, se définissant comme l'index de risque NNSS (*National Nosocomial Surveillance System*). Le NNSS décrit trois catégories de variables pouvant être considérées comme des indicateurs fiables du risque d'ISO : (1) l'estimation du degré intrinsèque de contamination microbienne du site chirurgical, (2) la durée de l'acte chirurgical, et (3) le degré ASA du patient au moment de la chirurgie.

En suivant les tendances actuelles de la chirurgie humaine, la durée de chirurgie et le score ASA du patient peuvent être intégrés comme des variables supplémentaires dans l'établissement du risque d'ISO. Ainsi les animaux ASA 3 à 5 pourraient bénéficier d'une antibioprophylaxie, même dans le cadre d'une chirurgie dite propre et de courte durée.

IMPORTANT

Il est nécessaire de préciser le risque infectieux lié à toute intervention chirurgicale, car celui-ci va conditionner la nécessité de mettre ou non en place un traitement antibiotique.

RETOUR AU SOMMAIRE

Erik Asimus (GECOV)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

UTILISATION RAISONNÉE DES ANTIBIOTIQUES EN CHIRURGIE OSTÉO-ARTICULAIRE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES : ANTIBIOPROPHYLAXIE

OBJECTIFS

1. Étudier les données scientifiques établies concernant l'utilisation des antibiotiques en antibioprophylaxie en chirurgie ostéo-articulaire.
2. Proposer des recommandations d'utilisation raisonnée et non abusive dans ce champ d'application.
3. Éviter une utilisation injustifiée de l'antibioprophylaxie lors de chirurgie ostéo-articulaire n'en nécessitant pas.

SITUATION ACTUELLE

> *Prévalence des infections en chirurgie ostéo-articulaire*

Les infections sont relativement rares en chirurgie ostéo-articulaire (39). La plupart des données scientifiques établies sont issues de la littérature concernant la chirurgie humaine. En chirurgie vétérinaire, la plupart des études réalisées ne concernent ni un nombre suffisamment important de patients, ni une durée suffisante pour apporter des preuves scientifiques irréfutables (12). Néanmoins, les chiffres concernant les taux d'infections en fonction du type d'intervention chirurgicale sont le plus souvent très comparables (36).

En chirurgie humaine, les études de prévalence ont montré que les infections étaient, par exemple, 2,1 fois plus fréquentes en chirurgie urinaire et 4,8 fois plus fréquentes en chirurgie gastro-intestinale qu'en chirurgie ostéo-articulaire (32, 39).
En chirurgie vétérinaire, une procédure chirurgicale (l'ostéotomie de nivellement proximale du tibia ou TPLO) est cependant associée à un taux de complications plus important (entre 3 et 21 %) que les autres procédures orthopédiques propres (22,42).

> *Facteurs de risques*

Les facteurs de risques d'infection sont ceux inhérents à toute intervention chirurgicale, aggravés par la présence fréquente d'implants et/ou par une éventuelle instabilité du foyer de fracture (12, 32, 39) :

- importance de la contamination bactérienne préopératoire (fractures ouvertes) ;
- moment où la tonte est réalisée : une tonte prématurée (non réalisée immédiatement avant l'intervention chirurgicale) augmente le risque d'infection ;
- durée de l'intervention chirurgicale ;
- durée de l'anesthésie ;
- âge, l'existence d'une maladie intercurrente (diabète, ...) ;
- traitement immunomodulateur.

> *Pathogènes en cause*

La majorité des infections ostéo-articulaires sont contractées pendant l'intervention chirurgicale. Chez le chien et le chat, le germe pathogène est un staphylocoque dans plus de 60% des cas. *Staphylococcus intermedius* puis *Staphylococcus aureus* sont les plus fréquents (9, 17, 20, 42).

D'autres germes peuvent également être retrouvés lors d'infection ostéo-articulaire : Gram + : streptococcus ; Gram - : *Escherichia coli, Pseudomonas, Proteus, Klebsiella* (17,42).

En chirurgie humaine, les progrès des méthodes de culture des germes anaérobies ont permis de les incriminer, de plus en plus fréquemment, associés ou non à des germes aérobies dans les infections ostéo-articulaires. La recherche et l'identification de ces germes anaérobies sont indispensables (9).

Erik Asimus (GECOV)

> *Biofilm*

En chirurgie orthopédique, au contact des implants, certaines bactéries (en particulier les staphylocoques) sécrètent des complexes insolubles muco-polysaccharidiques (glycocalyx) qui, associés avec des protéines de liaison de l'hôte, constituent une matrice tridimensionnelle solidement adhérente à l'implant. Ce "biofilm" permet aux bactéries de se multiplier et les protège des défenses de l'organisme ainsi que de l'action des antibiotiques (le biofilm joue le rôle de filtre, empêchant la diffusion des antibiotiques au contact des bactéries). Il se constitue en quelques heures. (17).

La prévention de la mise en place de ce biofilm par la réalisation d'une antibioprophylaxie est un élément majeur de prévention de l'infection chirurgicale en orthopédie. L'administration d'antibiotiques avant le début de l'intervention chirurgicale permet d'inhiber la croissance des bactéries qui contaminent la plaie opératoire et donc empêche la formation d'un biofilm (9). De nombreuses études recherchent des solutions alternatives ou complémentaires pour éviter la formation ce biofilm. (17)

> *Résistances connues*

Comme en chirurgie humaine, les cas d'infections ostéo-articulaires dus à des bactéries résistantes augmentent chirurgie vétérinaire. Les premières infections ostéo-artic en ulaires dues à des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) ont été décrits en 1999 chez le chien (38).

Depuis, les études ont rapporté de nombreuses infections ostéo-articulaires chez les carnivores domestiques dues à des germes multi-résistants : essentiellement des SARM et des *Staphylococcus pseudintermedius* résistants à la méticilline (SPIRM).

Les premières infections ostéo-articulaires dues à des SARM ont été rapportées chez l'homme dans les années 60. Elles ont progressé rapidement à partir des années 80.

Les premiers cas de contamination de l'animal par des SARM ont été décrits chez le cheval. Ces contaminations étaient à priori dues à des germes provenant de foyer humain (7, 35, 43). Des cas ont ensuite été décrits chez le chien, pour lesquels le "réservoir humain" semblait également en cause (7, 28, 40, 41).

L'apparition et l'augmentation des infections ostéo-articulaires dues à des germes multi-résistants en chirurgie vétérinaire suivent la même évolution qu'en chirurgie humaine avec les mêmes facteurs de risque identifiés : hospitalisation prolongée, passage dans des unités de soins intensifs, interventions de plus en plus complexes avec mise en place d'implants (23, 24).

Une étude réalisée sur 549 chiens ayant subi une TPLO a montré l'hébergement de SPIRM en pré-opératoire chez 4,4% des animaux. Une infection du site opératoire par ces SPIRM s'est développée dans 6,7 % des cas (27).

Les études montrent des risques de transmission par contact étroit de germes multi-résistants entre l'homme et l'animal, et ce, dans les deux sens (28, 29, 40, 41).

La prévention de ces résistances doit donc être une priorité chez l'animal lors de chirurgie ou d'infection ostéo-articulaires.

> *Rappel du cadre réglementaire*

Article 107-3 du règlement (UE) 2019/6 du parlement européen et du conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE.

« Les médicaments antimicrobiens ne sont pas utilisés à des fins prophylactiques, ***si ce n'est dans des cas exceptionnels****, pour l'administration sur un animal individuel ou un nombre restreint d'animaux* ***lorsque le risque d'infection*** *ou de maladie infectieuse* ***est très élevé*** *et que* ***les conséquences ont toutes les chances d'être graves****. Dans de tels cas, l'utilisation de médicaments antibiotiques à des fins prophylactiques se limite à l'administration à un animal individuel uniquement, dans les conditions énoncées au premier alinéa ».*

Le décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques **d'importance critique** précise d'autre part que *« la prescription d'un médicament, en médecine vétérinaire, contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique* ***est réservée aux traitements métaphylactiques ou curatifs*** *».*

Il n'est donc pas possible d'utiliser une fluoroquinolone ou une céphalosporine de 3e ou 4e génération en antibioprophylaxie.

Erik Asimus (GECOV)

RECOURIR OU NON À UNE ANTIBIOPROPHYLAXIE

> *Justification de l'antibioprophylaxie en chirurgie ostéo-articulaire*

En chirurgie ostéo-articulaire, l'antibioprophylaxie est justifiée :

- par les conséquences désastreuses d'une infection des tissus osseux et articulaires ;
- par la présence d'implants. Il a été démontré qu'en présence d'implants, une infection peut se développer avec un très faible inoculum en particulier avec *Staphylococcus aureus* (39) ;
- par la durée de certaines interventions sur des tissus traumatisés ;

En chirurgie ostéo-articulaire humaine, il a été démontré que l'antibioprophylaxie permet de faire passer le taux d'infection d'une fréquence de 4 à 8 % (sans antibioprophylaxie) à 1 à 3 % (avec antibioprophylaxie) (5, 39).

> *Interventions en chirurgie ostéo-articulaire ne justifiant pas d'antibioprophylaxie*

L'antibioprophylaxie n'est pas justifiée pour toutes les interventions chirurgicales ostéo-articulaires. Elle ne doit pas être mise en œuvre pour les interventions d'une durée inférieure à une heure et qui ne nécessitent pas la mise en place de matériel non résorbable (arthroscopie, arthrotomie...).
Dans tous les autres cas l'antibioprophylaxie est justifiée.

Lors de chirurgie d'ablation du matériel d'ostéosynthèse, la mise en œuvre d'une antibioprophylaxie n'est pas nécessaire (2).

En ce qui concerne les arthroscopies, les études sont contradictoires. Certaines démontrent un intérêt de l'antibioprophylaxie (10) alors que d'autres n'y trouvent aucun avantage (31).

> *Place de l'antibioprophylaxie dans la prévention de l'infection en chirurgie ostéo-articulaire*

Il est important de rappeler que l'antibioprophylaxie en chirurgie orthopédique n'est qu'une des multiples mesures à prendre pour prévenir l'infection chirurgicale (5, 12, 23, 39).

En chirurgie humaine, des preuves scientifiques établies ont montré que la préparation du patient, la préparation du chirurgien, le comportement en salle d'intervention et le respect des règles de la chirurgie atraumatique avaient le même niveau d'importance que l'antibioprophylaxie pour prévenir les complications septiques. Aussi, les résultats de l'antibioprophylaxie ne seront intéressants que si toutes les techniques de prévention de l'infection sont correctement mises en œuvre. Si ces conditions sont respectées, le rapport bénéfice/risque est incontestablement en faveur de la mise en œuvre d'une antibioprophylaxie en chirurgie orthopédique (5, 12, 39).

> *Protocole d'antibioprophylaxie lors de site chirurgical fermé*

Les protocoles évoluent.
En chirurgie humaine, la durée de ces protocoles est de plus en plus limitée dans le temps. Des preuves scientifiques établies montrent que la limitation de la durée d'administration des antibiotiques lors d'antibioprophylaxie ne modifie pas son efficacité tout en réduisant les risques de sélectionner des germes résistants (39). En chirurgie vétérinaire de telles études, de même valeur de preuves, n'existent pas et l'évolution des protocoles vétérinaires suit celle des protocoles de chirurgie humaine (42).
Depuis 2018 le protocole retenu pour réaliser une antibioprophylaxie en chirurgie ostéo-articulaire vétérinaire est le suivant (36) :

- **utilisation de céphalosporine de première génération :** céfazoline (AMEG* C) spécialité humaine : recours à la "cascade") ou céfalexine (catégorie AMEG C)
- **administration par voie veineuse** entre 30 minutes et une heure avant le début de l'intervention céfazoline (22 mg/kg), céfalexine (30 mg/kg : forme IV actuellement indisponible en médecine vétérinaire) ;
- **ré-injection pendant l'intervention** toutes les deux demi-vies plasmatiques de l'antibiotique (toutes les 2 heures pour les deux molécules citées) ;
- **une injection en fin d'intervention,** voire jusqu'à 24 heures après l'intervention (8) ;

Erik Asimus (GECOV)

Aucune étude ne montre de preuves scientifiques établies de l'intérêt de poursuivre l'administration d'antibiotique au-delà des 24 heures suivant l'intervention.

Une étude prospective randomisée relativement récente prenant en compte 400 interventions de chirurgie ostéo-articulaire propres, montre l'absence d'intérêt de poursuivre l'antibioprophylaxie au-delà de 3 heures après le début de la chirurgie. (1)

Une étude récente chez le chien (19) montre que l'association d'une administration de céfazoline à la posologie de 22 mg/kg IV et de 22 mg par kg IM (soit 44 mg/kg *in toto*) permet d'obtenir des concentrations sériques et osseuses plus importantes, et pendant plus longtemps. Aucune toxicité avérée n'a été révélée à cette posologie.

Elle rejoint de nombreuses études chez l'homme qui préconisent des posologies plus importantes pour lutter contre les SMR (staphylocoques multirésistants) en antibioprophylaxie (44), en particulier pour les interventions sur les extrémités où la diffusion de la céfazoline est moins bonne (33).

En chirurgie orthopédique humaine, les dernières études ont permis de définir le protocole suivant (39) :

- **utilisation de céphalosporine de première génération** (essentiellement céfazoline). Ces molécules sont presque toujours "suffisantes" sauf situations exceptionnelles (allergies, risque particulier identifié) ;
- administration de l'antibiotique (céfazoline (30 mg/kg) par voie veineuse entre 30 minutes et une heure avant le début de l'intervention ;
- **une seule administration suffit pour les interventions de moins de 4 heures ;**
- **aucune étude ne montre des preuves scientifiques établies de l'intérêt de poursuivre l'administration d'antibiotique après l'intervention.**

Compte tenu des risques de sélection de germes résistants lorsqu'on prolonge l'administration d'antibiotique dans le temps et en l'absence de preuves scientifiques établies de l'intérêt de poursuivre l'administration d'antibiotique après l'intervention en chirurgie vétérinaire, il serait logique de faire évoluer les protocoles vétérinaires et d'adopter les protocoles retenus actuellement en chirurgie humaine.

L'utilisation d'antibiotiques d'importance critique comme les fluoroquinolones (catégorie AMEG B) est interdite (*cf. supra*) et n'est pas justifiée pour l'antibioprophylaxie en chirurgie orthopédique vétérinaire** (malgré leur bonne diffusion dans les tissus ostéo-articulaires et l'indication "prévention des infections chirurgicales" présente dans le RCP de la marbofloxacine**, en contradiction avec le décret n° 2016-317 du 16 mars 2016).

L'intérêt de l'utilisation de ces antibiotiques à très large spectre n'a d'ailleurs pas été démontré. En revanche, leur capacité à entrainer la sélection rapide de germes résistants fait pencher le rapport bénéfice/risque vers un risque injustifié (18).

*** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

**** Antibiotiques d'importance critique, réglementation spécifique et contraignante :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

> Mise en place de ciment chirurgical

Lors d'utilisation de ciment chirurgical pour la mise en place de prothèse ou de vis "pilotis", il a été prouvé depuis longtemps, en chirurgie humaine, que l'utilisation d'un ciment imprégné de gentamicine diminuait les risques d'infections (15, 16, 39). L'utilisation de ce type de ciment dans un but prophylactique de l'infection chirurgicale est également à privilégier en chirurgie vétérinaire (14).

A l'heure actuelle, aucune étude n'a permis de mettre en évidence l'induction de résistance suite à l'usage de ciment imprégné d'antibiotique. Les très fortes concentrations locales pourraient expliquer cette absence de sélection de germes résistants. (3).

> Substituts osseux

Comme pour le ciment chirurgical, l'utilisation de substituts osseux imprégnés d'antibiotiques (lors de pertes de substances osseuses) a un rôle prophylactique de l'infection et n'entraine pas la sélection de résistances. (6).

> Traitement de surface des implants

L'utilisation d'implants recouverts par certains revêtements résorbables antibactériens (gentamicine, argent...) permet d'éviter la multiplication bacté-

Erik Asimus (GECOV)

rienne à la surface de ces implants et donc d'empêcher la formation d'un biofilm. Ces techniques sont en voie de développement important (34).

> *Irrigation locale à l'aide d'antibiotiques*

L'utilisation de solutés d'irrigation contenant des antibiotiques n'a pas démontré d'intérêt dans la prévention des infections chirurgicales. Le mécanisme d'action des antibiotiques nécessite un temps de contact suffisant que ne permet pas l'irrigation. Il en est de même pour les antiseptiques. Compte-tenu du risque de sélection de germes résistants et de l'absence avérée de bénéfice, il est recommandé de ne pas ajouter d'antibiotiques ou d'antiseptiques dans les solutés d'irrigation.

L'irrigation du site opératoire avec un soluté isotonique stérile reste cependant une pratique très importante dans la prophylaxie de l'infection chirurgicale (21).

> *Cas particulier des prothèses*

Lors de chirurgie de prothèse, un prélèvement pour antibiogramme est réalisé en fin d'intervention. Compte tenu des risques majorés de contamination et des conséquences dramatiques d'une complication septique lors de ce type d'intervention, il a été proposé en chirurgie vétérinaire, et jusqu'à très récemment en chirurgie humaine, de poursuivre l'antibioprophylaxie jusqu'à l'obtention des résultats de l'analyse bactériologique (4).

En chirurgie humaine cette poursuite de l'antibioprophylaxie est remise en cause et de nouvelles études préconisent de ne réaliser qu'une seule administration d'antibiotique en pré-opératoire et de ne pas renouveler cette administration, sauf circonstances particulières (37).

> *Protocole d'antibioprophylaxie lors de fractures ouvertes*

Aucune étude, même chez l'Homme, n'a permis de distinguer de manière certaine les infections dues à des germes inoculés lors de la fracture, des infections contractées lors de la chirurgie. Certaines études montrent l'absence de concordance entre les germes retrouvés dans le foyer de fracture initial et les germes responsables d'une infection post-opératoire. D'autres études ont montré au contraire une concordance pouvant aller jusqu'à 83% (39).

En chirurgie vétérinaire, il est préconisé (25) de mettre en œuvre une antibiothérapie à large spectre (céphalosporines de première ou deuxième générations) le plus rapidement possible lors de la prise en charge d'une fracture ouverte. La durée de cette administration d'antibiotiques n'est pas déterminée.

En chirurgie humaine :

- pour les fractures ouvertes de type I ou II, l'administration d'antibiotique ne doit pas dépasser 24 heures. Il y a un débat pour qualifier cette administration pendant 24 heures d'antibioprophylaxie ou d'antibiothérapie (39) ;
- pour les fractures de type III, il n'y a pas de consensus (30). Il était recommandé jusqu'à présent de poursuivre l'administration d'antibiotiques pendant plusieurs jours (voire plusieurs semaines). Les dernières études en chirurgie orthopédique humaine montrent qu'il n'y a pas d'intérêt à continuer l'administration d'antibiotique après 72 heures, en dehors de signes tangibles d'infection. En cas de signes d'infection une antibiothérapie générale et locale sont mises en place (11, 13, 26, 39).

En l'absence de preuves établies, en chirurgie vétérinaire, de l'intérêt de poursuivre l'administration d'antibiotique lors de fracture ouverte de type III, il paraît, là encore, logique d'adopter les protocoles retenus actuellement en chirurgie humaine qui permettent, en réduisant la durée d'exposition, de limiter la survenue d'antibiorésistance.

Lors de fracture ouverte, l'ensemble des études (en chirurgie humaine comme en chirurgie vétérinaire) insistent sur la nécessité et l'importance du traitement chirurgical initial de la plaie. **Toutes les études montrent que la précocité et la qualité de ce traitement initial, en particulier le parage chirurgical du foyer septique, sont beaucoup plus importants que la durée du traitement antibiotique pour prévenir l'infection** (9, 14, 39).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AIKEN MJ ET COLL. Prospective, Randomized Comparison of the Effect of Two Antimicrobial Regimes on Surgical Site Infection Rate in Dogs Undergoing Orthopedic Implant Surgery. Veterinary Surgery 2015; 44 661–667.

2. BACKES M ET COLL. Effect of Antibiotic Prophylaxis on Surgical Site Infections Following Removal of Orthopedic Implants Used for Treatment of Foot, Ankle, and Lower Leg Fractures A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(24):2438-2445.

3. BERBERICH C, SANZ-RUIZ P. Risk assessment of antibiotic resistance development by antibiotic-loaded bone cements: is it a clinical concern? EFORT Open Rev 2019;4:576-584.

4. BERGH MS. Complications and radiographic findings following cemented total hip replacement. VCOT. 2006 ; 3 : 172-9.

5. BERRIOS-TORRES SI ET COLL. Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection. JAMA Surg. May 2017.

6. BIDOSSI A ET COLL. In Vitro Evaluation of Gentamicin or Vancomycin Containing Bone Graft Substitute in the Prevention of Orthopedic Implant-Related Infections. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 9250.

7. BOERLIN P, WHITE DG. Antimicrobial Resistance and Its Epidemiology. In : Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. 5th ed. Hoboken : John Wiley & Sons Inc ; 2013 : 21-40.

8. BRATZLER DW, HOUCK PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. Am J Surg. 2005 ; 189 : 395-404.

9. BUDSBERG SC. OSTEOMYELITIS. In Veterinary Surgery : Small Animal (volume 1). St Louis : Saunders ; 2012 : 669-75.

10. CARNEY J ET COLL. Should antibiotics be administered before arthroscopic knee surgery ? A systematic review of the literature. World J Orthop. 2018 Nov 18;9(11):262-270.

11. CHANG Y ET COLL. Antibiotic Prophylaxis in the Management of Open Fractures. A Systematic Survey of Current Practice and Recommendations. JBJS REVIEWS 2019;7(2): 1-15.

12. CIMINO BD. Wound Infections and Antimicrobial Use. In Veterinary Surgery : Small Animal (volume 1). St Louis : Saunders ; 2012 : 627-47.

13. DECLERCQ P ET COLL. Impact of duration of perioperative antibiotic prophylaxis on Impact of duration of perioperative antibiotic prophylaxis on development of fracture-related infection in open fractures. Arch Orthop Trauma Surg. 2020 May 14.

14. DOWLING PM. Antimicrobial Therapy of Osteomyelitis, Septic Arthritis, and Septic Tenosynovitis. In : Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. 5th ed. Hoboken : John Wiley & Sons Inc ; 2013 : 395-401.

15. ENGESAETER LB ET COLL. Does cement increase the risk of infection in primary total hip arthroplasty ? Revision rates in 56275 cemented and uncemented primary THAs followed for 0-16 years in the Norwegian Arthroplasty Register. Acta Orthop. 2006 ; 77(3) : 351-8.

16. FARHAN-ALANIE MM, BURNAND HG, WHITEHOUSE MR. The effect of antibiotic-loaded bone cement on risk of revision following hip and knee arthroplasty. A systematic review and meta-analysis. Bone Joint J 2021;103-B(1):7–15.

17. GIELING F ET COLL. Bacterial osteomyelitis in veterinary orthopaedics: Pathophysiology, clinical presentation and advances in treatment across multiple species. The Veterinary Journal 250 (2019) 44–54.

18. GIGUERE S, DOWLING PM. Fluoroquinolones. In : Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. 5th ed. Hoboken : John Wiley & Sons Inc ; 2013 : 295-314.

19. GONZALEZ O ET COLL. Pharmacokinetics of cefazolin for prophylactic administration to dogs. AJVR 2017 78 (6):695–701.

20. JOHNSON, KA. Osteomyelitis in dogs and cats. J Am Vet Med Assoc. 1994 ; 204(12) : 1882- 7.

21. KAVOLUS JJ ET COLL. Irrigation Fluids Used for the Prevention and Treatment of Orthopaedic Infections. J Bone Joint Surg Am. 2019;00:1-9.

22. LEE SJ, FREDERICK SW ET CROSS AR.Use of an amikacin-infused collagen sponge concurrent with implant removal for treatment of tibial plateau leveling osteotomy surgical site infection in 31 cases. Veterinary Surgery. 2019;48:700–706.

Erik Asimus (GECOV)

23. LLYOD DH. Multi resistant bacteria : current status including management. Proceedings 3rd World Veterinary Orthopaedic Congress. Bologna ; 2010 : 137-8.

24. LLYOD DH. Nosocomial surgical infections. Proceedings 3rd World Veterinary Orthopaedic Congress. Bologna ; 2010 : 139-40.

25. MILLARD RP, TOWLE MILLARD HA. Open Fractures. In Veterinary Surgery : Small Animal (volume 1). St Louis : Elsevier ; 2018 : 649-654.

26. MORGENSTERN M ET COLL. The effect of local antibiotic prophylaxis when treating open limb fractures. A systematic review and meta-analysis. Bone Joint Res 2018;7:447–456.

27. NAZARALI A ET COLL. Association between methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius carriage and the development of surgical site infections following tibial plateau leveling osteotomy in dogs. J Am Vet Med Assoc 2015;247:909–916.

28. PRESCOTT J F. Beta-lactam Antibiotics. In : Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. 5th ed. Hoboken : John Wiley & Sons Inc ; 2013 : 133-152.

29. PRICE LB ET COLL. Staphylococcus aureus CC398 : host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. mBio. 2012 ; 3(1) : 305-11.

30. PUETZLER J ET COLL. Clinical practice in prevention of fracture-related infection: An international survey among 1197 orthopaedic trauma surgeons. Injury, Int. J. Care Injured. 2019; 50: 1208–1215.

31. QI Y ET COLL. Value of antibiotic prophylaxis in routine knee arthroscopy : A retrospective study. Orthopade. 2018 Mar;47(3):246-253.

32. RIOUX C ET COLL. The standardized incidence ratio as a reliable tool for surgical site infection surveillance. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006 ; 27(8) : 817-24.

33. SANDERS F ET COLL. Target site antibiotic concentrations in orthopedic/trauma extremity surgery: is prophylactic cefazolin adequately dosed ? A systematic review and meta-analysis. Acta Orthopaedica 2019; 90 (2): 97–104.

34. SAVVIDOU O ET COLL.: Efficacy of antimicrobial coated orthopaedic implants on the prevention of periprosthetic infections: a systematic review and meta-analysis, J. Bone Joint Infect. 2020; 5, 212–222.

35. SEGUIN JC ET COLL. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus outbreak in a veterinary teaching hospital : potential human-to-animal transmission. J Clin Microbiol. 1999 ; 37(5) : 1459-63.

36. SINGH A, WEESE JS. Wound Infections and Antimicrobial Use. In Veterinary Surgery : Small Animal (volume 1). St Louis : Elsevier ; 2018 : 148-156.

37. TAN TL ET COLL. Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Total Joint Arthroplasty; A Single Dose Is as Effective as Multiple Doses. J Bone Joint Surg Am. 2019;101:429-37.

38. TOMLIN J ET COLL. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in 11 dogs. Vet Rec. 1999 ; 144(3) : 60-4.

39. UÇKAY I ET COLL. Prevention of surgical site infections in orthopaedic surgery and bone trauma : state-of-the-art update. J Hosp Infect. 2013 ; 84(1) : 5-12.

40. VAN DUIJKEREN E ET COLL. Human-to-dog transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Emerg Infect Dis. 2004 ; 10(12) : 2235–2237.

41. Van Duijkeren E et coll. Methicillin-resistant staphylococci isolated from animals. Vet Microbiol 2004 ; 103 : 91-7.

42. VERWILGHEN D, SINGH A. Fighting Surgical Site Infections in Small Animals. Are We Getting Anywhere? Vet Clin Small Anim 45 (2015) 243–276.

43. WEESE JS. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in animals. ILAR J. 2010 ; 51 : 233–44.

44. YAMADA K ET COLL. Are Bone and Serum Cefazolin Concentrations Adequate for Antimicrobial Prophylaxis? Clin Orthop Relat Res (2011) 469:3486–3494.

RETOUR AU SOMMAIRE

Erik Asimus (GECOV)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

UTILISATION RAISONNÉE DES ANTIBIOTIQUES EN CHIRURGIE OSTÉO-ARTICULAIRE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES : ANTIBIOTHÉRAPIE

OBJECTIFS

1. Etudier les données scientifiques établies concernant l'utilisation des antibiotiques en antibiothérapie lors d'ostéomyélite ou d'arthrite septique.

2. Proposer des recommandations d'utilisation raisonnée dans ce champ d'application pour éviter l'utilisation inappropriée des antibiotiques.

SITUATION ACTUELLE

> *Prévalence des infections en chirurgie ostéo-articulaire*

Les infections sont relativement rares en chirurgie ostéo-articulaire (32). La plupart des données scientifiques établies sont issues de la littérature concernant la chirurgie humaine. En chirurgie vétérinaire, la plupart des études réalisées ne concernent ni un nombre suffisamment important de patients ni une durée suffisante pour apporter des preuves scientifiques irréfutables (5). Néanmoins, les chiffres concernant les taux d'infections en fonction du type d'intervention chirurgicale sont le plus souvent très comparables (30).

En chirurgie humaine, les études de prévalence ont montré que les infections étaient, par exemple, 2,1 fois plus fréquentes en chirurgie urinaire et 4,8 fois plus fréquentes en chirurgie gastro-intestinale qu'en chirurgie ostéo-articulaire (27,32).

En chirurgie vétérinaire, une procédure chirurgicale (l'ostéotomie de nivellement proximale du tibia ou TPLO) est cependant associée à un taux de complications plus important (entre 3 et 21 %) que les autres procédures orthopédiques propres (18, 35).

> *Facteurs de risques*

Les facteurs de risques d'infection sont ceux inhérents à toute intervention chirurgicale, aggravés par la présence fréquente d'implants et/ou par une éventuelle instabilité d'un foyer fracturaire (5, 27, 32) :

- importance de la contamination bactérienne pré-opératoire (fractures ouvertes) ;
- moment où la tonte est réalisée : une tonte anticipée (non réalisée immédiatement avant l'intervention chirurgicale) augmente le risque d'infection ;
- durée de l'intervention chirurgicale ;
- durée de l'anesthésie ;
- âge, maladie intercurrente (diabète, ...) ;
- traitement immunomodulateur.

> *Pathogènes en cause*

La majorité des infections ostéo-articulaires sont contractées pendant l'intervention chirurgicale. Chez le chien et le chat, le germe pathogène est un staphylocoque dans plus de 60% des cas. *Staphylococcus intermedius* puis *Staphylococcus aureus* sont les plus fréquents (4, 10, 16, 35). D'autres germes peuvent également être retrouvés lors d'infection ostéo-articulaire : *Gram + : Streptococcus, Gram - : Escherichia coli, Pseudomonas, Proteus, Klebsiella* (10).

En chirurgie humaine, les progrès des méthodes de culture des germes anaérobies ont permis de les incriminer, de plus en plus fréquemment, associés ou non à des germes aérobies dans les infections ostéo-articulaires. La recherche et l'identification de ces germes anaérobies sont indispensables (4).

Erik Asimus (GECOV)

> *Biofilm*

En chirurgie orthopédique, au contact des implants, certaines bactéries (en particulier les staphylocoques) sécrètent des complexes insolubles muco-polysaccharidiques (glycocalyx) qui, associés avec des protéines de liaison de l'hôte, constituent une matrice tridimensionnelle solidement adhérente à l'implant. Ce "biofilm" permet aux bactéries de se multiplier et les protège des défenses de l'organisme ainsi que de l'action des antibiotiques (le biofilm joue le rôle de filtre empêchant la diffusion des antibiotiques au contact des bactéries). Il se constitue en quelques heures (10).

La prévention de la mise en place de ce biofilm par la réalisation d'une antibioprophylaxie est un élément majeur de prévention de l'infection chirurgicale en orthopédie. L'administration d'antibiotiques avant le début de l'intervention chirurgicale permet d'inhiber la croissance des bactéries qui contaminent la plaie opératoire et donc, empêche la formation d'un biofilm (4). De nombreuses études recherchent des solutions alternatives ou complémentaires pour éviter la formation ce biofilm (10).

> *Résistances connues*

Comme en chirurgie humaine, les cas d'infections ostéo-articulaires dus à des bactéries résistantes augmentent en chirurgie vétérinaire. Les premières infections ostéo-articulaires dues à des *staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) ont été décrits en 1999 chez le chien (31).

Depuis, les études ont rapporté de nombreuses infections ostéo-articulaires chez les carnivores domestiques, dues à des germes multi-résistants : essentiellement des SARM et des *Staphylococcus pseudintermedius* résistants à la méticilline (SPIRM).

Les premières infections ostéo-articulaires dues à des SARM ont été rapportées chez l'homme dans les années 60. Elles ont progressé rapidement à partir des années 80.

Les premiers cas de contamination de l'animal par des SARM ont été décrits chez le cheval. Ces contaminations étaient *a priori* dues à des germes provenant de foyer humain (3, 29, 36). Des cas ont ensuite été décrits chez le chien, pour lesquels le "réservoir humain" semblait également en cause (3, 25, 33, 34).

L'apparition et l'augmentation des infections ostéo-articulaires dues à des germes multi-résistants en chirurgie vétérinaire suivent la même évolution qu'en chirurgie humaine avec les mêmes facteurs de risque identifiés : hospitalisation prolongée, passage dans des unités de soins intensifs, interventions de plus en plus complexes avec mise en place d'implants (19,20).

Une étude réalisée sur 549 chiens ayant subi une TPLO a montré l'hébergement de SPIRM en pré-opératoire chez 4,4% des animaux. Une infection du site opératoire par ces SPIRM s'est développée dans 6,7 % des cas (21).

Les études montrent des risques de transmission par contact étroit de germes multi-résistants entre l'homme et l'animal, et ce, dans les deux sens (25, 26, 33, 34).

La prévention de ces résistances doit donc être une priorité aussi chez l'animal lors de chirurgie ou d'infection ostéo-articulaire.

TRAITER UNE OSTÉOMYÉLITE OU UNE ARTHRITE SEPTIQUE

> *Principes du traitement*

Le traitement est fondé sur :

- un traitement chirurgical de parage et de nettoyage du site infectieux avec, en particulier, l'exérèse de l'os nécrotique et des implants recouverts de biofilm ;
- la stabilisation du foyer de fracture si on est en présence d'une fracture ayant fait l'objet d'une ostéosynthèse. Si les implants stabilisent efficacement le foyer de fracture, ils doivent être laissés en place jusqu'à cicatrisation osseuse. S'il existe une instabilité au niveau du foyer de fracture, le montage déficient doit être remplacé ;
- une antibiothérapie ciblée d'une durée minimale de 4 semaines.

Erik Asimus (GECOV)

> *Recherche et identification de l'agent ou des agents bactériens*

Le prélèvement doit être effectué avant l'emploi d'anti-infectieux. L'idéal est de le réaliser dans le site infecté : par ponction à l'aiguille sous échographie ou par prélèvement per-opératoire de fragments osseux nécrotiques et/ou d'implants. Le traitement du prélèvement doit permettre la recherche et l'identification des germes aérobies et anaérobies ainsi que son profil de sensibilité.

La corrélation entre la sensibilité aux antibiotiques in vitro des germes isolés avec la sensibilité aux antibiotiques de ces germes dans le foyer de fracture n'est pas toujours bonne. Le biofilm peut en effet empêcher l'atteinte d'une concentration minimum inhibitrice au contact des implants (4,8).

> *Traitement antibiotique par voie générale*

Il comporte deux temps (28) :

- une antibiothérapie initiale, probabiliste, mise en place de manière temporaire dans l'attente des résultats bactériologiques. Cette antibiothérapie doit être ciblée sur les germes les plus souvent en cause (*Staphylococcus*). Elle est réalisée avec un antibiotique ayant une bonne pénétration dans l'os et/ou l'articulation. Les antibiotiques de choix sont les céphalosporines de première génération (AMEG* C) par voie veineuse : céfazoline (22 mg/kg toutes les 12 heures : spécialité humaine), céfalexine (30 mg/kg toutes les 12 heures : actuellement non disponible par voie I.V mais uniquement en suspension injectable par voie IM).

***Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

En médecine humaine, de nombreuses études préconisent des posologies plus importantes pour lutter contre les SMR (37). Conformément à l'évolution des principes généraux en antibiothérapie (taper plus fort, moins longtemps), la posologie maintenant recommandée pour le céfazoline lors d'infection osseuse est de 22 à 30 mg/kg, 3 fois par jour.

Ces concepts sont supportés par des études de diffusion des antibiotiques dans des tissus osseux infectés qui montrent que la concentration locale de ces antibiotiques est nettement plus faible qu'en l'absence d'infection (15). Pour atteindre des concentrations minimales inhibitrices permettant un effet bactéricide dans l'os infecté, il faut obtenir une concentration sanguine plus élevée et donc une posologie également plus élevée.

- une antibiothérapie réajustée, ciblée sur les germes pathogènes identifiés, mise en place dès l'obtention des résultats bactériologiques. Cette antibiothérapie doit être longue (entre 4 et 8 semaines). Elle doit donc utiliser des antibiotiques non toxiques qui doivent par ailleurs bien diffuser dans l'os et/ou l'articulation. Outre les céphalosporines de première génération, la clindamycine (AMEG C, 11 mg/kg toutes les 12 heures) bénéficie d'une bonne diffusion osseuse. Les aminosides (AMEG C) ont également une bonne diffusion osseuse et permettent de lutter contre les infections ostéo-articulaires dues à certains germes aérobies Gram- et à certains staphyloccoques multirésistants (SMR) sensibles aux aminosides. La gentamicine et la nétilmicine (pharmacopée humaine) sont les molécules les moins "toxiques" de la famille des aminosides mais restent cependant néphrotoxiques (gentamicine 5 mg/kg toutes les 24 heures avec surveillance de la fonction rénale). Elles ne doivent être utilisées que lorsque des antibiotiques moins toxiques ne sont pas efficaces (7).

Quand deux formes galéniques sont possibles (orale et parentérale), la voie parentérale est à privilégier au moins pendant les deux premières semaines de traitement avant un relai par voie orale (4,8).

En raison de leur capacité à entrainer la sélection de germes résistants et malgré leur bonne diffusion dans les tissus ostéo-articulaires, l'utilisation d'antibiotiques d'importance critique (AIC**) comme les fluoroquinolones** (par exemple la marbofloxacine**, catégorie AMEG B, à raison de 2 mg/kg toutes les 24 heures) n'est justifiée que lors d'impasse thérapeutique avec les antibiotiques de premier niveau. (11, 16) Lors de traitement de longue durée, les fluoroquinolones sont par ailleurs toxiques pour le cartilage et les tendons et interfèrent avec la cicatrisation osseuse (9, 11, 14, 23).

Les céphalosporines de troisième génération** doivent être réservées au traitement de l'infection chez l'Homme (8).

****Antibiotiques d'importance critique :** *réglementation spécifique et contraignante https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

Erik Asimus (GECOV)

> *Traitement antibiotique local*

La mise en place d'un anti-infectieux directement dans le foyer septique permet d'atteindre localement des concentrations très élevées en anti-infectieux, impossibles à obtenir par voie générale, tout en évitant des phénomènes de toxicité générale. Ces antibiotiques peuvent être amenés sur site par des systèmes d'irrigation-aspiration continue ou par l'intermédiaire de supports posés *in situ*. Les difficultés de gestion des systèmes d'irrigation-aspiration chez l'animal font privilégier l'utilisation de l'antibiothérapie sur support (8, 22).

Les techniques les plus documentées, permettant d'avoir les meilleurs résultats, sont l'utilisation d'éponges ou de compresses de collagène résorbables, imprégnées de gentamicine ou de billes non résorbables de polyméthacrylate de méthyle (PMMA) imprégnées de gentamicine, laissées *in situ* pendant 4 semaines. Les concentrations atteintes localement peuvent permettre d'obtenir un effet bactériostatique, voire bactéricide, sur des germes considérés comme résistants ou intermédiaires à la gentamicine sur l'antibiogramme (4, 8, 22).

Les ciments imprégnés d'antibiotiques (1 g de gentamicine pour une pochette de ciment de 40 g), commercialisés pour mettre en place les prothèses, présentent une concentration en antibiotique insuffisante pour avoir une efficacité maximale dans le cadre d'une antibiothérapie locale lors d'ostéomyélite. La possibilité d'adjonction d'antibiotiques dans ces ciments destinés à l'implantation de prothèse est limitée dans un souci de préservation de leurs propriétés mécaniques. Ils ne sont intéressants qu'en antibioprophylaxie lors de chirurgie prothétique.

Lorsque on utilise le ciment sous forme de billes pour traiter une infection, les qualités mécaniques de ce ciment sont moins importantes. Si on veut obtenir un relargage maximal d'antibiotique *in situ*, il est possible d'ajouter extemporanément une quantité importante d'antibiotique (gentamicine ou céphalosporine) (13, 17).

En médecine humaine, l'ajout "artisanal" d'antibiotiques dans des ciments est considéré comme une modification du dispositif médical mis sur le marché. En cela, le chirurgien devient fabricant au sens de la loi et il engage alors sa responsabilité sur le plan juridique car ces ajouts modifient le dispositif médical.

Les billes de PMMA sont irrésorbables et doivent donc être enlevées. Le caractère "non résorbable" est très intéressant lorsque ces billes sont utilisées en tant "qu'espaceur" pour amener des antibiotiques *in situ* tout en évitant l'envahissement du foyer infectieux par du tissu néo-formé. Lors de l'exérèse des billes, une greffe d'os peut ainsi être réalisée dans la zone laissée libre. Elle prend la place occupée précédemment par "l'espaceur".

Si aucune greffe n'est envisagée, il est préférable d'utiliser un support résorbable.

Les compresses et éponges de collagène sont résorbées rapidement et ne permettent une diffusion d'antibiotiques "que" pendant une dizaine de jours.

De nouveaux supports résorbables à base d'hydroxyapatite sont maintenant disponibles.

Ils permettent une diffusion locale d'antibiotiques pendant plusieurs semaines. Ces billes sont fabriquées de manière extemporanée à partir de poudre d'hydroxyapatite à laquelle on ajoute des antibiotiques sous forme de poudre (céfazoline par exemple) ou de liquide (gentamicine par exemple). Il est possible de mélanger plusieurs antibiotiques (poudre + liquide). Les kits commercialisés permettent de réaliser des billes de plusieurs diamètres pour s'adapter à toutes les situations (12, 24).

Il n'y a plus de débat sur l'utilité du traitement antibiotique local qui est maintenant considéré comme primordial dans le cadre du traitement des ostéomyélites. Des questions persistent concernant le meilleur moyen de réaliser cette antibiothérapie locale, c'est à dire d'obtenir la concentration locale la plus importante pendant une durée suffisante.

Outre les ciments, les éponges, les compresses et les hydroxyapatite, d'autres supports peuvent être utilisés (hydrogels, nano particules...) (6).

A l'heure actuelle, aucune étude n'a permis de mettre en évidence l'induction de résistances suite à l'usage de support imprégné d'antibiotiques. Les très fortes concentrations locales pourraient expliquer cette absence de sélection de germes résistants. (1).

De même, l'utilisation de substituts osseux imprégnés d'antibiotiques (lors de pertes de substances osseuses) n'entraine pas de sélection de résistances (2).

Erik Asimus (GECOV)

> Traitement chirurgical - Stabilisation du foyer

Le traitement chirurgical, non développé ici, est une part majeure du succès du traitement de l'infection ostéo-articulaire. **Sans un traitement chirurgical permettant une stabilisation ainsi qu'un parage suffisamment drastique du foyer de fracture, tous les traitements antibiotiques sont voués à l'échec et les risques de sélection de germes multi-résistants sont majorés** (4, 8, 19, 32).

La stabilisation la plus parfaite possible du foyer de fracture est indispensable. Une fracture ne peut cicatriser en présence d'infection que si le foyer est parfaitement stable (4, 8).

> Cas particulier des prothèses

Lors d'infection en présence de prothèse, la règle est l'ablation du matériel prothétique ainsi que le parage complet du site infecté. La mise en place de nouveau matériel exogène dans le foyer septique a longtemps été considérée comme un risque d'échec du traitement de l'infection (4, 8).

De nombreux cas sont maintenant rapportés, en chirurgie humaine comme en chirurgie vétérinaire, de "guérison" de sites d'implantation infectés, après exérèse de prothèses cimentées, parage chirurgical, mise en place d'une antibiothérapie locale sur support et réimplantation de prothèses non cimentées (4, 8).

Le rapport bénéfice/risque doit être évalué au cas par cas, en particulier en fonction du (des) germe(s) isolé(s) responsable(s) de l'infection.

> Surveillance post "guérison"

Des bactéries peuvent rester quiescentes, protégées dans un biofilm, et peuvent entrainer une rechute tardive de l'infection. Ces infections tardives sont bien documentées en chirurgie ostéo-articulaire chez l'Homme, beaucoup moins en chirurgie vétérinaire. Il est cependant prudent de faire un suivi régulier de l'animal traité "avec succès" pour une infection ostéo-articulaire, afin d'anticiper une éventuelle reprise de l'infection (par exemple en faisant l'ablation du matériel d'ostéosynthèse encore en place, s'il n'a plus de rôle nécessaire) (5,21). Lors de l'ablation du matériel d'ostéosynthèse dans le cadre du traitement d'une infection osseuse, il est possible de réaliser une antibiothérapie locale avec un vecteur résorbable laissé sur le site d'explantation (18).

Cette surveillance après traitement de l'infection permet d'éviter de recourir à une nouvelle antibiothérapie et donc de minimiser les risques d'apparition d'antibiorésistance.

Erik Asimus (GECOV)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BERBERICH C, SANZ-RUIZ P. Risk assessment of antibiotic resistance development by antibiotic-loaded bone cements: is it a clinical concern? EFORT Open Rev 2019;4:576-584.

2. BIDOSSI A ET COLL. In Vitro Evaluation of Gentamicin or Vancomycin
Containing Bone Graft Substitute in the Prevention of Orthopedic Implant-Related Infections. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 9250.

3. BOERLIN P, WHITE DG. Antimicrobial Resistance and Its Epidemiology. In : Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. 5th ed. Hoboken : John Wiley & Sons Inc ; 2013 : 21-40.

4. BUDSBERG SC. Osteomyelitis. In Veterinary Surgery : Small Animal (volume 1). St Louis : Saunders. 2012 ; 669-75.

5. CIMINO BD. Wound Infections and Antimicrobial Use. In Veterinary Surgery : Small Animal (volume 1). St Louis : Saunders. 2012 ; 627-47.

6. COBB LH, MCCABE EM, PRIDDY LB. Therapeutics and delivery vehicles for local treatment of osteomyelitis. J Orthop Res. 2020;1–13.

7. DOWLING PM. - Aminoglycosides and Aminocyclitols in Antimicrobial Therapy. In : Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. 5th ed. Hoboken : John Wiley & Sons Inc. 2013 ; 233-255.

8. DOWLING PM. Antimicrobial Therapy of Osteomyelitis, Septic Arthritis, and Septic Tenosynovitis. In : Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. 5th ed. Hoboken : John Wiley & Sons Inc. 2013; 395-401.

9. EGERBACHER M ET COLL. Effects of enrofloxacin and ciprofloxacin hydrochloride on canine and equine chondrocytes in culture. Am J Vet Res. 2001 ; 62(5) : 704-8.

10. GIELING F ET COLL. Bacterial osteomyelitis in veterinary orthopaedics: Pathophysiology, clinical presentation and advances in treatment across multiple species. The Veterinary Journal 250 (2019) 44–54.

11. GIGUERE S, DOWLING PM. Fluoroquinolones. In : Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. 5th ed. Hoboken : John Wiley & Sons Inc. 2013 ; 295-314.

12. GUTHRIE JW. Fitzpatrick N. Single-Stage Revision of an Infected Total Hip Replacement Using Antibiotic-Impregnated Bioabsorbable Beads in a Canine Patient. VCOT Open 2019;2:e5–e12.

13. HENRY SL ET COLL. Long-term implantation of gentamicin-polymethylmethacrylate antibiotic beads. Clin Orthop Relat Res. 1993 ; 295 : 47-53.

14. HUDDLESTON PM ET COLL. Ciprofloxacin inhibition of experimental fracture healing. J Bone Joint Surg Am. 2000 ; 82(2) : 161-73.

15. JENSEN LK ET COLL. Suppurative Inflammation and Local Tissue Destruction ReduceThe Penetration of Cefuroxime to Infected Bone Implant Cavities. J Comp Pathol. 2017 Nov;157(4):308-316.

16. JOHNSON, KA. Osteomyelitis in dogs and cats. J Am Vet Med Assoc. 1994 ; 204(12) : 1882- 7.

17. KLEMM KW. Antibiotic bead chains. Clin Orthop Relat Res. 1993 ; 295 : 63-76

18. LEE SJ, FREDERICK SW ET CROSS AR.Use of an amikacin-infused collagen sponge concurrent with implant removal for treatment of tibial plateau leveling osteotomy surgical site infection in 31 cases. Veterinary Surgery. 2019;48:700–706.

19. LLYOD DH. Multi resistant bacteria : current status including management. Proceedings
3rd World Veterinary Orthopaedic Congress. Bologna ; 2010 : 137-8.

20. LLYOD DH. Nosocomial surgical infections. Proceedings 3rd World Veterinary Orthopaedic Congress. Bologna. 2010 ; 139-40.

21. NAZARALI A ET COLL. Association between methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius carriage and the development of surgical site infections following tibial plateau leveling osteotomy in dogs. J Am Vet Med Assoc 2015;247:909–916.

22. OWEN MR ET COLL. Management of MRSA septic arthritis in a dog using a gentamicin-impregnated collagen sponge. J Small Anim Pract. 2004 ; 45(12) ; 609-12.

23. PERRY AC ET COLL. Levofloxacin and trovafloxacin inhibition of experimental fracture-healing. Clin Orthop Relat Res. 2003 ; 414 : 95-100.

23. PERRY AC ET COLL. Levofloxacin and trovafloxacin inhibition of experimental fracture-healing. Clin Orthop Relat Res. 2003 ; 414 : 95-100.

24. PETERSON L ET COLL. Calcium sulfate antibiotic-impregnated bead implantation for deep surgical site infection associated with orthopedic surgery in small animals. Veterinary Surgery. 2021;50:748–757.

25. PRESCOTT J F. Beta-lactam Antibiotics. In : Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. 5th ed. Hoboken : John Wiley & Sons Inc; 2013 ; 133-152.

26. PRICE LB ET COLL. Staphylococcus aureus CC398 : host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. mBio. 2012 ; 3(1) : 305-11.

27. RIOUX C ET COLL. The standardized incidence ratio as a reliable tool for surgical site infection surveillance. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006 ; 27(8) : 817-24

28. ROBINSON D. Osteomyelitis and Implants-Associated infections. In Veterinary Surgery : Small Animal (volume 1). St Louis : Elsevier ; 2018 ; 775-782.

29. SEGUIN JC ET COLL. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus outbreak in a veterinary teaching hospital : potential human-to-animal transmission. J Clin Microbiol. 1999 ; 37(5) : 1459-63.

30. SINGH A, WEESE JS. Wound Infections and Antimicrobial Use. In Veterinary Surgery : Small Animal (volume 1). St Louis : Elsevier ; 2018 : 148-156.

31. T TOMLIN J ET COLL. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in 11 dogs. Vet Rec. 1999 ; 144(3) : 60-4.

32. UÇKAY I ET COLL. Prevention of surgical site infections in orthopaedic surgery and bone trauma : state-of-the-art update. J Hosp Infect. 2013 ; 84(1) : 5-12.

33. VAN DUIJKEREN E ET COLL. Human-to-dog transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Emerg Infect Dis. 2004 ; 10(12) : 2235–2237.

34. VAN DUIJKEREN E ET COLL. Methicillin-resistant staphylococci isolated from animals. Vet Microbiol 2004 ; 103 : 91-7.

35. VERWILGHEN D, SINGH A. Fighting Surgical Site Infections in Small Animals. Are We Getting Anywhere? Vet Clin Small Anim 45 (2015) 243–276.

36. WEESE JS. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in animals. ILAR J. 2010 ; 51 : 233–44.

37. YAMADA K ET COLL. Are Bone and Serum Cefazolin Concentrations Adequate for Antimicrobial Prophylaxis? Clin Orthop Relat Res (2011) 469:3486–3494.

RETOUR AU SOMMAIRE

Dominique Héripret (GEDAC)
Arnaud Muller (GEDAC)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

PYODERMITES DE SURFACE CHEZ LE CHIEN

RÉSULTAT ATTENDU

Obtenir la guérison clinique de l'infection cutanée : disparition des lésions, examen cytologique négatif et régression des signes cliniques (prurit, érythème, état kérato-séborrhéique, odeur, lichénification).

SITUATION ACTUELLE

> *Définition*

Les pyodermites de surface comprennent les intertrigos et le syndrome de surpopulation microbienne (SSM) :
- intertrigo : multiplication microbienne dans un pli cutané, favorisée par la macération et les microtraumatismes engendrés par les frictions et les poils dans les plis.
- SSM : maladie bactérienne épidermique avec très faible production de pus (granulocytes neutrophiles), mais inflammation chronique (sans doute liée à des endotoxines staphylococciques) à extension centrifuge (point de départ poitrail, ventre, ars et remontée progressive sur les flancs). On observe une alopécie avec érythème, puis rapidement un épaississement cutané avec hypermélanose.

> *Contexte épidémiologique et facteurs de risque*

Intertrigos : ils sont **très** fréquents en pratique généraliste étant donné la mode actuelle des chiens brachycéphales ou plissés : Bulldog anglais, Bouledogue français, Carlin, ...
SSM : le Berger allemand est prédisposé ; ce syndrome est souvent secondaire à des modifications épidermiques, elles-mêmes secondaires à un état atopique.

> *Pathogènes en cause*

Staphylococcus pseudintermedius ++++
Staphylococcus aureus +
Complication fréquente de dermatite à *Malassezia*

> *Résistances connues*

Plus de 80 % des souches de staphylocoques sont productrices de pénicillinases* (résistance à la pénicilline G (AMEG** D), 28 % résistent à la clindamycine (AMEG C), 36% aux tétracyclines* (AMEG D), 13% aux fluoroquinolones* (antibiotiques d'importance critique***, AMEG B), environ 13 % aux céphalosporines de 1ère génération (AMEG C) et à l'association amoxicilline – acide clavulanique* (AMEG C).
Augmentation de la fréquence de SPIRM (*Staphylococcus pseudintermedius* résistant à la méticilline) ou de SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline). Il y a donc nécessité pour les laboratoires de biologie vétérinaire de rechercher systématiquement la résistance à la méticilline lorsque le profil du staphylocoque la laisse suspecter.

***Source Résapath bilan 2018 :** *https://resapath.anses.fr/resapath_uploadfiles/files/Documents/Rapport%20annuel/2018_RESAPATH%20Rapport%20Annuel.pdf*
****Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*
*****Antibiotiques d'importance critique.** *Réglementation spécifique et contraignante : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

> *Pratiques actuelles de traitement*

Intertrigos : topiques antiseptiques
SSM : shampooings, antibiothérapie probabiliste souvent trop courte.
Plusieurs recommandations de choix d'antibiothérapie sont publiées, montrant la préoccupation de la communauté vétérinaire internationale au sujet de l'antibiothérapie cutanée.

Dominique Héripret (GEDAC)
Arnaud Muller (GEDAC)

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Intertrigo : le traitement de choix d'un intertrigo récidivant est un traitement chirurgical. Cependant beaucoup de propriétaires refusent les plasties et un traitement hygiénique doit alors être effectué régulièrement :

- 1ère étape : topique antiseptique et/ou topique antibiotique (acide fusidique AMEG D) ;
- 2ème étape (moins fréquent) si échec ou lésions étendues avec évolution en pyodermite superficielle ou profonde : poursuite des topiques antiseptiques + antibiothérapie systémique (privilégier la classe 1, selon la classification établie par le GEDAC (cf. ci-dessous)), durée initiale 2-3 semaines.

Syndrome de prolifération microbienne
Topiques antiseptiques indispensables (shampooings), antibiothérapie systémique (classe 1a). Durée initiale de 3 semaines minimum, fonction de l'évolution (nécessité du suivi). Recherche et gestion de la cause sous-jacente.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S) ET CONSÉQUENCES THÉRAPEUTIQUES

1 - Intertrigo : examen cytologique de l'exsudat :

- si mise en évidence cytologique de bactéries coccoïdes et absence de cellules inflammatoires : gestion topique antiseptique ;
- si mise en évidence de bactéries coccoïdes en position intracytoplasmiques : ajout d'une antibiothérapie topique (acide fusidique) ;
- si mise en évidence de bactéries coccoïdes en position intracytoplasmiques et aspect clinique furonculeux : antibiothérapie systémique de classe 1 (idéalement après isolement bactérien et antibiogramme) en plus du traitement topique.

2 - SSM : examen cytologique de l'exsudat épidermique :

- si mise en évidence de bactéries coccoïdes avec absence ou faible nombre de cellules inflammatoires : gestion topique antiseptique au départ si lésion localisée, antibiothérapie probabiliste classe 1 si échec des soins locaux à 3 semaines ou si lésions étendues. La classe 2 sera évitée.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Traitement antibiotique*

Les recommandations ci-dessous sont issues des recommandations du Conseil Scientifique du GEDAC (Groupe d'Etude en Dermatologie Vétérinaire).
Préambule : « Le respect du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) des spécialités utilisées dans le traitement de cette affection bactérienne est la règle jusqu'à éventuelle évolution et/ou réévaluation ».

Classe 1 : antibiothérapie cutanée initiale

Classe 1a : antibiotiques ayant gardé plus de 85 % de leur activité sur *Staphylococcus pseudintermedius* (SPI) au fil des ans et ayant fait leurs preuves en dermatologie canine :

- pénicillines résistantes aux pénicillinases : amoxicilline + acide clavulanique (AMEG C). Posologie minimale : 12,5 mg/kg toutes les 12 heures ;
- céphalosporines de 1ère génération : céfalexine (AMEG C). Posologie minimale : 15 mg/kg toutes les 12 heures ;
- acide fusidique (AMEG D) (topique uniquement) : toutes les 12 heures sur des lésions peu étendues.

Classe 1b : antibiotiques ayant globalement une activité sur 70 à 85 % des SPI :

- sulfamide-triméthoprime (AMEG D) : Posologie : 5 mg/kg de triméthoprime toutes les 24 heures ;
- clindamycine (AMEG C) : Posologie : 11 mg/kg toutes les 24 heures ou 5,5 mg/kg toutes les 12 heures.

Classe 2 : antibiothérapie cutanée d'utilisation restreinte (antibiotiques d'intérêt critique) : antibiotiques utilisables dans des indications bien précises et après isolement bactérien et antibiogramme

- Fluoroquinolones*** (AMEG B) : enrofloxacine, marbofloxacine, pradofloxacine. Utilisables (avec antibiogramme) en cas d'échec ou de récidive malgré un premier traitement adapté et bien conduit, ou lors de pyodermite profonde, de pyodermite à bacilles.

Dominique Héripret (GEDAC)
Arnaud Muller (GEDAC)

- Céfovécine*** (AMEG B) (céphalosporine de 3e génération) : dans les RARES cas où l'observance est difficile, mais il est indispensable de prévoir un examen bactériologique avec antibiogramme et une répétition de l'injection à 14 jours et jusqu'au-delà la guérison clinique si besoin (nécessité du suivi). Posologie : 8 mg/kg SC.

Classe 3 : Antibiotiques déconseillés : Fréquentes résistances (amoxicilline, AMEG D, ou ampicilline, AMEG D, sans association avec un inhibiteur de bêta-lactamases), mauvaise diffusion cutanée (tétracyclines AMEG D), toxicité potentielle et observance difficile (gentamicine AMEG C).

Classe 4 : Antibiotiques à ne jamais utiliser : risques de développement de résistances en médecine humaine : céphalosporines de 3e génération avec AMM dans d'autres espèces, antibiotiques à usage humain (mupirocine, rifampicine…) et hospitalier (imipénem, vancomycine, ticarcilline…).

> *Durée de traitement*

Le suivi clinique est primordial.
Dans les intertrigos, la gestion hygiénique doit être quotidienne lorsque le pli est important.

Dans les SSM, le traitement systémique sera adapté en fonction du suivi clinique (minimum 3 semaines) et les shampooings antiseptiques seront utilisés de manière hebdomadaire au minimum, même au-delà de la guérison clinique étant donné la tendance à la rechute de cette affection.

> *Mesures alternatives et complémentaires*

Intertrigos : la tonte des plis est recommandée en cas de pilosité importante. Un shampooing (à défaut une lotion) sera privilégié et la chlorhexidine préférée. Des lingettes imprégnées d'antiseptique (chlorhexidine) sont intéressantes au quotidien. Le traitement chirurgical est seul curatif.

SSM : la tonte peut être recommandée pour favoriser les shampooings qui peuvent être les seuls traitements utilisés lors de formes peu étendues. Rechercher et prendre en charge la cause sous-jacente étant donné le risque de récidive de cette affection.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. GANIERE JP ET COLL. Antimicrobial drug susceptibility of *Staphylococcus intermedius* clinical isolates from canine pyoderma. J Vet Med (Series B-Infectious Diseases and Veterinary Public Health). 2005 ; 52 : 25-31.

2. KADLEC K, SCHWARZ S – Antimicrobial resistance of *Staphylococcus pseudintermedius*. Vet Dermatol. 2012 ; 23 (4) : 276-82.

3. BRANDI M LIMBAGO – What's in a name ? The impact of accurate Staphylococcus pseudintermedius identification on appropriate antimicrobial susceptibility testing. J Clin Microbiol, 2016, 54 (3) : 516-517.

4. BANNOEHR J, GUARDABASSI L – *Staphylococcus pseudintermedius* in the dog: taxonomy, diagnostics, ecology, epidemiology and pathogenicity. Vet Dermatol, 2012, 23 (4) : 253-266.

5. JONES RD ET COLL. Prevalence of oxacillin- and multidrug-resistant staphylococci in clinical samples from dogs : 1,772 samples (2001-2005). J Amer Vet Med Assoc. 2007 ; 230 : 221-7.

6. FRANK LA, LOEFFLER A – Meticillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* : clinical challenge and treatment options. Vet Dermatol. 2012 ; 23 : 283-91.

7. BECO L ET COLL. Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections : part 2-antimicrobial choice, treatment regimens and compliance. Vet Rec. 2013 ; 172 : 156-60.

8. HILLIER A ET COLL. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). Vet Dermatol. 2014 ; 25 : 163-e43.

9. FOSTER AP – A review of topical therapy for skin infections with bacteria and yeast. Vet Dermatol. 2012 ; 23 : 330-41.

10. PIN D ET COLL. Prospective study of bacterial overgrowth syndrome in eight dogs. Vet Rec. 2006 ; 158 : 437-41.

11. VIAUD S ET COLL. Comparison of two shampoos as sole treatment for canine bacterial overgrowth syndrome. Vet Rec. 2012 ; 170 : 675.

RETOUR AU SOMMAIRE

Dominique Héripret (GEDAC)
Arnaud Muller (GEDAC)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

PYODERMITES SUPERFICIELLES CHEZ LE CHIEN

RÉSULTAT ATTENDU

Obtenir la guérison clinique de l'infection cutanée (disparition des lésions spécifiques : papules, pustules, collerettes épidermiques).

Proposer des recommandations d'utilisation raisonnée des antibiotiques dans ce champ d'application.

SITUATION ACTUELLE

> *Définition*

Les pyodermites bactériennes superficielles sont des infections bactériennes se limitant à l'épiderme (impétigo) et/ou aux follicules pileux (folliculite bactérienne).

> *Contexte*

Affection **très** fréquente en pratique généraliste.

> *Facteurs de risque*

Une cause sous-jacente aiguë (traumatisme, irritation, piqûres de puces, ...) ou chronique (démodécie, état atopique, dysendocrinie ...) favorisant la prolifération d'une bactérie locale (staphylocoque) est très fréquemment en cause et devra être recherchée systématiquement.
La corticothérapie prolongée est également un facteur de risque.

> *Pathogènes en cause*

Staphylococcus pseudintermedius ++++
Staphylococcus aureus +
Parfois contamination par des bacilles, entérocoques, *Pseudomonas spp.*)

> *Résistances connues*

Plus de 80 % des souches de staphylocoques sont productrices de pénicillinases* (résistance à la pénicilline G), 28 % résistent à la clindamycine, 36 % aux tétracyclines*, 13 % aux fluoroquinolones*, environ 13 % aux céphalosporines de 1ère génération et à l'association amoxicilline – acide clavulanique*.

Augmentation de la fréquence de SPIRM (*Staphylococcus pseudintermedius* résistant à la méticilline) ou de SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline). Il y a donc nécessité pour les laboratoires de biologie vétérinaire de rechercher systématiquement la résistance à la méticilline.

***Source Résapath bilan 2018 :** *https://resapath.anses.fr/resapath_uploadfiles/files/Documents/Rapport%20annuel/2018_RESAPATH%20Rapport%20Annuel.pdf*

> *Pratiques actuelles de traitement*

Antibiothérapie probabiliste majoritairement.
Ecueils : une durée de traitement parfois trop courte, une dose souvent insuffisante par rapport au poids de l'animal, sont des pratiques encore malheureusement rencontrées.
Plusieurs recommandations de choix d'antibiothérapie sont publiées, montrant la préoccupation de la communauté vétérinaire internationale sur le sujet de l'antibiothérapie cutanée.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

- Si **lésions localisées :** antisepsie locale (chlorhexidine par exemple) et topique antibiotique (acide fusidique) ;
- Si **lésions étendues :** shampooings, antibiothérapie systémique classe 1a ou classe 1b selon la classification du GEDAC (cf. ci-dessous). Durée initiale de 3 semaines, dépassant d'une semaine l'obtention d'une guérison (absence de lésion active et d'inflammation locale) ;
- Si **rechute rapide (moins de 1 mois) ou échec (absence d'amélioration à 15 jours)** malgré un premier traitement bien conduit, réalisation obligatoire d'un antibiogramme et recherche de la cause sous-jacente.

Dominique Héripret (GEDAC)
Arnaud Muller (GEDAC)

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

1. Examen cytologique du contenu d'une pustule ou sous une croûte périphérique à la lésion. Si les 3 conditions suivantes sont remplies, un traitement de première intention (classe 1) peut être mis en place sans bactériologie/antibiogramme :

- si mise en évidence cytologique de bactéries coccoïdes en position intracytoplasmique dans les granulocytes neutrophiles ;
- si absence d'éléments épidémiologiques permettant de suspecter une antibiorésistance ;
- si peu ou pas de traitements antibiotiques préalables.

2. Sinon, prélever le contenu d'une pustule ou sous les squames périphériques d'une collerette épidermique, pour isolement bactérien et antibiogramme.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> Traitement antibiotique

Les recommandations ci-dessous sont issues des recommandations du Conseil Scientifique du GEDAC (Groupe d'Etude en Dermatologie Vétérinaire).
Préambule : « Le respect du RCP (résumé des caractéristiques du produit) des spécialités utilisées dans le traitement de cette affection bactérienne est la règle, jusqu'à éventuelle évolution et/ou réévaluation ».

Classe 1 : Antibiothérapie cutanée initiale

Classe 1a : antibiotiques ayant gardé plus de 85 % de leur activité sur *Staphylococcus pseudintermedius* (SPI) au fil des ans et ayant fait leurs preuves en dermatologie canine :

- pénicillines résistantes aux pénicillinases : amoxicilline + acide clavulanique (AMEG** C). Posologie minimale : 12,5 mg/kg toutes les 12 heures ;
- céphalosporines de 1ère génération : céfalexine (AMEG C). Posologie minimale : 15 mg/kg toutes les 12 heures ;
- acide fusidique (topique uniquement) (AMEG D) : toutes les 12 heures sur des lésions peu étendues.

Classe 1b : antibiotiques ayant globalement une activité sur 70 à 85 % des SPI :

- sulfamide-triméthoprime (AMEG D) : 5 mg/kg de triméthoprime toutes les 24 heures ;
- clindamycine (AMEG C) : 11 mg/kg toutes les 24 heures ou 5,5 mg/kg toutes les 12 heures.

Classe 2 : antibiothérapie cutanée d'utilisation restreinte (antibiotiques d'intérêt critique) : antibiotiques utilisables dans des indications bien précises et après isolement bactérien et antibiogramme

Classe 2a : fluoroquinolones*** (AIC***, AMEG B) : enrofloxacine (5 mg/kg/j), marbofloxacine (2 mg/kg/j), pradofloxacine (3 mg/kg/j). Utilisables (après antibiogramme) en cas d'échec ou de récidive rapide lors de pyodermites superficielles ne répondant pas à un premier traitement adapté et bien conduit.

Classe 2b : céfovécine (AIC***, AMEG B) (céphalosporine de 3ème génération) : dans les **rares** cas où l'observance est difficile, mais il est indispensable de prévoir des injections répétées tous les 14 jours jusqu'au-delà la guérison clinique. Posologie : 8 mg/kg SC.

Classe 3 : Antibiotiques déconseillés : fréquentes résistances (amoxicilline, ampicilline AMEG D), mauvaise diffusion cutanée (tétracyclines AMEG D), toxicité potentielle (gentamicine AMEG C).

Classe 4 : Antibiotiques à ne jamais utiliser : risques de développement de résistances en médecine humaine : céphalosporines de 3e génération avec AMM dans d'autres espèces, antibiotiques à usage humain (mupirocine, rifampicine…) et hospitalier (imipénem, vancomycine, ticarcilline…).

****Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*
*****Antibiotiques d'importance critique. Réglementation spécifique et contraignante :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

Dominique Héripret (GEDAC)
Arnaud Muller (GEDAC)

> *Durée de traitement*

Le suivi clinique est primordial. La durée actuellement recommandée est l'obtention de la guérison clinique à laquelle on ajoute une semaine (environ 3 semaines de traitement généralement).

> *Mesures alternatives et complémentaires*

La recherche d'une cause sous-jacente doit être envisagée systématiquement afin d'éviter de potentielles rechutes.
Un shampooing (à défaut une lotion) sera associé au traitement systémique. La chlorhexidine est préférée en général. La povidone iodée et le triclosan peuvent également être utilisés. Un shampooing associant hypochlorite de sodium et acide salicylique a montré son intérêt. *(Fadok, 2019)*

Afin de faciliter les soins locaux, la tonte peut être recommandée chez les chiens à pelage complet et présentant de multiples lésions.

D'autres voies de traitement sont à l'étude (peptides antimicrobiens, bactériophages, promotion du microbiote normal, phytothérapie *(Baumer 2020)*, biomodulation par fluorescence *(Marchegiani 2019)*).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. GANIERE JP ET COLL. Antimicrobial drug susceptibility of *Staphylococcus intermedius* clinical isolates from canine pyoderma. J Vet Med (Series B-Infectious Diseases and Veterinary Public Health). 2005 ; 52 : 25-31.

2. KADLEC K, SCHWARZ S – Antimicrobial resistance of *Staphylococcus pseudintermedius*. Vet Dermatol. 2012 ; 23 : 276-82.

3. JONES RD ET COLL. Prevalence of oxacillin- and multidrug-resistant staphylococci in clinical samples from dogs : 1,772 samples (2001-2005). J Amer Vet Med Assoc. 2007 ; 230 : 221-7.

4. FRANK LA, LOEFFLER A – Meticillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius : clinical challenge and treatment options. Vet Dermatol. 2012 ; 23 : 283-91.

5. BEMIS DA ET COLL. Evaluation of susceptibility test breakpoints used to predict mecA-mediated resistance in Staphylococcus pseudintermedius isolated from dogs. J Vet Diagnostic Investigation. 2009 ; 21 : 53-58.

6. HILLIER A ET COLL. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). Vet Dermatol. 2014 ; 25 : 163-e43.

7. FOSTER AP – A review of topical therapy for skin infections with bacteria and yeast. Vet Dermatol. 2012 ; 23 : 330-41.

8. SECKERDIECK F, MUELLER RS – Recurrent pyoderma and its underlying primary diseases: a retrospective evaluation of 157 dogs. Vet Rec 2018, 182 (15) : 434.

9. LLOYD DH. Alternatives to conventional antimicrobial drugs : a review of future prospects. Vet Dermatol. 2012 ; 23 : 299-304.

10. FADOK VA, IRWIN K – Sodium hypochlorite/Salicylic acid shampoo for treatment of canine staphylococcal pyoderma. J Am Anim Hosp Assoc – 2019, 55 (3) : 117-123.

11. BORIO S, COLOMBO S, ET COLL – Effectiveness of a combined (4% chlorhexidine digluconate shampoo and solution) protocol in MRS and non-MRS canine superficial pyoderma: a randomized, blinded, antibiotic-controlled study. Vet Dermatol, 2015, 26 (5), 339-344.

12. BAÜMER W, JACOBS M, TAMAMATO-MOCHIKUZI C – Efficacy study of a topical treatment with a plant extract with antibiofilm activities using a in vivo model of canine superficial pyoderma. Vet Dermatol, 2020, 31 (2), 86-89.

13. MARCHEGIANI A, SPATERNA A ET COLL – Fluorescence biomodulation in the management of canine interdigital pyoderma cases: a retrospective, single-blinded, randomized and controlled clinical study. Vet Dermatol, 2019, 30 (5) : 371

RETOUR AU SOMMAIRE

Dominique Héripret (GEDAC)
Arnaud Muller (GEDAC)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

PYODERMITES PROFONDES CHEZ LE CHIEN

RÉSULTAT ATTENDU

Obtenir la guérison clinique de l'infection cutanée : disparition des lésions spécifiques de pyodermite profonde (furoncles, cellulite bactérienne, ulcères, croûtes). Absence de suintement ou d'épaississement à la pression cutanée.

SITUATION ACTUELLE

> *Définition*

Les pyodermites profondes sont caractérisées par le passage en profondeur de l'infection cutanée. Le processus infectieux franchit la membrane basale et atteint le derme, voire l'hypoderme. Les follicules pileux peuvent se rompre, provoquant la libération de kératine, de bactéries et de pus dans le derme, ce qui est à l'origine d'une périfolliculite pyogranulomateuse (furoncle).
Lorsque les furoncles sont nombreux et coalescents, on parle de lésions de cellulite bactérienne (ou hypodermite pyogranulomateuse). Ces dermatoses sont plus rares, mais également plus graves, que les pyodermites superficielles. Elles peuvent s'accompagner d'une atteinte de l'état général, avec réaction du nœud lymphatique associé. Dans les cas extrêmes, une septicémie peut survenir.

> *Contexte*

Affection moins fréquentes que les pyodermites superficielles en pratique généraliste. Identification de plus en plus fréquente de résistances à la méticilline.

> *Facteurs de risque*

Une cause sous-jacente aiguë (traumatisme, irritation, ...) ou chronique (points de pression, démodécie, syndrome de Cushing ...), favorisant la prolifération d'une bactérie locale (staphylocoque), est très fréquemment en cause et devra être recherchée systématiquement.
La corticothérapie prolongée est également un facteur de risque important.

> *Pathogènes en cause*

Staphylococcus pseudintermedius ++++
Staphylococcus aureus +
Pseudomonas + : souvent secondaire mais parfois primaire
E. coli et autres entérobactéries (+) en surinfection

> *Résistances connues*

Plus de 80 % des souches de staphylocoques sont productrices de pénicillinases* (résistance à la pénicilline G), 28 % résistent à la clindamycine, 36% aux tétracyclines*, 13% aux quinolones*, environ 13 % aux céphalosporines de 1ère génération et à l'association amoxicilline – acide clavulanique*.
Augmentation de la fréquence de SPRM (*Staphylococcus pseudintermedius* résistant à la méticilline) ou de SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline). Il y a donc nécessité pour les laboratoires de biologie vétérinaire de rechercher systématiquement la résistance à la méticilline lorsque le profil du staphylocoque la laisse suspecter.

***Source Résapath bilan 2018 :** *https://resapath.anses.fr/resapath_uploadfiles/files/Documents/Rapport%20annuel/2018_RESAPATH%20Rapport%20Annuel.pdf*

> *Pratiques actuelles de traitement*

Antibiothérapie probabiliste majoritairement.
Ecueils : une durée de traitement parfois trop courte, une dose parfois insuffisante par rapport au poids de l'animal, sont des pratiques encore habituelles.
Plusieurs recommandations de choix d'antibiothérapie sont publiées, montrant la préoccupation de la communauté vétérinaire internationale sur le sujet de l'antibiothérapie cutanée.

Dominique Héripret (GEDAC)
Arnaud Muller (GEDAC)

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Furonculose

- Tonte, antisepsie topique (shampooings, solutions).
- Antibiothérapie topique si lésion unique ou quelques lésions localisées (acide fusidique).
- Antibiothérapies systémique et topique si lésions multiples, de classe 1a en première intention, voire classe 1b selon la classification proposée par le GEDAC (cf. ci-dessous).
- Si échec d'un premier traitement bien conduit, réalisation obligatoire d'un antibiogramme (si non déjà réalisé), antibiothérapie systémique de classe 2 si besoin (fonction de l'antibiogramme).

Cellulite bactérienne (isolement bactérien et antibiogramme obligatoires)

- Tonte (souvent sous anesthésie), shampooings antiseptiques.
- Si lésions peu étendues ou si lésions étendues avec faible risque septicémique, antibiothérapie systémique selon antibiogramme : classe 1 dans un premier temps, classe 2a si échec d'un premier traitement bien conduit.
- Si lésions étendues avec risque septicémique : classe 2a en première intention (même en attente du résultat bactériologique).

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

1. Examen cytologique : bactéries pas toujours visualisées dans des lésions furonculeuses ; aspect pyogranulomateux (granulocytes neutrophiles et macrophages).
2. Prélèvement (écouvillonnage, biopsie dermique et hypodermique) pour isolement bactérien et antibiogramme guidant le choix de l'antibiotique.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Traitement antibiotique*

Les recommandations ci-dessous sont issues des recommandations du Conseil Scientifique du GEDAC (Groupe d'Etude en Dermatologie Vétérinaire)

Préambule : « Le respect du RCP (résumé des caractéristiques du produit) des spécialités utilisées dans le traitement de cette affection bactérienne est la règle jusqu'à éventuelle évolution et/ou réévaluation ».

Classe 1 : Antibiothérapie cutanée initiale

Classe 1a : antibiotiques ayant gardé plus de 85 % de leur activité sur *Staphylococcus pseudintermedius* (SPI) au fil des ans et ayant fait leurs preuves en dermatologie canine :

- pénicillines résistantes aux pénicillinases : amoxicilline + acide clavulanique (AMEG** C). Posologie minimale : 12,5 mg/kg toutes les 12 heures ;
- céphalosporines de 1ère génération : céfalexine (AMEG C). Posologie minimale : 15 mg/kg toutes les 12 heures ;
- acide fusidique (AMEG D) (topique uniquement) : toutes les 12 heures sur des lésions peu étendues.

Classe 1b : antibiotiques ayant globalement une activité sur 70 à 85 % des SPI :

- sulfamide-triméthoprime (AMEG D) : 5 mg/kg de triméthoprime toutes les 24 heures ;
- clindamycine (AMEG C) : 11 mg/kg toutes les 24 heures ou 5,5 mg/kg toutes les 12 heures.

Classe 2 : antibiothérapie d'utilisation restreinte (antibiotiques d'intérêt critique*) : antibiotiques utilisables dans des indications bien précises et après isolement bactérien et antibiogramme

Classe 2a : fluoroquinolones*** (AMEG B) (enrofloxacine, marbofloxacine, pradofloxacine). Utilisables en cas d'échec ou de récidive malgré un premier traitement adapté et bien conduit (après antibiogramme), ou en cas de risque septicémique.

Classe 2b : céfovécine*** (AMEG B) (céphalosporine de 3ème génération) : dans les RARES cas où l'observance est difficile, mais il est indispensable de prévoir des injections répétées tous les 14 jours jusqu'au-delà la guérison clinique. Posologie : 8 mg/kg SC.

Classe 3 : Antibiotiques déconseillés : fréquentes résistances (amoxicilline, ampicilline), mauvaise diffusion cutanée (tétracyclines), toxicité potentielle (gentamicine).

Dominique Héripret (GEDAC)
Arnaud Muller (GEDAC)

Classe 4 : Antibiotiques à ne jamais utiliser : risques de développement de résistances en médecine humaine : céphalosporines de 3e génération*** avec AMM dans d'autres espèces, antibiotiques à usage humain (mupirocine, rifampicine…) et hospitalier (imipénem, vancomycine, ticarcilline…).

****Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*
*****Antibiotiques d'importance critique. Réglementation spécifique et contraignante :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

> Durée de traitement

Durée initiale de 4 semaines, durée totale fonction de l'évolution (nécessité d'un suivi) ; prolonger le traitement 2-3 semaines au-delà de la guérison clinique dans les formes furonculeuses étendues et lors de cellulite.

> Mesures alternatives et complémentaires

La recherche d'une éventuelle cause sous-jacente est indispensable (démodécie, corticothérapie prolongée, dysendocrinie…).

La tonte (locale ou générale en fonction de l'étendue des lésions) est souvent indispensable. Un shampooing sera adjoint au traitement systémique : la chlorhexidine est l'antiseptique de choix.

D'autres voies de traitement sont à l'étude (peptides antimicrobiens, bactériophages, promotion du microbiote normal).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. GANIERE JP ET COLL. Antimicrobial drug susceptibility of *Staphylococcus intermedius* clinical isolates from canine pyoderma. J Vet Med (Series B-Infectious Diseases and Veterinary Public Health). 2005 ; 52 : 25-31.

2. KADLEC K, SCHWARZ S – Antimicrobial resistance of *Staphylococcus pseudintermedius*. Vet Dermatol. 2012 ; 23 : 276-82.

3. HILLIER A ET COLL. Pyoderma caused by Pseudomonas aeruginosa infection in dogs: 20 cases. Vet Dermatol. 2006; 17: 432-39.

4. JONES RD ET COLL. Prevalence of oxacillin- and multidrug-resistant staphylococci in clinical samples from dogs : 1,772 samples (2001-2005). J Amer Vet Med Assoc. 2007 ; 230 : 221-7.

5. FRANK LA, LOEFFLER A – Meticillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius : clinical challenge and treatment options. Vet Dermatol. 2012 ; 23 : 283-91.

6. BEMIS DA ET COLL. Evaluation of susceptibility test breakpoints used to predict mecA-mediated resistance in Staphylococcus pseudintermedius isolated from dogs. J Vet Diagnostic Investigation. 2009 ; 21 : 53-58.

7. HILLIER A ET COLL. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). Vet Dermatol. 2014 ; 25 : 163-e43.

8. MUELLER RS, STEPHAN B. Pradofloxacin in the treatment of canine deep pyoderma: a multicentred, blinded, randomized parallel trial. Vet Dermatol. 2007; 18: 144-51.

9. LLOYD DH. Alternatives to conventional antimicrobial drugs: a review of future prospects. Vet Dermatol. 2012; 23: 299-304.

RETOUR AU SOMMAIRE

Dominique Héripret (GEDAC)
Arnaud Muller (GEDAC)

OTITES EXTERNES NON SUPPURÉES

Les otites externes du chien constituent un motif fréquent de consultation (7 % des consultations hors convenance).

Une otite externe est par définition une inflammation du conduit auditif et/ou du pavillon auriculaire.

Le microbisme fongique et/ou bactérien ne se développe souvent que secondairement à l'inflammation et l'aggrave sans créer d'emblée de véritable infection (absence de neutrophiles). Cette multiplication microbienne entraîne un syndrome de surpopulation microbienne (*cf.* pyodermite de surface) responsable de l'aggravation de l'inflammation.

La majorité des cas d'otite externe du chien sont des otites érythémato-cérumineuses non suppurées.

Une otite suppurée se définit cytologiquement, par la visualisation de granulocytes neutrophiles. Il n'y a aucun consensus actuel sur la gestion d'une otite suppurée et il est donc impossible de donner des recommandations validées. Ce sujet ne sera donc pas abordé dans cette fiche.

SITUATION ACTUELLE

> *Facteurs de risque*

Tout phénomène à l'origine d'une inflammation du conduit auriculaire, peut entrainer une otite. Ce peut être par exemple :

- un traumatisme : corps étranger, épilation agressive, chien nageur ;
- un parasitisme : *Otodectes cynotis, Demodex ;*
- une tumeur ou un polype ;
- une dermatite atopique ;
- une otite moyenne primitive.

Toute transformation du conduit (hyperplasie cutanée, hyperplasie glandulaire, altération de la migration épithéliale) est un facteur de pérennisation de l'otite et doit donc être évaluée en suivi.

> *Pathogènes en cause*

Des levures du genre *Malassezia* et de nombreuses bactéries ont été identifiées lors d'otites externes non suppurées :

- *Staphylococcus pseudintermedius ;*
- *Streptococcus canis ;*
- *Proteus spp. ;*
- *Escherichia spp.*

> *Pratiques actuelles de traitement*

À l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus quant au traitement des otites externes, tant dans le choix du traitement, que de sa durée, ni même sur le nettoyage (nature du produit, fréquence) pendant le traitement et après.

La plupart des topiques auriculaires thérapeutiques dont nous disposons contiennent une association d'antifongique, d'antibiotique et de dermocorticoïde de classe I à III, association qui n'est pas toujours nécessaire. Nous disposons d'un topique glucocorticoïde seul mais nous ne disposons pas encore de topique antibiotique seul.

Ces topiques diminuent la surpopulation microbienne et, bien sûr, diminuent momentanément l'inflammation (et donc améliorent le confort de l'animal), mais occultent la recherche d'une cause sous-jacente (dermatite atopique souvent). Ils ne préviennent pas la récidive (fréquente) en raison de l'altération du microbiome auriculaire et/ou des altérations du conduit. Il ne faudra donc pas se contenter de prescrire un traitement isolé : il est indispensable de suivre le cas cliniquement et cytologiquement.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

L'examen cytologique d'un écouvillonnage auriculaire profond permet d'évaluer la présence éventuelle de granulocytes neutrophiles (otites suppurées)

Dominique Héripret (GEDAC)
Arnaud Muller (GEDAC)

ou non, et la nature des microbes présentes : coques et/ou bacilles et/ou levures.
Actuellement, lors d'otite non suppurée à surpopulation bactérienne, l'antibiogramme ne semble pas indispensable car le traitement anti-infectieux est uniquement topique et apporte donc des concentrations d'antibiotiques très supérieures à la CMI des germes présents. L'antibiogramme n'est réalisé qu'en cas de persistance cytologique de bactéries coccoïdes malgré un traitement adapté (recherche de résistance).

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Administration*

Nous ne disposons que d'un seul produit avec injecteur (délivrance d'une dose) et de deux produits rémanents (3 semaines avec 2 applications ou 1 mois avec 1 application). Les autres produits sont administrés par instillation directement dans le conduit (canule) sans visualisation du nombre de gouttes ou de la quantité recommandée, ce qui ne permet de contrôler ni la quantité instillée ni la reproductibilité de la dose administrée d'une instillation à l'autre. Le bon respect de la dose à administrer est donc impossible avec ce type de flaconnage.

> *Antibiotiques utilisables*

Les antibiotiques présents dans les mélanges dont nous disposons, sont des antibiotiques classés AMEG* C (sauf l'acide fusidique : AMEG D et la polymyxine : AMEG B) :

la néomycine	2 à 3 fois/jour (fonction du produit)
le chloramphénicol	1 fois/jour
l'acide fusidique + framycétine	2 fois/jour
la gentamicine	1 à 2 fois/j (fonction du produit)
le florfénicol	2 fois à 7 jours d'écart, 1 fois pour 1 mois
la polymyxine B (AMEG B)	2 fois/jour.

Des produits contenant une fluoroquinolone**, antibiotiques d'importance critique, classés dans la catégorie B de l'AMEG (orbifloxacine*, marbofloxacine*) sont également disponibles, mais, dans cette indication d'otite externe non suppurée, nous ne recommandons pas leur utilisation.
Dans cette même indication, l'antibiothérapie systémique n'est jamais recommandée.

****Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*
*****Antibiotiques d'importance critique :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

> *Nettoyage auriculaire*

Il n'y pas de consensus à ce sujet ni sur le type de produit à utiliser ni sur la fréquence ni sur la durée. En revanche, un conduit sale doit être nettoyé et le suivi clinique permet d'adapter la prescription.

> *Durée de traitement*

Il n'y a pas de consensus quant à la durée d'un traitement ; dans les RCP des différents topiques dont nous disposons, la durée de traitement recommandé est comprise entre 2 et 28 jours.
Nous considérons qu'une durée minimale de 5 à 10 jours est nécessaire lors d'otite aiguë (évolution depuis moins de 30 jours), mais surtout, que le suivi est primordial afin de vérifier par un examen cytologique auriculaire la guérison microbienne. Le suivi permet également d'envisager la recherche d'une cause sous-jacente, voire la mise en place d'un traitement préventif non antibiotique (nettoyage, glucocorticoïde topique).

> *Alternatives*

De nombreuses études *in vitro*, mais également quelques-unes *in vivo*, montrent que des nettoyants peuvent être une aide au traitement anti-microbien, en fonction de leur composition. Par exemple : chlorhexidine, Dis-EDTA ou Tris-EDTA, peptide anti-microbien, -oses anti-adhésion bactérienne, extraits de plantes à propriétés antiseptiques, N-acétylcystéine (anti-biofilm), ...
L'usage précoce d'anti-inflammatoires *in situ* sur des chiens atopiques prédisposés au développement d'otite externe semble intéressant (Léonard, 2021).

RETOUR AU SOMMAIRE

Dominique Héripret (GEDAC)
Arnaud Muller (GEDAC)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. COLE L – Anatomy and physiology of canine ear
Vet Dermatol, 2010 ; 21 (2) : 221-231

2. BENSIGNOR E, GERMAIN PA – Maladies de l'oreille du chien et du chat. Point Vét Ed, Rueil Malmaison, 2008 (236p)

3. BENSIGNOR E, BRUET V, HERIPRET D, PRELAUD P, CADIERGUES MC – Les dix incontournables en otologie du chien Revue Vét Clin, 2017 ; 52 : 1-7

4. HARVEY RG, PATERSON S – Otitis externa: an essential guide to diagnostic and treatment. Boca Raton, CRC Press, 2014 (168p)

5. LÉONARD C, TAMINIAU B, NGO J, FANTINI O, DAUBE G, FONTAINE J – Preventive use of a topical anti-inflammatory glucocorticoid in atopic dogs without clinical sign of otitis does not affect ear canal microbiota and mycobiota
Vet Dermatol, 2021 ; 32 (4) : 355

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Jean-François Quinton
(GENAC)

ANTIBIOTHÉRAPIE LORS D'OTITE CHEZ LE LAPIN DE COMPAGNIE

RÉSULTATS ATTENDUS

1. **Comprendre les particularités anatomiques de l'oreille et l'association fréquente otite externe/ otite moyenne chez le lapin afin de prescrire une antibiothérapie adaptée (topique ou systémique).**
2. **Optimiser le recours aux antibiotiques en favorisant les bonnes pratiques :**
   - **lors d'otite externe : réaliser une cytologie du conduit auditif afin de confirmer la présence d'une infection bactérienne,**
   - **lors d'otite moyenne : effectuer un drainage et un nettoyage endoscopique ou chirurgical de la bulle tympanique. Procéder à une identification bactérienne et un antibiogramme avant de prescrire une antibiothérapie systémique.**

   Ne pas traiter une otite moyenne non symptomatique, en cas de découverte fortuite.
3. **Prévenir :**
   - **connaître les mesures préventives adéquates visant à éviter le développement d'otites chez le lapin (notamment le lapin bélier) afin de limiter l'utilisation d'antibiotiques.**

SITUATION ACTUELLE

Beaucoup d'otites de lapin sont encore traitées en première intention par des topiques antibiotiques de la même façon que chez les carnivores. L'efficacité du topique est pourtant très limitée, et ce pour trois raisons :

- inadaptation du traitement lors d'otite d'origine non bactérienne (otodectes ou *malassezia*) ;
- insuffisance de la pénétration du topique due aux particularités anatomiques du conduit auditif ;
- absence de diagnostic d'une otite moyenne pourtant fréquemment associée.

L'antibiothérapie systémique est également souvent inadaptée car elle est prescrite pour une durée trop courte pour ces infections à caractère fréquemment chronique, ou n'est pas associée à un drainage de la bulle tympanique.
De plus, le recours systématique aux fluoroquinolones sans antibiogramme préalable est encore fréquent, en dépit du décret 2016-317 du 16 mars 2016 réglementant les conditions de prescription des antibiotiques d'importance critique*.

***Antibiotiques d'importance critique :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

PARTICULARITÉS ANATOMIQUES

Il n'y a pas de portion horizontale du méat acoustique externe (MAE) chez le lapin comme il en existe chez les carnivores. Le MAE est soutenu par le cartilage du méat acoustique tubulaire qui est relié au méat acoustique osseux par le cartilage annulaire. Chez le lapin bélier une modification génétique altérant la rigidité de ces anneaux cartilagineux ne permet plus au pavillon auriculaire de présenter un port dressé. Dans sa partie proximale, le MAE se prolonge par le méat acoustique osseux (MAO) qui constitue un tunnel étroit prenant naissance sur la paroi latérale de la bulle tympanique et est orienté caudo-latéralement. Le tympan est inséré à sa base. La visualisation de la partie proximale du MAE et du tympan est souvent difficile, compte tenu de l'étroitesse du MAO et de son encombrement fréquent par une accumulation de cérumen (notamment chez le lapin bélier). Ces particularités réduisent considérablement la pénétration, et donc l'efficacité, d'un traitement topique. Chez le lapin à oreilles dressées, l'otite infectieuse externe primitive est rare. Le conduit auditif dressé facilite l'expulsion quotidienne du contenu cérumineux du MAE lorsque le lapin se toilette en se grattant la base de l'oreille avec le membre postérieur puis en pressant le pavillon auditif entre ses pattes avant.

Jean-François Quinton
(GENAC)

PATHOGÉNIE

La cause la plus fréquente d'otite externe est une extension dans le MAE d'une otite moyenne/interne infectieuse, associée à une maladie respiratoire chronique.
La particularité conformationnelle du lapin bélier est cependant à l'origine d'une pathogénie différente : l'impossibilité pour l'animal d'expulser le cérumen contenu à la base du MAE, du fait de la plicature du cartilage, est la cause d'une accumulation de matériel. Ceci peut évoluer en otite externe, puis en abcès de la base du conduit auditif. L'évolution secondaire en otite moyenne, pouvant entraîner dans les cas graves une lyse de la paroi osseuse de la bulle tympanique, est fréquente.

DIAGNOSTIC

> *Otite externe*

Une otite externe non associée à une otite moyenne est rare chez le lapin. C'est pourquoi, sans examen tomodensimétrique, il est impossible d'affirmer qu'une otite de lapin est uniquement externe. L'examen otoscopique, ne permet pas de diagnostiquer avec certitude une otite externe chez un lapin car le cérumen a un aspect blanchâtre et caséeux. Il peut être confondu avec du pus. L'examen cytologique d'un écouvillonnage auriculaire profond permet de confirmer une infection en objectivant la présence de polynucléaires et en déterminant la nature des microbes présents : coques et/ou bacilles et/ou levures. La présence de levures du type *Malassezia* chez le lapin est physiologique. Cependant, le comptage de plus de 50 levures par champ d'observation microscopique peut être considéré comme pathologique et nécessite un traitement [1].

> *Otite moyenne*

Le lapin bélier est particulièrement sensible aux otites moyennes de par sa conformation. La suspicion clinique d'une otite moyenne s'appuie sur différents signes ou constatations : otite externe purulente rebelle aux traitements médicaux, gonflement de la base du MAE, syndrome vestibulaire, paralysie faciale spastique (relèvement permanent de la babine du côté atteint) et syndrome de Claude Bernard Horner. Le diagnostic est confirmé par un examen tomodensitométrique, qui permet de mettre en évidence un comblement de la bulle tympanique, associé ou non à une lyse de sa paroi osseuse.

PRINCIPES DE TRAITEMENT

> *Otite externe*

L'utilisation d'un topique seul, sans antibiothérapie systémique, est en général suffisante pour traiter une otite externe de lapin. La plupart de ces topiques contiennent un antibiotique et un antifongique, associés à un anti-inflammatoire. Les antibiotiques présents dans les topiques disponibles sont la gentamicine (AMEG** C), la néomycine (AMEG C), la polymyxine B (AMEG B), l'orbifloxacine* (AMEG B) et la marbofloxacine* (AMEG B). Une réaction allergique au topique est parfois possible. L'otite externe étant souvent accompagnée d'un encombrement purulent important, le nettoyage préalable du MAE diminue la charge microbienne et favorise le succès du traitement antibiotique. Pour une **otite externe**, l'antibiogramme n'a pas d'intérêt car le traitement topique apporte des concentrations d'antibiotiques très supérieures à leur concentration minimale inhibitrice (CMI) à l'encontre des germes présents. La fréquence de l'application du topique est réalisée conformément aux RCP correspondants.
Une nouvelle évaluation du patient est conseillée 10 à 15 jours après la mise en place du traitement. En cas de persistance de l'otite externe, un examen tomodensitométrique est conseillé afin de déterminer l'existence d'une otite moyenne associée.

***Antibiotiques d'importance critique :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

****Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

> *Otite moyenne*

Il n'est pas rare de découvrir une otite moyenne asymptomatique lors d'un examen tomodensitométrique dentaire de lapin. Dans ce cas, il est inutile de la traiter.

Jean-François Quinton
(GENAC)

Lorsque l'otite moyenne est symptomatique, un traitement antibiotique systémique isolé est en général inefficace : un drainage endoscopique, une bullotomie ou une PECALBO *(Partial Ear Canal Ablation and Lateral Bulla Osteotomy)* [2,3,4], permettent préalablement de nettoyer la bulle et d'effectuer un prélèvement en vue d'identifier le germe et de réaliser un antibiogramme. La culture doit concerner les bactéries aérobies et anaérobies.

PATHOGÈNES GÉNÉRALEMENT IDENTIFIÉS

Pasteurella multocida est le germe le plus fréquemment rencontré, mais d'autres agents pathogènes peuvent aussi être identifiés, comme *Bordetella bronchiseptica*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, et *Mycoplasma spp.* [5].

> *Résistances connues*

Certains germes peuvent être multirésistants, comme *Pseudomonas spp.* ainsi que des germes opportunistes de la flore digestive *(Proteus mirabilis ou Enterobacter cloacae).*

MODALITÉS DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

Lors d'otite moyenne, un nettoyage de la bulle ou une bullotomie (par accès ventral ou associée à une ablation partielle du méat auditif externe : PECALBO), sont un préalable indispensable à un traitement antibiotique général. Une fois la bulle nettoyée, le choix de l'antibiotique se base sur l'antibiogramme. La durée d'administration habituelle d'un antibiotique dans cette indication est au minimum de trois semaines. En effet, les otites sont fréquemment les conséquences d'infections respiratoires récurrentes (*cf.* fiche « rhinopneumonies du lapin ») qui doivent être traitées dans le même temps.

L'antibiotique choisi, outre son activité sur les germes en cause, doit avoir une bonne diffusion osseuse ainsi que dans les tissus purulents et, le cas échéant, diffuser à travers la barrière hémato-méningée. Il doit également être toléré par le lapin, chez lequel beaucoup d'antibiotiques, en particulier lorsqu'ils sont administrés par voie orale, peuvent provoquer une dysbiose digestive.
Certaines molécules, efficaces mais dangereuses par voie orale, sont bien tolérées par injection sous- cutanée chez le lapin.

> *Administration par voie orale*

- Antibiotiques **non critiques** administrables *per os* chez le lapin :

  Les antibiotiques **catégorisés en D dans la classification de l'AMEG** et possédant une AMM vétérinaire, sont à privilégier autant que possible.

  Les sulfamides (AMEG D) sont bien tolérés, mais leur action est entravée dans les tissus nécrosés et le pus, qui contiennent de grandes quantités d'acide para-aminobenzoique, ou PABA (le mode d'action des sulfamides réside en effet dans l'inhibition de l'incorporation du PABA au sein de la bactérie).
  La posologie du triméthoprime-sulfadiazine (AMEG D) est de 15 à 30 mg/kg, *per os*, q 12h. [6]

  Le métronidazole (AMEG D), (20 mg/kg, *per os* q12h), interdit chez les animaux destinés à la consommation, présente une bonne distribution tissulaire. Il est actif uniquement sur les anaérobies. [6]

  La doxycycline (AMEG D) (2.5 mg/kg *per os* q12h ou 4 mg/kg per os q24h) [6] possède un spectre large. Elle est bien tolérée oralement. Il faut cependant l'utiliser avec précaution sur les lapins obèses ou anorexiques car elle peut être à l'origine d'une stéatose hépatique.
  L'azithromycine, sans AMM vétérinaire, (15-30 mg/kg, *per os* q24h) (6) est un macrolide bactériostatique à large spectre, actif sur les Gram – et sur les Gram + mais également sur les bactéries aérobies et anaérobies. Il n'est pas toujours bien toléré per os chez le lapin. Il est important d'en prévenir le propriétaire afin qu'il puisse arrêter immédiatement l'administration en cas de troubles digestifs (inappétence ou diarrhée). Cette mesure est en général suffisante pour que les symptômes disparaissent dans les 24h.

Jean-François Quinton
(GENAC)

- Antibiotiques **d'importance critique*** administrables per os chez le lapin :

  Les fluoroquinolones de deuxième génération (enrofloxacine* 5 à 10 mg/kg *per os*, q12h) et la marbofloxacine* (5 mg/kg *per os* q24h) [6] ont un spectre large sur les Gram -, *Pseudomonas*, certains Gram + *(Staphylococcus aureus)* et sur les mycoplasmes. Ils n'ont pas d'action sur les germes anaérobies. Ils sont soumis à une réglementation spécifique contraignante depuis 2016 (*cf.* supra). Ils ne doivent être utilisés qu'en l'absence de substance ne contenant pas d'antibiotique non critique, efficace et adapté.

> Administration par voie injectable

Ces antibiotiques sont uniquement tolérés par voie injectable chez le lapin.

- Antibiotiques **non critiques** :

  La pénicilline G (ou benzylpénicilline, AMEG D)) a un spectre étroit limité aux bactéries Gram positif, aux pasteurelles et aux anaérobies. Une étude récente de pharmacocinétique a montré qu'administrée en IM à la dose de 38 mg/kg (60 000 UI/kg), q12 h, elle entraîne une concentration plasmatique de 0,1 mg/kg, qui peut ne pas être suffisante si la CMI de la pénicilline G vis-à-vis du pathogène incriminé est élevée [7 ; 8].

  Les sels de benzylpénicilline (benzathine et procaine, AMEG D) permettent de prolonger la concentration plasmatique après l'injection. La benzathine pénicilline (42 000-60 000 UI/kg IM q48h) ne permet cependant pas en général d'obtenir des taux sériques aussi élevés qu'avec d'autres formes et est efficace seulement sur les germes très sensibles à la pénicilline. La posologie recommandée pour la procaine pénicilline est de 42 000-84 000 UI/kg SC, IM q24h.

  La céfalexine (AMEG C) est très bien tolérée par voie injectable chez les lapins. Une étude montre qu'une dose de 10 mg/kg/24 h permet de maintenir des concentrations thérapeutiques pendant 24 h. [9]

- Antibiotiques **d'importance critique** :

  Le ceftiofur* (AMEG B), utilisable uniquement après antibiogramme, en l'absence de substance ne contenant pas d'antibiotique non critique, efficace et adapté.

  Il présente l'intérêt de rester efficace, chez le lapin, jusqu'à 72 h après une injection unique de 40 mg/kg. [9]

***Antibiotiques d'importance critique :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

MESURES COMPLÉMENTAIRES

Pour prévenir l'apparition d'otite chez le lapin bélier, qui ne peut, à cause de sa conformation, toiletter correctement ses oreilles, il est utile de recommander au propriétaire de nettoyer les oreilles une fois par semaine. Utiliser un nettoyant auriculaire contenant de préférence du Tris-EDTA, ce qui permet de prévenir la formation du biofilm bactérien.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. QUINTON J-F, FRANÇOIS M, LAPRAIS A AND AL : Cytology of the external auditory meatus in healthy domestic pet rabbits (Oryctolagus cuniculus) Revue Méd. Vét., 2014, 165, 9-10, 263-266

2. CHOW EP, BENNET RA, DUSTIN L : Ventral Bulla Osteotomy for Treatment of Otitis Media in a Rabbit. Journal of Exotic Pet Medicine. Volume 18, Issue 4, p 299-305, October 2009.

3. CHOW EP, BENNET RA, WHITTINGTON JK : Total ear canal ablation and lateral bulla osteotomy for treatment of otitis externa and media in a rabbit. J Am Vet Med Assoc. 2011 Jul 15 ; 239 (2) : 228-32

4. EATWELL K, MANCINELLI E, HEDLEY J AND AL : Partial ear canal ablation and lateral bulla osteotomy in rabbits. J Small Anim Pract 2013 Jun ; 54 (6) : 325-30.

5. MANCINELLI M, LENNOX A : Management of otitis in rabbits. J Exot Pet Med. 26 (1) : 63-73 2017

Jean-François Quinton
(GENAC)

6. LARPENTER J., Exotic Animal Formulary, 5th Edition Saunders 2017

7. GROEN K, PEREBOOM-DE-FAUW D, VAN VEEN-RUTGERS A, VULTO A, DE NEELING A : Bioavailability in the rabbit of penicillin and dihydrostreptomycin from three commercial penicillin/aminoglycoside fixed combination products for intramuscular injection. J Vet Pharmacol Ther. 1996 Oct ; 19 (5) : 364-9

8. JEKL V, HAUPTMAN K, MINARIKOVA A and al : Pharmacokinetic study of benzylpenicillin potassium after intramuscular administration in rabbits. Vet records August. Vol 179, Issue 8

9. WELCH WD, LU YS, BAWDON RE. Pharmacokinetics of penicillin-G in serum and nasal washings of Pasteurella multocida-free and -infected rabbits. Lab Anim Sci 1987 ; 37 : 65-68.

10. MENESES M, ALBARELLOS G AND LANDONI M. : Pharmacokinetics of Cephalexin after Intravenous and Single and Multiple Intramuscular Administration to Rabbit, International Journal of Veterinary Medicine : Research & Reports, Vol. 2013 (2013).

11. GARDHOUSE S, SANCHEZ-MIGALLON GUZMAN D, COX S AND AL : Pharmacokinetics and safety of ceftiofur crystalline free acid in New Zealand White rabbits (Oryctolagus cuniculus) Am J Vet Res. 2017 Jul ; 78 (7) : 796-803.

RETOUR AU SOMMAIRE

Jean-Marie Péricard (GENAC)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

TRAITEMENT DES ABCÈS ET GRANULOMES DES OISEAUX ET REPTILES

OBJECTIF

Sensibiliser sur l'inutilité d'un traitement antibiotique isolé en cas d'abcès/granulome chez un oiseau ou un reptile.

SITUATION ACTUELLE

Dans ces deux classes animales, les infections localisées qui donneraient un abcès chez un mammifère évoluent presque toujours sous forme d'un granulome solide.
La majorité des granulomes sont d'origine bactérienne, mais certains font suite à un autre processus : virus, parasite, néoplasie.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Le traitement antibiotique en aveugle est contre-productif et ne doit pas être effectué : il gêne le diagnostic étiologique, et ne peut, en aucun cas, faire disparaître le granulome.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

- Un prélèvement pour coloration de Gram, culture et antibiogramme ou PCR (mycobactéries, mycoplasmes, *chlamydia spp.*), éventuellement associé à une coloration de Ziehl-Nielsen, un calque ou à de l'histologie, est indispensable avant traitement antibiotique éventuel.
- Le prélèvement ne doit pas provenir du centre nécrotique du granulome mais plutôt de sa périphérie.
- La coloration de Gram peut être faite immédiatement à la clinique pour orienter le traitement initial.
- Une grande variété de bactéries peut être mise en évidence en fonction des espèces d'oiseaux et de reptiles et des localisations du granulome.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Mesures alternatives et complémentaires au traitement antibiotique*

Le traitement principal est chirurgical : exérèse ou curetage de l'abcès/granulome associé à un nettoyage avec irrigation de solutés et d'antiseptiques locaux.

> *Traitement antibiotique*

Uniquement après résultats des analyses. Les situations sont tellement variables en fonction des espèces et des localisations qu'il n'est pas judicieux de lister ici des traitements antibiotiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. CARPENTER JW. Exotic Animal Formulary. Fourth ed. Saint Louis : Elsevier Saunders ; 2013.

2. HARRISON GJ ET HARRISON LR. Clinical avian medicine ans surgery. Philadelphia : Saunders ; 1986.

3. HARRISON GJ ET LIGHTFOOT TL. Clinical avian medicine. Brenthwood : Spix Publishing ; 2006.

4. MACARTHUR S ET COLL J. Medecine and surgery of tortoises and turtles. Ames : Blackwell publishing ; 2004.

5. MADER DR. Reptile Medicine and Surgery. Second edition. Saint Louis : Saunders Elsevier ; 2006.

6. MADER DR. ET COLL. Current Therapy in Reptile Medicine and Surgery. Saint Louis : Saunders ; 2014.

7. OLSEN G ET OROSZ S. Manuel of Avian Medicine. Saint Louis : Mosby ; 2000.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Arnaud MULLER (GEDAC)
Éric GUAGUÈRE (GEDAC)
Erik ASIMUS (GECOV)

BIOFILM ET ANTIBIOTIQUES

L'émergence croissante de souches bactériennes multirésistantes est généralement imputée à une utilisation inadaptée des antimicrobiens, mais l'antibiorésistance peut également trouver une part d'explication dans la présence très fréquente de biofilms bactériens, concept assez méconnu des vétérinaires, alors qu'ils constituent le mode de vie principal des bactéries.

QU'EST-CE QU'UN BIOFILM ?

La notion de biofilm a été introduite en 1978 par un bactériologiste américain (John William Costerton dans la revue Scientific American) et a révolutionné la compréhension et l'étude des bactéries, mais aussi d'autres micro-organismes.

De façon schématique, les bactéries, et plus largement les êtres unicellulaires, existent sous 2 formes : la forme libre (dite planctonique), rencontrée en milieu liquide et qui est celle à laquelle nous pensons tous lorsqu'on nous parle de bactéries, et une forme sessile et associative appelée biofilm, considérée actuellement comme le mode d'organisation principal des bactéries sur la peau humaine, qu'elle soit saine ou malade.

Ce biofilm correspond à une communauté microbienne généralement complexe, associant une ou plusieurs espèces bactériennes (et parfois des champignons, des protozoaires ou des algues). Ces bactéries coopèrent entre elles et sécrètent une matrice protectrice, qui permet notamment une adhésion ferme sur une surface vivante (hôte) ou inerte (instruments par exemple). Cette matrice est constituée essentiellement de protéines et de sucres.

COMMENT SE FORME UN BIOFILM ?

La formation d'un biofilm (Schéma 1) comprend classiquement les étapes suivantes (notamment bien étudiées pour les staphylocoques, les streptocoques, *Pseudomonas* ou *E. Coli*) :

- contamination d'un site par des micro-organismes ;
- attachement réversible à une surface (en quelques minutes), plutôt rugueuse ou en plastique et moins préférentiellement sur le verre ou le métal ;
- attachement permanent : multiplication cellulaire, différenciation et modifications génétiques aboutissant à une meilleure adhérence à la surface hôte et le développement de communications intercellulaires (appelées *Quorum sensing*) en 2 à 4 heures ;
- sécrétion en 6-12 heures d'une matrice extracellulaire (EPS pour *Extracellular Polymeric Substance*) entourant les colonies et formant une « glue » protectrice (diverses protéines et enzymes sécrétées par ces mêmes colonies permettent au biofilm d'être fermement attaché à la surface). La composition de cette matrice varie en fonction de la bactérie concernée, mais comprend généralement de l'ADN bactérien, des polysaccharides, des protéines et des glycolipides ;
- détachement possible de bactéries sous forme planctonique ou de fragments de biofilm pour dispersion et colonisation d'autres sites (2-4 jours).

Une étude très récente (Pickering, 2019) a notamment mis en évidence chez *S. pseudintermedius* une protéine pariétale (SpsL) permettant une fixation forte sur le fibrinogène canin, conduisant à l'agrégation bactérienne et la formation du biofilm.

Certains facteurs prédisposent à la formation et au développement des biofilms comme l'ischémie tissulaire, la nécrose cutanée, la présence de corps étrangers (démontrée notamment pour les cystites chroniques avec calculs vésicaux), une alimentation insuffisante ou des maladies à l'origine d'immunodépression (diabète par exemple).

À noter qu'il ne semble pas il y avoir de différence significative dans la potentialité à produire un biofilm entre les souches de Staphylocoques méticilline-résistantes et les souches sensibles.

Arnaud MULLER (GEDAC)
Éric GUAGUÈRE (GEDAC)
Erik ASIMUS (GECOV)

OÙ TROUVE-T-ON LES BIOFILMS ?

> *Sur le matériel médical*

Les biofilms ont initialement été isolés et étudiés sur les surfaces médicales comme les cathéters, les sondes urinaires ou endotrachéales, les implants orthopédiques, les lentilles de contact ou les fils de suture.

> *Dans la cavité buccale*

La présence de bactéries organisées en biofilm dans la cavité orale des chiens a également été particulièrement étudiée et documentée, du fait du potentiel zoonotique de ces bactéries lors de morsures de chiens, avec des difficultés de cicatrisation et une antibiorésistance dues à cette organisation en biofilm au sein de la plaie (Zambori, 2013).

Une étude sur la flore bactérienne orale canine a confirmé la capacité de produire un biofilm de *Frederiksenia canicola, Neisseria canis, Fusobacterium nucleatum, Porphyromonas gulæ* et *Parvimonas micra*. Les relations entre ces bactéries et leurs biofilms participent à la maladie parodontale par l'inflammation induite, la destruction tissulaire et la perte osseuse alvéolaire (Sanguansermsri, 2017).

> *Dans l'appareil uro-génital*

La majorité des *E. coli* responsables d'infection utérine (95 % dans une étude sur 16 chiennes atteinte de pyomètre) produisent un biofilm pouvant leur conférer une plus grande résistance antibiotique (Fiamengo, 2020).

La possibilité pour les uropathogènes (tout particulièrement *E. coli*) de produire un biofilm participe à la résistance antibiotique lors d'infection urinaire chronique (Kern, 2018).

> *Sur la peau (plaie, pyodermite, otite)*

La formation de biofilms a été démontrée chez le chien lors d'infections cutanées, de plaies par morsure ou d'otites et lors de mammites staphylococciques chez les bovins. Ainsi, dans une étude brésilienne sur 54 cas d'otite canine, 30% des souches de staphylocoques produisaient un biofilm (Moreira et coll., 2012). Dans l'étude de Chan et coll. en 2019, un biofilm est présent pour 16 isolats sur 20 de *S. pseudintermedius* et pour 19 isolats sur 20 de *Pseudomonas aeruginosa*.

Il est maintenant bien démontré que les biofilms constituent l'un des facteurs majeurs de perpétuation d'une infection locale : plaie chronique, otite moyenne chronique (mais aussi rhinosinusite chronique, cystite chronique ...). En effet, le biofilm stimule une réaction inflammatoire chronique avec production notamment de ROS *(Reactive Oxygen Species)* et de protéases, qui contribuent paradoxalement à la perpétuation de la plaie en altérant le tissu de cicatrisation (diminution de la néovascularisation, inhibition de la prolifération fibroblastique, apoptose kératinocytaire ...).

Des études en microscopie électronique ont démontré que ces biofilms pouvaient être présents dans 60% des plaies chroniques canines (contre 6% des plaies récentes), illustrant leur rôle probable dans les retards de cicatrisation.

De même en pathologie équine, une publication récente a mis en évidence une proportion importante (61,5%) de biofilms bactériens *(P. aeruginosa, Staphylococcus spp., Enterococcus faecium ...)* au sein de plaies chez le cheval. Cette constatation pourrait en partie expliquer les difficultés de cicatrisation des plaies des membres dans cette espèce.

Notons que la mise en évidence de ces biofilms est rendue difficile par le fait que les techniques de culture microbiologique sont adaptées aux bactéries planctoniques et non aux biofilms (nombreuses cultures négatives). Les méthodes génomiques récentes ont permis toutefois d'identifier et de caractériser ces biofilms.

COMMENT LE BIOFILM FAVORISE-T-IL L'ANTIBIORESISTANCE ?

L'existence de biofilms explique en partie la résistance aux antibiotiques des bactéries, du fait de plusieurs mécanismes conjoints :

- **protection physique :** par la matrice (EPS), qui limite la pénétration des antibiotiques (diffusion plus faible que dans les liquides) mais également

Arnaud MULLER (GEDAC)
Éric GUAGUÈRE (GEDAC)
Erik ASIMUS (GECOV)

celle des anticorps et des cellules inflammatoires. Elle confère également une résistance accrue aux antiseptiques, comme la chlorhexidine ;

- **protection métabolique :** la collaboration entre les bactéries leur permet d'être moins actives métaboliquement, donc moins réceptives aux antibiotiques. À l'extrême, certaines bactéries peuvent même « hiberner » temporairement, c'est-à-dire devenir métaboliquement quiescentes pendant un temps plus ou moins long ;
- **protection active :** par l'intervention de pompes à flux au sein du biofilm, permettant l'expulsion de certains antibiotiques (démontrée pour *Pseudomonas aeruginosa*) ;
- **protection génétique :** des transferts de gènes d'antibiorésistance sont plus facilement réalisés entre diverses souches (voire espèces) bactériennes, du fait du grand nombre de connexions entre les cellules constituant un biofilm (transmission horizontale) ;
- **protection commune :** certaines bactéries antibiorésistantes peuvent sécréter des enzymes ou des protéines se liant aux antibiotiques, protégeant ainsi des bactéries voisines non antibiorésistantes.

Plusieurs études *in vitro* ont ainsi montré que les bactéries étaient 50 à 500 fois plus résistantes aux antibiotiques dans un biofilm par rapport à leur forme libre. Ainsi, l'étude de Walker et coll. en 2016 montre des CMI pour la céfazoline, l'enrofloxacine* ou la gentamicine, effectivement beaucoup plus élevées pour les souches de *S. pseudintermedius* sous forme de biofilm que celles sous forme planctonique (qu'elles soient méticilline-résistantes ou sensibles).

En outre, une bactérie peut être plus virulente en biofilm que dans sa forme libre, du fait de l'expression accrue de toxines et de facteurs de virulence lors de la formation du biofilm (démontré pour *P. aeruginosa*).

Certains antibiotiques utilisés à des concentrations inférieures à la concentration minimale inhibitrice (sub-CMI) peuvent même favoriser la formation de biofilms : c'est le cas par exemple de la tétracycline ou la norfloxacine* avec *Pseudomonas aeruginosa*.

***Antibiotiques d'importance critique :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

COMMENT LUTTER CONTRE LES BIOFILMS ?

Compte tenu des facteurs de prédisposition énoncés précédemment, il est important d'éliminer notamment tous les tissus nécrosés, de veiller à apporter suffisamment de nutriments et de gérer au mieux les maladies débilitantes.

La première phase de lutte contre les biofilms est donc le débridement large des plaies avec retrait des tissus dévitalisés et des zones fistulisées, suivi d'une irrigation abondante (nettoyage). Ces procédures ne permettant malheureusement pas un assainissement complet, elles doivent être répétées régulièrement (aucun consensus sur la fréquence nécessaire).

La seconde étape consiste dans la prévention de la reformation du biofilm. Elle se fonde sur l'application sur les plaies concernées de pansements adaptés (fonction barrière : empêcher une recontamination) et de topiques antimicrobiens (détruire les bactéries encore présentes). En effet, après débridement d'une plaie, la rupture du biofilm n'est que temporaire, puisqu'il peut se reformer en 24 heures environ. Il existe donc une « fenêtre thérapeutique » (24 h), pendant laquelle les bactéries seront plus sensibles aux divers traitements antimicrobiens. Dans la gestion des plaies, notamment chez l'Homme, on utilise préférentiellement des substances à large spectre comme l'argent ou le miel par exemple.

Une couche d'argent a ainsi montré *in vitro* une excellente activité sur un isolat de *Staphylococcus pseudintermedius* canin méticilline-résistant avec biofilm associé, ouvrant la voie à l'utilisation d'implants recouverts d'une telle substance pour limiter les risques d'infection orthopédique (Azab, 2016). Une première étude *in vivo* sur le lapin a d'ailleurs récemment démontré cet effet protecteur avec un revêtement multicouche argentique (Fabritius, 2020). En outre, le polissage manuel de la surface d'implants métalliques fabriqués par impression 3D semble diminuer la capacité de fixation des biofilms bactériens (McGaffey, 2019).

Arnaud MULLER (GEDAC)
Éric GUAGUÈRE (GEDAC)
Erik ASIMUS (GECOV)

Des substances telles que l'huile essentielle de manuka ou la dispersine B (enzyme bactérienne s'attaquant à la matrice extracellulaire) ont été testées avec succès pour lutter contre la formation du biofilm de *Staphylococcus pseudintermedius* notamment méticilline-résistants (MRSP). De même, la N-acétylcystéine et le Tris-EDTA ont démontré leur action anti-biofilm *in vitro* (Chan, 2019).

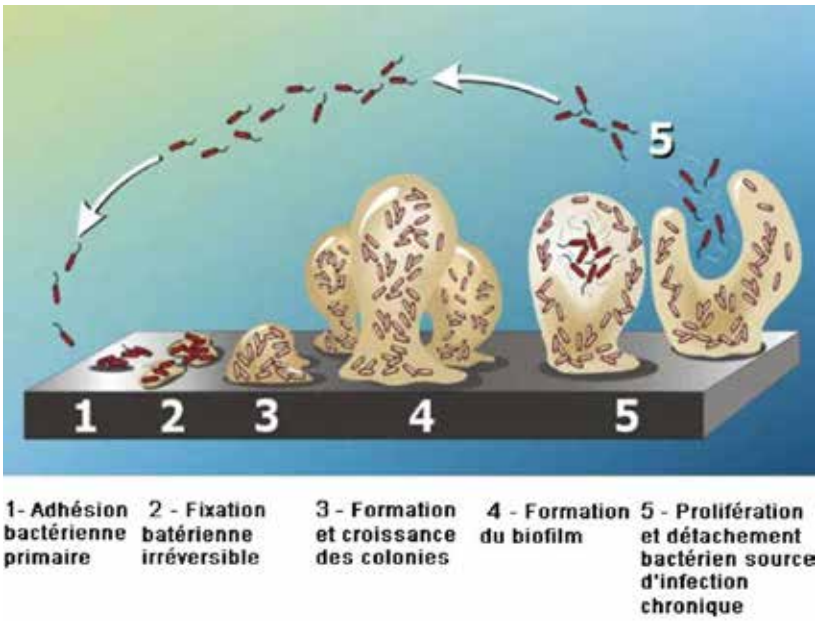
CONCLUSION

Le biofilm, aujourd'hui considéré comme le mode de vie principal des bactéries cutanées, leur permet d'échapper au système de défense de leur hôte et de survivre à des concentrations élevées d'antimicrobiens (antibiotiques, antiseptiques). Ainsi, par exemple, la capacité des micro-organismes à former un biofilm est actuellement considérée comme un facteur prédisposant de septicémie chez le nouveau-né dans les unités de soins intensifs néonataux.

Lors de non-réponse à une thérapeutique anti-infectieuse classique ou lors de non-cicatrisation de plaie, la prise en compte de ces particularités doit conduire à des modalités thérapeutiques différentes et agressives (débridement impératif).

A noter enfin, pour élargir notre propos, que des auteurs ont émis l'hypothèse que la résistance de certains dermatophytes aux traitements antifongiques pourrait également être due à la formation de biofilms : des études récentes *in vitro* et *in vivo* ont confirmé la capacité à produire un biofilm chez *Microsporum canis* et *Trichophyton mentagrophytes*, mais aussi une augmentation jusqu'à un facteur 50 des CMI pour l'itraconazole ou la griséofulvine par rapport à la sensibilité des formes planctoniques. De même, la possibilité de produire un biofilm a été démontrée pour certaines levures et notamment *Malassezia pachydermatis* (95 % des souches testées) et *Candida albicans*. Une étude *in vitro* très récente a même confirmé non seulement la production de biofilm par toutes les souches isolées de *M. pachydermatis* et *Candida parapsilosis* (issus de peau de chien), mais également la résistance de toutes les formes sessiles de ces 2 levures pour l'itraconazole et le kétoconazole, alors que leurs formes planctoniques y sont sensibles.

Schéma 1 : Étapes de formation d'un biofilm polymicrobien (d'après Stoodley et coll.).



Arnaud MULLER (GEDAC)
Éric GUAGUÈRE (GEDAC)
Erik ASIMUS (GECOV)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ANDERSON JG ET COLL. Immunopathogenesis of canine chronic ulcerative stomatitis. PLoS One 2020, 15 (1): e0227386.

2. ARMBRUSTER ET COLL. Heterogeneity in surface sensing suggests a division of labor in Pseudomonas aeruginosa populations. eLife, 2019 ; 8 : e45084.

3. AZAB MA ET COLL. Evaluation of a silver-impregnated coating to inhibit colonization of orthopaedic implants by biofilm forming methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius. Vet Comp OrthopTraumatol, 2016, Jul 19 ; 29 (4) : 347-50.

4. BANIN, E ET COLL. Chelator-induced dispersal and killing of Pseudomonas aeruginosa cells in a biofilm. Applied and Environmental Microbiology, 2006, 72 (3), 2064-2069.

5. BJARNSHOLT T ET COLL. Silver against Pseudomonas aeruginosa biofilms. APMIS, 2007, 8, 921-8.

6. BONEZ PC ET COLL. Chlorhexidine activity against biofilms. Am J Infect Control, 2013, 13, 854-7.

7. BROOUN A ET COLL. A dose-response study of antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa biofilms. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44, 640-6.

8. BUMROONGTHAI K ET COLL. Biofilm production and antifungal susceptibility of co-cultured Malassezia pachydermatis and Candida parapsilosis isolated from canine seborrheic dermatitis. Med Mycol, Advance Access published February 11, 2016, doi : 10. 1093/mmy/myw002.

9. CANNIZZO FT ET COLL. Biofilm development by clinical isolates of Malassezia pachydermatis. Med Mycol, 2007, 45, 357-61.

10. CASAGRANDE-PROIETTI P ET COLL. Phenotypic and genotypic characterization of canine pyoderma isolates of Staphylococcus pseudintermedius for biofilm formation. J Vet Med Sci, 2015, 77 (8) : 945–51.

11. CHAN WY ET COLL. Biofilm production by pathogens associated with canine otitis externa, and the antibiofilm activity of ionophores and antimicrobial adjuvants. J Vet PharmacolTher. 2019 Nov ; 42 (6) : 682-692

12. CHAN WY ET COLL. In vitro antimicrobial activity of narasin against common clinical isolates associated with canine otitis externa. Vet Dermatol. 2018, 29 (2), 149-e1571.

13. CHARLEBOIS A ET COLL. Biofilm formation of Clostridium perfringens and its exposure to low-dose antimicrobials. Frontiers in Microbiology. 2014, 5, 183.

14. CLUTTERBUCK AL ET COLL. Biofilms and their relevance to veterinary medicine. Vet Microbiol, 2007, 121, 1–17.

15. COSTERTON JW ET COLL. Bacterial biofilms : a common cause of persistent infections. Science, 1999, 284, 1318-22.

16. DAVIES D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. Nature, 2003, 2, 114-22.

17. DICICCO M. Efficacy of clarithromycin on biofilm formation of methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius. BMC Vet Res, 2012, 8.

18. DINICOLAS ET COLL. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2014, 18 (19), 2942-8.

19. FABRITIUS M ET COLL. Antimicrobial Silver Multilayer Coating for Prevention of Bacterial Colonization of Orthopedic Implants. Materials, 2020, 13, 1415.

20. FIAMENGO TE ET COLL. Evaluation of Biofilm Production by Escherichia coli Isolated From Clinical Cases of Canine Pyometra. Top Companion Anim Med, 2020 Jun ; 39 : 100429.

21. FIGUEREDO LA ET COLL. Biofilm formation of Malassezia pachydermatis from dogs. Vet Microbiol, 2012, 160, 126-31.

22. FURUSAWA T ET COLL. Bacteriophage can lyse antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa isolated from canine diseases. J Vet Med Sci, 2016, 78 (6) : 1035–8.

23. GOLUB LM ET COLL. Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. Periodontology 2000, 2020 ; 82 : 186–204.

24. HA DG ET COLL. c-di-GMP and its Effects on Biofilm Formation and Dispersion : a Pseudomonas Aeruginosa Review. Microbiol Spectrum 3 (2) : MB-0003-2014

25. KERN ZT ET COLL. Characteristics of dogs with biofilm-forming Escherichia coli urinary tract infections. J Vet Intern Med, 2018 ; 32 : 1645–1651.

26. KHAZANDIM ET COLL. In vitro antimicrobial activity of robenidine, ethylenediaminetetraacetic acid and polymyxin B nonapeptide against important human and veterinary pathogens. Frontiers in Microbiology. 2019, 10, 837.

Arnaud MULLER (GEDAC)
Éric GUAGUÈRE (GEDAC)
Erik ASIMUS (GECOV)

27. LEBEAUX D ET COLL. From in vitro to in vivo Models of Bacterial Biofilm-Related Infections. Pathogens 2013, 2, 288-356.

28. LEE GY et coll. Carriage of Staphylococcus schleiferi from canine otitis externa : antimicrobial resistance profiles and virulence factors associated with skin infection. J Vet Sci, 2019, Mar ; 20(2) : e6.

29. LEFEBVRE E et coll. Synergistic antibiofilm efficacy of various commercial antiseptics, enzymes and EDTA: A study of Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus biofilms. International Journal of Antimicrobial Agents. 2016, 48(2), 181-188.

30. MAY ER et coll. Antibacterial effect of N-acetylcysteine in combination with antimicrobials on common canine otitis externa bacterial isolates. Vet Dermatol, 2019 Dec ; 30 (6) : 531-e161.

31. McGAFFEY M et coll. Manual polishing of 3D printed metals produced by laser powder bed fusion reduces biofilm formation. PLoS One, 2019, 14(2): e0212995.

32. McLEAN RJC et coll. Modelling biofilm-associated urinary tract infections in animals International Biodeterioration & Biodegradation Volume 30, Issues 2–3, 1992, Pages 201–216 Special Issue Microbial Biofilms Formations.

33. MERONI G et coll. Investigation on Antibiotic-Resistance, Biofilm Formation and Virulence Factors in Multi Drug Resistant and Non Multi Drug Resistant Staphylococcus pseudintermedius. Microorganisms, 2019, 7, 702.

34. MOREIRA CA et coll. Biofilm production by clinical Staphylococci strains from canine otitis. Braz J Microbiol, 2012, 43, 371-4.

35. MORRISON S et coll. Impact of polymethylmethacrylate additives on methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius biofilm formation in vitro. Am J Vet Res, 2015, May ; 76(5) : 395-401.

36. NOGUEIRA Brilhante RS et coll. Ex vivo biofilm-forming ability of dermatophytes using dog and cat hair: an ethically viable approach for an infection model. Biofouling. 2019 Apr ; 35 (4): 392-400.

37. NOGUEIRA Brilhante RS et coll. In vitro activity of azole derivatives and griseofulvin against planktonic and biofilm growth of clinical isolates of dermatophytes. Mycoses, 2018, Jul ; 61 (7) : 449-454.

38. NOGUEIRA Brilhante RS et coll. Malassezia pachydermatis from animals: Planktonic and biofilm antifungal susceptibility and its virulence arsenal. Vet Microbiol, 2018, Jul ; 220 : 47-52.

39. NOGUEIRA Brilhante RS et coll. Quantitative and structural analyses of the in vitro and ex vivo biofilm-forming ability of dermatophytes. J Med Microbiol, 2017, Jul ; 66 (7) : 1045-1052.

40. OLIVEIRA M et coll. Biofilm-forming ability and antimicrobial resistance in Staphylococcus intermedius isolated from dog-to-dog bite wounds, Online J Vet Res, 2009, 13, 57-64.

41. OLSON ME et coll. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. Can J Vet Res, 2002, 66, 86-92.

42. OSLAND AM et coll. Clonal diversity and biofilm-forming ability of methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius. J. Antimicrob. Chemother, 2012, 67, 841-8.

43. OTTO M. Staphylococcal biofilms. Microbiol Spectr, 2018, August ; 6(4).

44. PAHARIK AE et coll. The Staphylococcal Biofilm: Adhesins, regulation, and host response. Microbiol Spectr, 2016, April ; 4(2).

45. PARDUCHO KR et coll. The Antimicrobial Peptide Human Beta-Defensin 2 Inhibits Biofilm Production of Pseudomonas æruginosa Without Compromising Metabolic Activity. Front Immunol, 2020, 11 : 805.

46. PENNA B et coll. In vitro antimicrobial resistance of Pseudomonas æruginosa isolated from canine otitis externa in Rio de Janeiro, Brazil. Brazilian Journal of Microbiology. 2011, 42, 1434-1436.

47. PEREZ L et coll. Evaluation of biofilm production by Pseudomonas aeruginosa isolates recovered from cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients. Brazilian Journal of Microbiology. 2011, 42(2), 476-479.

48. PICKERING AC et coll. Host-specialized fibrinogen-binding by a bacterial surface protein promotes biofilm formation and innate immune evasion. PLoSPathog, 2019, 15(6) : e1007816.

49. PILZ M et coll. Zirconium Nitride Coating Reduced Staphylococcus epidermidis Biofilm Formation on Orthopaedic Implant Surfaces : An In Vitro Study. Clin OrthopRelat Res, 2019, 477 : 461-6.

Arnaud MULLER (GEDAC)
Éric GUAGUÈRE (GEDAC)
Erik ASIMUS (GECOV)

50. PINTO RM et coll. Innovative Strategies Toward the Disassembly of the EPS Matrix in Bacterial Biofilms. Front. Microbiol, 2020, 11 : 952.

51. POMPILIO A et coll. New insights in Staphylococcus pseudintermedius pathogenicity: Antibiotic-resistant biofilm formation by a human wound-associated strain. BMC Microbiology. 2015, 15(1), 109.

52. PYE C et coll. Evaluation of biofilm production by Pseudomonas aeruginosa from canine ears and the impact of biofilm on antimicrobial suceptibility in vitro. VetDermatol, 2013, 24, 446-9.

53. ROUX A et coll. Les biofilms bactériens. Bull AcadVet France, 2006, 159, 3, 261-8.

54. ROY R et coll. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action.Virulence, 2018, 9 : 1, 522–4.

55. SANGUANSERMSRI P et coll. Interspecies dynamics among bacteria associated with canine periodontal disease. Mol Oral Microbiol, 2018 Feb ; 33 (1) : 59-67.

56. SAPUTRA S et coll. Antimicrobial resistance in coagulase-positive staphylococci isolated from companion animals in Australia : A one year study. PLoS One, 2017, 12 (4) : e0176379.

57. SEO YS et coll. Biofilm-forming associated genotypic and phenotypic characteristics of Staphylococcus spp. isolated from animals and air. Research in Veterinary Science, 2008, 85, 433–8.

58. SHIMIZU T et coll. Determination of minimum biofilm eradication concentrations of orbifloxacin for canine bacterial uropathogens over different treatment periods. Microbiol Immunol, 2017 ; 61 : 17–22.

59. SIMOJOKI H et coll. Is the biofilm formation and slime producing ability of coagulase-negative staphylococci associated with the persistence and severity of intramammary infection ? Vet Microbiol, 2012, 158, 344-52.

60. SINGH A et coll. Characterization of the biofilm-forming ability of Staphylococcus pseudintermedius from dogs. BMC Vet Res, 2013, 9, 93.

61. SONG CY et coll. In vitro efficacy of the essential oil from Leptospermum scoparium (manuka) on antimicrobial susceptibility and biofilm formation in Staphylococcus pseudintermedius isolates from dogs. Vet Dermatol, 2013, 24, 404-7.

62. STEFANETTI V et coll. Investigation of the antibiotic resistance and biofilm formation of Staphylococcus pseudintermedius strains isolated from canine pyoderma. Vet Ital, 2017 Dec 29 ; 53 (4) : 289-296.

63. STOODLEY P, Dirckx P. Biofilm formation in 3 steps; 2003. Consultable sur : http://www.biofilm.montana.edu/resources/images/multicellularextracellular/biofilm-formation-3-steps.html.

64. TURK R et coll. In vitro evaluation of DispersinB on methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius biofilm. Vet Microbiol, 2013, 166, 576-9.

65. UEDA A et coll. Connecting Quorum Sensing, c-di-GMP, Pel Polysaccharide, and Biofilm formation in Pseudomonas aeruginosa through Tyrosine Phosphatase TpbA (PA3885). PLoSPathog, 2009, 5 (6) : e1000483.

66. VLASSOVA N et coll. New horizons for cutaneous microbiology: the role of biofilms in dermatological disease. British J of Dermatol, 2011, 165, 751-9.

67. WALKER M et coll. Evaluation of the Impact of Methicillin-Resistant Staphylococcus pseudintermedius Biofilm Formation on Antimicrobial Susceptibility. Vet Surg, 2016, Oct ; 45 (7) : 968-971.

68. WEINBERG ED. Suppression of bacterial biofilm formation by iron limitation. Medical Hypotheses, 2004, 63, 863-5.

69. WESTGATE SJ and coll. Microbiology of equine wounds and evidence of bacterial biofilms. Vet Microbiol, 2011, 150, 152-9.

70. ZAMBORI C et coll. Biofilms in oral cavity of dogs and implication in zoonotic infections. Anim Science and Biotechnologies, 2013, 1, 155-8.

71. ZHAO T et coll. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by Pseudomonas aeruginosa. BMC Microbiology. 2010, 10(1), 140.

RETOUR AU SOMMAIRE

Vincent Bruet (GEDAC)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

UTILISATION DES ANTISEPTIQUES EN DERMATOLOGIE

RÉSULTAT ATTENDU

- **Obtenir la guérison clinique d'une infection cutanée localisée (de surface, superficielle) : disparition des lésions, régression des signes cliniques ;**
- **Aider à la guérison clinique lors d'infection cutanée traitée par antibiothérapie ;**
- **Aider à la prévention d'une rechute d'infection cutanée ;**
- **Aider à la prévention d'une surinfection bactérienne lors de plaie cutanée induite par un prurit ou par un traumatisme.**

SITUATION ACTUELLE

> *Définition*

Les antiseptiques sont des substances chimiques que l'on applique sur un tissu vivant (peau) pour interrompre ou prévenir le développement de bactéries ou d'autres micro-organismes.

> *Contexte épidémiologique*

Les contextes épidémiologiques et les bactéries responsables des pyodermites de surface, superficielle et profonde sont présentés dans les fiches « pyodermite ».

Molécules antiseptiques

- **Ammoniums quaternaires :** surtout utilisés en désinfection. Le chlorure de benzalkonium est principalement utilisé en ophtalmologie et plus rarement en dermatologie ;
- **Alcools :** éthanol (l'alcool officinal est un mélange d'éthanol et d'eau), isopropanol. Utilisés à la fois comme solvants pour d'autres antiseptiques et comme microbicides, ils sont rarement utilisés en dermatologie ;
- **Phénols :** rarement utilisés actuellement (goudron de houille (coaltar), acide picrique, acide salicylique) ;
- **Oxydants oxygénés :** hypochlorites (eau de Javel, liqueur de Dakin). Ils présentent un regain d'intérêt en dermatologie ;
- **Oxydants iodés :** teinture d'iode, alcool iodé, solution de Lugol et surtout les iodophores avec la polyvinylpyrolidone iodée ou povidone iodée (PVPI) ;
- **Oxydants peroxydés :** peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée), peroxyde de benzoyle ;
- **Biguanides :** la chlorhexidine est la plus utilisée en dermatologie, sous forme de shampooing, lotion ou spray ;
- **Colorants :** violet de gentiane, bleu de méthylène, éosine. Ils sont rarement utilisés en dermatologie.

Parmi ces différents antiseptiques, la chlorhexidine est actuellement la plus utilisée en dermatologie vétérinaire sous diverses formes galéniques ; la PVPI est utilisée spontanément par beaucoup de propriétaires.

> *Résistances connues*

- Il existe de rares données publiées montrant la présence de gènes de résistance à la chlorhexidine chez *S. pseudintermedius*. Les pompes à efflux sont le mécanisme de résistance à la chlorhexidine le plus répandu. Les protéines Qac, codées par les gènes des composés ammoniums quaternaires (qac), sont des pompes à efflux qui engendrent globalement une résistance aux agents antiseptiques cationiques ; c'est à dire les composés ammoniums quaternaires et les biguanides tels que la chlorhexidine.

  Aujourd'hui, le manque de tests de sensibilité normalisés limite la surveillance du développement des résistances aux antiseptiques et leur impact. Notons cependant que la simple présence des gènes n'est pas synonyme de transcription. En effet, pour le moment, il n'existe pas de corrélation entre la présence des gènes et une variation de la concentration minimale efficace *in vitro*.

- Même si en médecine humaine des études montrent que la résistance à la chlorhexidine pourrait engendrer en cascade des modulations

Vincent Bruet (GEDAC)

d'expression de différents gènes impliqués dans l'apparition de résistance aux antibiotiques, aucune étude similaire sur ces co-résistances n'existe en dermatologie vétérinaire.

- Malgré l'utilisation clinique répandue de la povidone iodée depuis de nombreuses années, ainsi que des tests approfondis d'isolats, il n'y a eu jusqu'à présent aucun rapport de résistance ou de tolérance accrue à la povidone iodée dans aucun isolat de laboratoire ou clinique.

> *Précautions et utilisation*

- **Chlorhexidine :** les produits à base de chlorhexidine doivent être conservés dans des endroits frais, à l'abri de la lumière et dans des récipients hermétiques si possible. Son action est rémanente et il n'est donc pas nécessaire de l'appliquer plus de 2 fois par jour (pour la solution). La toxicité après ingestion est nulle. Il n'est pas recommandé de l'administrer en intra-auriculaire en cas de risque de contact avec l'oreille moyenne.

Elle possède une action virucide dès 0,01% et une action sur *Malassezia* à partir de 2 %.

- **PVPI :** Elle est faiblement rémanente et doit donc être appliquée au minimum 2 fois/j, idéalement toutes les 4-6 heures. Elle ne doit pas être associée à la chlorhexidine. Il faut limiter son usage sur des plaies représentant plus de 20% de la surface corporelle (toxicité systémique possible). La PVPI serait également active sur les spores fongiques (solutions à 1 % et plus) et sur certains virus.

> *Pratiques actuelles de traitement*

De nombreuses études montrent l'efficacité *in vitro* des antiseptiques pour traiter les bactéries fréquemment isolées lors d'infection cutanée chez le chien. Devant l'évolution des résistances bactériennes, l'intérêt d'une gestion unique par des antiseptiques prend de l'ampleur, même si le nombre d'études sur le sujet reste encore limité à ce jour. Toutefois, les études existantes semblent encourageantes pour une gestion exclusive des pyodermites de surface et superficielles avec des antiseptiques. Les études cliniques en dermatologie vétérinaire portent très majoritairement sur la chlorhexidine, le peroxyde de benzoyle et le lactate d'éthyle.
Aujourd'hui, parmi ces molécules, dans la pharmacopée vétérinaire, seuls des produits contenant de la chlorhexidine sont encore disponibles.

> *Pyodermites de surface et superficielles*

Afin de limiter le recours aux antibiotiques (locaux ou systémiques), le choix d'une gestion antiseptique semble à privilégier. La tonte préalable de la zone à traiter est nécessaire, afin de faciliter l'application du produit. L'étendue de la zone traitée dicte le choix de la galénique utilisée (solution, shampooing...).

L'intérêt des antiseptiques semble être :

- une accélération de la guérison et une durée plus courte d'antibiothérapie lors d'une utilisation concomitante d'antibiotique ;
- une gestion des pyodermites de surface ou superficielles sans antibiothérapie associée ;
- une efficacité même lors de la présence de *Staphylococcus pseudintermedius* résistant à la méticilline (SPIRM).

Lors de SPIRM, les experts des guidelines de l'Association Mondiale de Dermatologie Vétérinaire *(World Association of Veterinary Dermatology, WAVD)* préconisent l'utilisation exclusive des antiseptiques dans la gestion de ces pyodermites superficielles.

> *Pyodermites profondes*

À ce jour, il n'existe aucune donnée sur l'intérêt de l'utilisation des antiseptiques lors de pyodermite profonde.
Cependant, à l'instar de la gestion des pyodermites superficielles, l'ajout d'un soin antiseptique à la mise en place d'une antibiothérapie pourrait faciliter la gestion des pyodermites profondes.
Aujourd'hui, la majorité des auteurs préconisent leur utilisation en association à une antibiothérapie. La tonte préalable de la zone à traiter favorise l'application du produit.

Vincent Bruet (GEDAC)

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTISEPTIQUE ?

Afin de limiter l'antibiorésistance, l'utilisation des antiseptiques est préconisée dès que possible dans la gestion des pyodermites chez le chien.
Cependant, il faut rester vigilant et les utiliser de façon raisonnée, afin de préserver toute leur valeur thérapeutique à long terme.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S) ET CONSÉQUENCES THÉRAPEUTIQUES

La mise en place d'un antiseptique à visée thérapeutique doit se faire, a minima, suite à une observation directe par examen cytologique.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> Traitement antiseptique

Les antiseptiques ont des larges spectres d'action antibactérienne.

La chlorhexidine est un biocide à large spectre, qui présente également une activité résiduelle de longue durée, actif contre les bactéries Gram-positives et les bactéries Gram-négatives.
Certaines espèces bactériennes, comme les mycobactéries, sont intrinsèquement résistantes à la chlorhexidine, car leurs membranes externes présentent une barrière imperméable que la chlorhexidine ne peut traverser. La formation de biofilm et de spores permet également à certaines espèces bactériennes de survivre en présence de chlorhexidine. Selon la concentration utilisée, la chlorhexidine a une activité bactériostatique ou bactéricide.

La povidone iodée a le spectre d'activité le plus large de tous les antiseptiques, notamment sur les mycobactéries. Certains rapports suggèrent également qu'avec une durée d'exposition accrue, la povidone-iodée peut présenter une activité sporicide. La formation de biofilm permet à certaines espèces bactériennes de survivre en présence de povidone iodée. La povidone iodée est considérée comme un agent bactéricide.

> Durée de traitement

Le suivi clinique est primordial.

Antiseptiques utilisés seuls lors de pyodermites de surface ou superficielles :

- Durée initiale de 3 semaines, durée totale fonction de l'évolution ;

Antiseptiques utilisés en association à une antibiothérapie :

- Durée calquée sur la durée de l'antibiothérapie et l'évolution des lésions (suivi) ;

Les antiseptiques peuvent également être proposés en prévention lors de pyodermite récidivante, superficielle ou de surface, généralement sous forme de shampooings.

> Mesures complémentaires

- Tonte ;
- Recherche d'une cause sous-jacente.

> Autres produits complémentaires, alternatifs ou futurs (liste non exhaustive)

- Miel ;
- Peptides antimicrobiens ;
- Phytothérapie et produits issus de plantes (ophytrium, huiles essentielles, ...) ;
- Argent colloïdal ;
- Produits anti-biofilm : Tris-EDTA, N-acétyl-cystéine, W16P576, ...

Vincent Bruet (GEDAC)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. G. N. DOPCEA, I. DOPCEA, A. E. NANU, C. F. DIGUŢĂ, F. MATEI.- Resistance and cross-resistance in Staphylococcus spp. strains following prolonged exposure to different antiseptics. J Glob Antimicrob Resist. 2020 Jun ; 21 : 399-404.

2. S. J. RAMOS, M WOODWARD, S M HOPPERS, C LIU, C M PUCHEU-HASTON, MARIA S MITCHELL. - Residual antibacterial activity of canine hair treated with five mousse products against Staphylococcus pseudintermedius in vitro. Vet Dermatol. 2019 Jun ; 30 (3) : 183-e57.

3. S-M FROSINI, R BOND, M RANTALA, T GRÖNTHAL, S.C. RANKIN, K. O'SHEA, D. TIMOFTE, V. SCHMIDT, J. LINDSAY, A. LOEFFLER. - Genetic resistance determinants to fusidic acid and chlorhexidine in variably susceptible staphylococci from dogs. BMC Microbiol. 2019 Apr 25 ; 19 (1) : 81.

4. G. KAMPF. - Biocidal Agents Used for Disinfection Can Enhance Antibiotic Resistance in Gram-Negative Species Antibiotics (Basel). 2018 Dec 14 ; 7 (4) : 110.

5. D. A. WILLIAMSON, G P CARTER, B P HOWDEN - Current and Emerging Topical Antibacterials and Antiseptics: Agents, Action, and Resistance Patterns. Clin Microbiol Rev. 2017 Jul ; 30 (3) : 827-860.

6. G. KAMPF. - Acquired resistance to chlorhexidine - is it time to establish an 'antiseptic stewardship' initiative? J Hosp Infect. 2016 Nov ; 94 (3) : 213-227.

7. S. BORIO, S. COLOMBO, G. LA ROSA, M. DE LUCIA, P. DAMBORG, L. GUARDABASSI. - Effectiveness of a combined (4% chlorhexidine digluconate shampoo and solution) protocol in MRS and non-MRS canine superficial pyoderma: a randomized, blinded, antibiotic-controlled study. Vet Dermatol. 2015 Oct ; 26 (5) : 339-44.

8. A. LOEFFLER, M. A. COBB, R. BOND - Comparison of a chlorhexidine and a benzoyl peroxide shampoo as sole treatment in canine superficial pyoderma. Vet Rec. 2011 Sep 3 ; 169 (10) : 249.

RETOUR AU SOMMAIRE

Vincent Mayousse (GEN)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

OTITES MOYENNES/INTERNES CHEZ LE CHIEN ET CHEZ LE CHAT

OBJECTIFS

1. Non-utilisation

Distinguer les indications des non-indications de l'antibiothérapie (topique et systémique) lors de diagnostic d'otite moyenne/interne.

2. Optimisation

Optimiser le recours aux antibiotiques par voie générale lors de diagnostic d'otite moyenne/interne en favorisant les bonnes pratiques :

- identification bactérienne et antibiogramme avant toute antibiothérapie systémique ;
- drainage et nettoyage de la bulle tympanique associés systématiquement ;
- utilisation d'un traitement antibiotique local.

3. Prévention

Connaître les facteurs de risque de développement d'une otite moyenne/interne. Mettre en place les mesures préventives adéquates visant à éviter le développement ou la récidive des otites moyennes/internes, et donc l'utilisation d'antibiotiques.

SITUATION ACTUELLE

> Contexte

Une otite moyenne (OM) se définit comme une inflammation de la bulle tympanique qui se remplit d'un exsudat le plus souvent épais et compact. En cas d'extension à l'oreille interne adjacente, on parle alors d'otite moyenne/interne (OMI). Elle peut s'observer chez le chat et chez le chien (Gotthelf 2004). Chez le chien, elle est le plus souvent la conséquence d'une otite externe chronique (OE), souvent non/mal traitée. On parle alors d'otite moyenne secondaire. Chez le chat l'OM est plus souvent primaire, et directement en lien avec une affection du naso/oropharynx (infection, polype), remontant dans la bulle tympanique *via* la trompe d'Eustache (Gotthelf 2004).

Ces particularités d'espèce sont importantes à connaître car elles sont associées à des spécificités bactériennes : germes respiratoires et germes de la cavité buccale dans le cas du chat, flore bactérienne auriculaire dans le cas du chien. On estime la prévalence des otites moyennes lors d'otite externe chronique chez le chien entre 50 et 89 % (Green 2012 ; Belmudes et al., 2017 ; Lorek et al., 2019). L'OM serait un facteur fortement associé à la chronicité et à l'absence de réponse au traitement topique de l'OE (Gotthelf 2004). Chez le chat, la prévalence de l'OM est estimée à moins de 2 % de la population (Schlicksup et al., 2009).

L'OM du chien ou du chat est une affection généralement chronique qui peut être asymptomatique ou faiblement symptomatique pendant plusieurs semaines/mois. Chez le chat, une étude nécropsique fait état de plus de 90 % de cas asymptomatiques (Schlicksup et al., 2009), tandis que près de 20% des chiens présentent des lésions asymptomatiques de la bulle tympanique (Foster et al., 2014).

Les signes cliniques peuvent être dominés par une gêne ou une douleur auriculaire, un animal qui se secoue la tête, une douleur à l'ouverture de la cavité buccale, et bien sûr un historique d'otite externe (Gotthelf 2004). Des signes nerveux peuvent également être observés : parésie/paralysie faciale, syndrome de Claude Bernard-Horner (surtout chez le chat), et, en cas d'OMI, un syndrome vestibulaire périphérique et/ou une surdité (Garosi et al., 2001 ; Negrin et al., 2010). Dans certains cas, l'infection de l'oreille moyenne/interne peut s'étendre à l'encéphale et générer phlegmon, abcès ou empyème, en particulier chez le chat (Sturges et al., 2006 ; Moore et al., 2019).

Vincent Mayousse (GEN)

Des particularités conformationnelles, notamment ORL, peuvent contribuer à la pathogénie des OM du chien ou du chat (Gregory 2000 ; White et al., 2009 ; Woodbridge et al., 2012 ; Milne et al., 2020). C'est le cas des races brachycéphales prédisposées à développer des otites primaires de par leur conformation pharyngée, ou des races à oreilles tombantes qui, prédisposées aux OE, développent plus fréquemment des OM (Gotthelf 2004). Des affections néoplasiques du conduit auditif externe et/ou de la bulle tympanique peuvent également contribuer au développement d'une OM/OMI. Enfin, il n'est pas nécessaire d'observer une rupture du tympan pour suspecter une OM/OMI. En effet, d'après une étude (Cole et al., 1998), la membrane tympanique est intacte dans 70% des cas d'OM.

> *Affections pouvant mimer une OM/OMI*

Chez l'Épagneul Cavalier King Charles, une otite moyenne effusive primaire ou otite moyenne sécrétoire primaire (PSOM en anglais pour « *primary secretory otitis media* ») est bien connue (Stern-Bertholtz et al., 2003 ; Cole et al., 2012 ; McGuinness et al., 2013 ; Hayes et al., 2014). Cette forme particulière d'OM est purement inflammatoire et n'est pas d'origine infectieuse (exsudat stérile retrouvé dans la bulle tympanique). Elle est le plus souvent asymptomatique et n'impose pas de traitement immédiat. Une forme similaire d'OM stérile est également décrite chez le Boxer (Paterson 2017). Enfin chez le chat, il convient de distinguer une OM/OMI d'un polype nasopharyngé envahissant la bulle tympanique. Dans le cas d'un polype, une antibiothérapie n'est pas indiquée, le traitement étant chirurgical (Janssens et al., 2017). A noter qu'un polype peut toutefois être un facteur favorisant d'OM (Gotthelf 2004).

> *Pratiques actuelles de traitement*

En cas d'otite interne/moyenne avérée, un traitement antibiotique est généralement prescrit que l'animal soit symptomatique ou non. Des traitements topiques viennent généralement compléter la prise en charge en cas d'OE. En l'absence d'étude dédiée ou de consensus, la durée et le choix du traitement antibiotique sont dépendants des pratiques habituelles du vétérinaire et peuvent varier. La durée moyenne d'un traitement systémique se situe en moyenne entre 6 et 8 semaines (Morris 2004 ; Kennis 2013). Les traitements chirurgicaux/interventionnels (trépanation de la bulle tympanique, myringotomie, lavage/rinçage sous vidéo otoscopie...), nécessitant une expertise et/ou un matériel spécifique, ne sont pas systématiquement mis en œuvre, bien qu'ils permettent d'optimiser la prise en charge des OM/OMI.

> *Pathogènes en cause*

Chez le chat, les pathogènes isolés dans les OM sont (Green 2012 ; Ackermann et al., 2017) :

- *Mycoplasma spp. ;*
- *Streptococcus spp. ;*
- *Staphylococcus spp. (Staphylococcus intermedius essentiellement) ;*
- *Bordetella ;*
- *Bacteroides spp. ;*
- *Fusarium spp. ;*
- *Pseudomonas spp. ;*
- *Pasteurella spp.*

Chez le chien, les pathogènes isolés dans les OM de chien sont (Gotthelf 2004 ; Green 2012):

- *Staphylococcus pseudintermedius ;*
- *Pseudomonas aeruginosa ;*
- *Proteus spp. ;*
- *Streptococcus spp. ;*
- *Klebsiella spp. ;*
- *Escherichia coli ;*
- *Corynebacterium spp.* (rarement isolé seul, pathogénie discutée).

À NOTER

Chez le chien comme chez le chat, des agents fongiques sont fréquemment mis en évidence (Malassezia notamment).

Vincent Mayousse (GEN)

> *Résistances connues/considérations pharmacocinétiques*

Les problèmes de résistance bactérienne sont relativement rares dans les espèces féline et canine (Gotthelf 2004). Des souches multirésistantes de *Pseudomonas aeruginosa* et des staphyloccoques résistants à la méticilline ont cependant été décrits (Morris 2004). Par ailleurs, la diffusion de l'antibiotique dans la bulle tympanique est souvent rendue difficile par la présence d'un exsudat inflammatoire épais et compact. De plus, l'antibiotique choisi doit également avoir une bonne diffusion dans l'os car la colonisation bactérienne des structures osseuses adjacentes (os temporal/paroi de la bulle tympanique) est fréquente lors d'OM (Belmudes et al., 2017). Chez le chien, les OM étant souvent secondaires à une OE, on peut supposer que les résistances bactériennes rencontrées pour les OE seront les mêmes en cas d'OM. Malgré tout, une différence de sensibilité antibiotique entre certains germes retrouvés dans le conduit auditif externe (OE), et celle des germes isolés dans la bulle tympanique (OM) a été mise en évidence. Cela peut concerner jusqu'à 80 % des cas (Gotthelf 2004).

Dans une étude récente menée en Angleterre (Dégi et al., 2013), toutes les souches de staphylocoques responsables d'otites externes de chien étaient résistantes à la polymyxine B (AMEG***** B), et à au moins deux antibiotiques testés.

***Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

> *Traiter ou ne pas traiter avec un antibiotique ?*

Un traitement antibiotique systémique n'est pas nécessaire lors d'otites effusives primaires du Cavalier King-Charles (ou du Boxer) puisqu'elles ne sont pas d'origine bactérienne mais exclusivement inflammatoire (et stériles).

Un traitement antibiotique systémique est indispensable lors d'OM symptomatiques, et à plus forte raison en cas d'OMI (troubles nerveux liés à l'atteinte de l'oreille interne), ou lors d'OM associée à une OE chronique. Un traitement antibiotique topique peut permettre d'augmenter la concentration de la molécule localement. Par voie systémique uniquement, cette concentration peut s'avérer insuffisante. Un nettoyage/drainage de la bulle tympanique sous vidéo-otoscopie est indiqué (cf. mesures complémentaires) mais n'est pas suffisant et doit systématiquement être associé à un traitement antibiotique.

Le développement et l'accessibilité des techniques d'imagerie de la boîte crânienne et du système nerveux ont conduit à l'observation de plus en plus fréquente d'OM dites « silencieuses » car asymptomatiques au moment du diagnostic. Il est assez fréquent d'observer fortuitement une otite moyenne uni- ou bilatérale lors d'un examen d'IRM ou tomodensitométrique (« scanner ») réalisé pour une autre indication. Il n'existe pas de données dans la littérature vétérinaire permettant de savoir si ces OM doivent être traitées ou non. Un suivi individuel de l'animal permettra au cas par cas d'adapter la démarche thérapeutique selon l'évolution clinique.

> *Rechercher et identifier le(s) agent(s) bactérien(s)*

Il convient tout d'abord de préciser le diagnostic d'OM/OMI. Ce dernier repose sur la visualisation d'un exsudat inflammatoire dans la bulle tympanique lors d'un examen d'imagerie. Le scanner ou l'IRM sont les techniques d'imagerie à privilégier de par leur sensibilité. Le scanner permet une excellente visualisation de la bulle tympanique (Belmudes et al., 2017). L'IRM est plus sensible pour détecter des signes de lésion de l'oreille interne (OMI) et d'extension intracrânienne (Castillo et al., 2020 ; Orlandi et al., 2020), et doit être envisagé en cas de signes nerveux.

Les agents bactériens peuvent être isolés à partir d'un écouvillonnage/*flush* de la bulle tympanique réalisé sous vidéo-otoscopie (directement en cas de rupture du tympan, ou bien après myringotomie si le tympan est intact), ou en *per opératoire* en cas de bullotomie. Une culture bactérienne doit systématiquement être réalisée même en l'absence de visualisation de bactéries à l'examen cytologique. En cas de suspicion clinique et/ou radiologique d'extension intracrânienne, une recherche de germes peut être réalisée sur le LCS (avec les limites que cela comporte, cf. fiche sur les infections du SNC).

Chez le chat, il peut être préconisé de dépister des portages infectieux viraux ou bactériens chroniques de la sphère oro-pharyngée afin de les traiter, et di-

Vincent Mayousse (GEN)

minuer ainsi les facteurs de risques (PCR calicivirus, *Chlamydophyla spp.*, herpesvirus, mycoplasmes). Chez le chien, un écouvillon des conduits auditifs externes pour analyse bactériologique peut également être indiqué (identification du germe primaire). Enfin, il est recommandé de demander également une culture fongique.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Traitement antibiotique*

Traitement antibiotique systémique : l'antibiotique choisi, outre son activité sur les germes en cause, doit également avoir une bonne diffusion osseuse. En cas d'extension intracrânienne, l'antibiotique doit être capable de franchir la barrière hémato-méningée (cf. Fiche sur les infections du SNC).

Choix de l'antibiothérapie : il doit être basé sur les résultats de la culture bactérienne/antibiogramme réalisés sur un prélèvement du contenu de la bulle tympanique. Aucune étude comparative n'a été réalisée chez le chien ou chez le chat concernant l'antibiotique le plus efficace en cas d'OM/OMI. Les recommandations proposées sont établies d'après les données parcellaires de la littérature, constituées essentiellement d'études rétrospectives de séries de cas/cas isolés (niveau C).

- Dans l'attente des résultats, une antibiothérapie probabiliste peut toutefois être instaurée. En traitement initial, une céphalosporine (céfalexine, AMEG C, 15 à 30 mg/kg/12 h) ou une bêta-lactamine (association amoxicilline-acide clavulanique, AMEG C, 12,5 mg/kg/12 h) pour leur bonne diffusion osseuse et leur spectre d'action large peuvent ainsi être utilisées. Ces molécules seront particulièrement adaptées pour les OM à *S. pseudintermedius* (Green 2012).
- Dans le cas particulier de suspicion d'infection à mycoplasmes (chat) ou à *Pseudomonas aeruginosa* (chien) une fluoroquinolone** (AMEG B) peut être utilisée **après antibiogramme** : marbofloxacine** 2 à 4 mg/kg/j ou enrofloxacine** 5 mg/kg/j (Green 2012). La bonne diffusion de l'enrofloxacine dans les tissus de l'oreille externe et interne du chien a d'ailleurs été démontrée par une étude randomisée de niveau A (Cole et al., 2009). Cette étude a également permis de déterminer les doses IV à utiliser en fonction de la concentration minimale inhibitrice (CMI) : 5mg/kg pour une CMI < ou = 0,12–0,15 µg/ml, 10 mg/kg pour une CMI = 0,19-0,24 µg/ml, 15 mg/kg pour une CMI = 0,31–0,39 µg/ml et 20 mg/kg pour une CMI = 0,51–0,64 µg/ml. Un traitement avec l'enrofloxacine doit être proscrit pour les bactéries résistantes et celles dont la sensibilité est intermédiaire car une concentration tissulaire suffisante ne pourra être atteinte.

**** Antibiotique d'importance critique. Réglementation spécifique et contraignante.** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

La durée du traitement antibiotique proposé est au minimum de 6 à 8 semaines (Morris 2004). Dans une étude rétrospective portant sur le traitement de 44 cas d'OM chronique chez le chien, la durée moyenne de résolution des signes cliniques était de 117 +/- 86,7 jours (30–360 jours, Palmeiro et al., 2003).

Traitement antibiotique local : Il est la clef du traitement des OE, lesquelles favorisent et entretiennent les OM (en particulier chez le chien). En effet, à moins qu'il ne soit très ulcéré, les antibiotiques administrés par voie systémique auront du mal à pénétrer dans le conduit auditif externe (Morris 2004). Il convient cependant d'éviter certains antibiotiques ototoxiques, pouvant être nocifs pour l'oreille interne (risque de signes vestibulaires et auditifs). Historiquement, les aminoglycosides comme la gentamicine (AMEG C, topique ou parentérale) sont considérés comme ototoxiques. Une étude récente réalisée sur des chiens souffrant d'OM a cependant montré qu'un topique à base de gentamicine ou de marbofloxacine n'altérait pas la partie auditive de l'oreille interne, contrairement à la tobramycine (Paterson 2018). Une instillation d'antibiotique dans le conduit auditif externe, une à deux fois par jour (volume de quelques gouttes à 1-2 mL de suspension selon le format de l'animal, *cf.* fiche « Otites externes » pour les spécialités précises et les doses/rythmes d'administration), est recommandée lors d'OM secondaire à une OE (Green 2012). Cette pratique n'est pas consensuelle, et d'autres auteurs recommandent simplement un nettoyage quotidien rigoureux du conduit auditif en complément d'une antibiothérapie systémique. Tant que la membrane tympanique reste altérée, ceci contribue en effet à nettoyer/rincer la bulle tympanique. Le traitement antibiotique topique reste cependant la clé du succès du traitement d'une OE (Morris 2004).
Dans le cas de bactérie résistante (rare), comme *Pseudomonas spp.* ou staphylocoque résistant à la méthicilline, la guérison peut être obtenue par la mise en œuvre de soins locaux particulièrement at-

Vincent Mayousse (GEN)

tentifs (nettoyage/rinçage deux fois par jour avec une solution antiseptique). Le recours aux antibiotiques de dernière génération ou hospitaliers est interdit.

> Complément aux mesures principales

L'une des mesures complémentaires à l'antibiothérapie est le rinçage/drainage de la bulle tympanique sous anesthésie générale. Ceci a pour objectif d'éliminer le plus possible les débris tissulaires et les exsudats épais qui peuvent empêcher la diffusion efficace des antibiotiques (Gotthelf 2004). L'accès à la bulle tympanique et son rinçage peut se faire par (vidéo) otoscopie, après myringotomie ou non. Un cas d'arrêt cardiaque est rapporté à l'occasion d'une telle procédure, suite à un réflexe vagal lors de la stimulation du conduit auditif externe (branche auriculaire du nerf vague ; Gould et al., 2017).

Ce nettoyage/drainage peropératoire (solution NaCl 0,9 % stérile) de la bulle tympanique en cas d'OM a démontré une réduction de 33 % de la charge bactérienne après la procédure (Hettlich et al., 2005). Cette procédure permet en outre d'instiller des topiques (comme le tris EDTA ou des antibiotiques non ototoxiques) directement dans la bulle tympanique après nettoyage. En cas d'impossibilité de nettoyage de la bulle tympanique sous vidéo-otoscopie (exsudat trop compact, sténose/tumeur du conduit auditif externe) et/ou en cas de récidive d'OM malgré ces mesures, une trépanation de la bulle tympanique peut alors être nécessaire (Gotthelf 2004). Elle peut être associée à une ablation complète du conduit auditif externe si celui-ci est abîmé/sténosé, traitant ainsi définitivement le problème d'OE. Les techniques de bullotomie présentent toutefois des risques de complications (parésie faciale, syndrome de Claude Bernard-Horner, dégradation de signes vestibulaires et de l'audition) qu'il convient de préciser au propriétaire (Spivack et al., 2013).

À RETENIR

Non-utilisation : Certaines OM comme les otites moyennes effusives du CKC ne sont pas d'origine infectieuse (otite effusive primaire), et ne nécessitent pas de traitement antibiotique. La découverte fortuite d'une OM non symptomatique n'impose pas nécessairement la mise en place immédiate d'un traitement. Les polypes de la bulle tympanique, fréquents chez le chat, se traitent chirurgicalement.

Optimisation : Un prélèvement dans la bulle tympanique pour un examen bactériologique et un antibiogramme doit être réalisé avant toute antibiothérapie systémique d'OM/OMI.
Des soins locaux associés sont recommandés pour tout traitement antibiotique systémique d'OM (drainage et nettoyage de la bulle sous vidéo-otoscopie). Dans certaines situations la trépanation de la bulle tympanique/bullotomie peut s'avérer nécessaire (attention aux complications).

Prévention : Chez le chien, les OM peuvent être évitées par une prise en charge et une prévention adéquate des OE. Chez le chat, le dépistage et la prise en charge des infections/inflammations oro-pharyngées (portage infectieux chronique) devrait contribuer à la prévention des OM. Dans ces deux espèces, des particularités anatomiques pouvant conduire à un dysfonctionnement/obstruction des trompes d'Eustache (races brachycéphales, conformation du voile du palais, sténose nasopharyngée) sont également des facteurs favorisants à prendre en compte et à traiter.

PRISE EN CHARGE DES OTITES EXTERNES

Un traitement mal conduit d'otite externe associé à des facteurs prédisposants (oreille tombante, atopie,...) peut favoriser le passage à la chronicité d'une OE, et donc l'apparition d'une otite moyenne (Cf. Fiche de dermatologie à ce sujet).

Vincent Mayousse (GEN)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET LECTURES SUGGÉRÉES

*** ARTICLES DE SYNTHÈSE**

1. COLE LK. Primary secretory otitis media in Cavalier King Charles spaniels. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2012; 42: 1137-42.
2. GOTTHELF LN. Diagnosis and treatment of otitis media in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2004; 34: 469-87.
3. GREEN CE. Chapter 85: Musculoskeletal Infections. In: Infectious Diseases of the Dog and Cat. Fourth Edition. St Louis MO. Elsevier; 2012 p902-908.
4. KENNIS RA. Feline otitis: diagnosis and treatment. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2013; 43: 51-6.
5. MCGUINNESS S ET COLL. Progression of otitis media with effusion in the Cavalier King-Charles spaniel. Vet Rec. 2013; 172: 315;
6. MORRIS DO. Medical therapy of otitis externa and otitis media. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2004; 34: 541-55, vii-viii.

*** SÉRIES DE CAS (NIVEAU C)**

1. ACKERMANN AL. ET COLL. Mycoplasma infection of the middle ear in three cats. Vet Dermatol. 2017 Aug; 28(4): 417
2. BELMUDES A. ET COLL. Computed tomographic findings in 205 dogs with clinical signs compatible with middle ear disease: a retrospective study. Vet Dermatol. 2017 Oct 10; 18: 885.
3. CASTILLO G ET COLL. Inner ear fluid-attenuated inversion recovery MRI signal intensity in dogs with vestibular disease. Vet Radiol Ultrasound. 2020 Jun 20; 13(6): 307–9.
4. COLE LK. ET COLL. Microbial flora and antimicrobial susceptibility patterns of isolated pathogens from the horizontal ear canal and middle ear in dogs with otitis media. J Am Vet Med Assoc. 1998 Feb 15; 212(4): 534-8.
5. FOSTER A ET COLL. Prevalence of ear disease in dogs undergoing multidetector thin-slice computed tomography of the head. Vet Radiol Ultrasound. 2015 Jan-Feb; 56(1): 18-24.
6. GAROSI LS. ET COLL. Results of magnetic resonance imaging in dogs with vestibular disorders: 85 cases (1996-1999). J Am Vet Med Assoc. 2001; 218: 385-91.
7. Gregory SP. Middle ear disease associated with congenital palatine defects in seven dogs and one cat. J Small Anim Pract. 2000; 41: 398-401.
8. Hayes GM.et coll. Relationship between pharyngeal conformation and otitis media with effusion in Cavalier King Charles spaniels. Vet Rec. 2010; 167: 55-8.
9. HENNEVELD K. et coll Corynebacterium spp. in dogs and cats with otitis externa and/or media: a retrospective study. J Am Anim Hosp Assoc. 2012; 48: 320-6.
10. JANSSENS SD. ET COLL. Middle ear polyps: results of traction avulsion after a lateral approach to the ear canal in 62 cats (2004-2014). J Feline Med Surg. 2017 Aug; 19(8): 803–8.
11. LOREK A. ET COLL. Occult otitis media in dogs with chronic otitis externa - magnetic resonance imaging and association with otoscopic and cytological findings. Vet Dermatol. 2020 Apr;31(2):146-153.
12. MILNE E. ET COLL. Cytological and microbiological characteristics of middle ear effusions in brachycephalic dogs. J Vet Intern Med. 2020 Jul; 34(4): 1454-1463.
13. MOORE SA ET COLL. Clinical features and short-term outcome of presumptive intracranial complications associated with otitis media/interna: a multi-center retrospective study of 19 cats (2009-2017). J Feline Med Surg. 2019 Feb; 21(2): 148–55.
14. NEGRIN A. ET COLL. Clinical signs, magnetic resonance imaging findings and outcome in 77 cats with vestibular disease: a retrospective study. J Feline Med Surg. 2010; 12: 291-9.
15. ORLANDI R ET COLL. Clinical signs, MRI findings and outcome in dogs with peripheral vestibular disease: a retrospective study. BMC Vet Res. 2020 May 20: 1–10.
16. PALMEIRO BS. ET COLL. Evaluation of outcome of otitis media after lavage of the tympanic bulla and long-term antimicrobial drug treatment in dogs: 44 cases (1998-2002). J Am Vet Med Assoc. 2004; 225: 548-53.
17. PALMEIRO BS, MORRIS DO, WIEMELT SP. Therapeutic outcomes of canine otitis media managed by an academic referral practice: a retrospective study of 44 cases. Vet Dermatol. 2003; 14: 213.

18. PATERSON S. Otitis media with effusion in the boxer: a report of seven cases. J Small Anim Pract. 2017 Dec 12; 34: 411–5.

19. PATERSON S. Brainstem auditory evoked responses in 37 dogs with otitis media before and after topical therapy. J Small Anim Pract. 2018 Jan; 59(1): 10-15.

20. SCHLICKSUP MD ET COLL. Prevalence of clinical abnormalities in cats found to have nonneoplastic middle ear disease at necropsy: 59 cases (1991-2007). J Am Vet Med Assoc. 2009; 235: 841-3.

21. SPIVACK RE ET COLL. Postoperative complications following TECA-LBO in the dog and cat. J Am Anim Hosp Assoc. 2013 May-Jun; 49(3): 160-8.

22. STERN-BERTHOLTZ W ET COLL. Primary secretory otitis media in the Cavalier King Charles spaniel: a review of 61 cases. J Small Anim Pract. 2003;44:253-6.

23. STURGES BK. ET COLL. Clinical signs, magnetic resonance imaging features, and outcome after surgical and medical treatment of otogenic intracranial infection in 11 cats and 4 dogs. J Vet Intern Med. 2006; 20: 648-56.

24. WHITE RN. ET COLL. Soft palate hypoplasia and concurrent middle ear pathology in six dogs. J Small Anim Pract. 2009; 50: 364-72.

25. WOODBRIDGE NT ET COLL. Otitis media in five cats associated with soft palate abnormalities. Vet Rec. 2012; 171: 124.

*** CAS CLINIQUE ISOLÉ**

1. COOK LB ET COLL. Inflammatory polyp in the middle ear with secondary suppurative meningoencephalitis in a cat. Vet Radiol Ultrasound. 2003; 44: 648-51.

2. GAROSI LS ET COLL. MRI findings in a dog with otitis media and suspected otitis interna. Vet Rec. 2000; 146: 501-2.

3. GOULD A ET COLL. Cardiac arrest in an American Cocker Spaniel during a deep ear flush procedure. J Am Vet Med Assoc. 2017 May 1; 250(9): 1023-1026.

4. KRAIJER-HUVER IM ET COLL. Peri- and retrobulbar abscess caused by chronic otitis externa, media and interna in a dog. Vet Rec. 2009; 165: 209-11.

5. MARTIN-VAQUERO P ET COLL. Presumptive meningoencephalitis secondary to extension of otitis media/interna caused by *Streptococcus equi* subspecies zooepidemicus in a cat. J Feline Med Surg. 2011; 13: 606-9.

6. SMEAK DD ET COLL. Treatment of recurrent otitis media that developed after total ear canal ablation and lateral bulla osteotomy in dogs: nine cases (1986-1994). J Am Vet Med Assoc. 1996; 209: 937-42. Review.

7. SPANGLER EA, DEWEY CWJ; Meningoencephalitis secondary to bacterial otitis media/interna in a dog. J Am Anim Hosp Assoc. 2000; 36: 239-43.

8. USUI R ET COLL. A canine case of otitis media examined and cured using a video otoscope. J Vet Med Sci. 2015;77:237-9.

9. VAN DER HEYDEN S ET COLL. Cholesterol granuloma associated with otitis media and leptomeningitis in a cat due to a *Streptococcus canis* infection. Can Vet J. 2013;54:72-3.

***ETUDES EXPÉRIMENTALES**

1. COLE LK ET COLL. Plasma and ear tissue concentrations of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in dogs with chronic end-stage otitis externa after intravenous administration of enrofloxacin. Vet Dermatol. 2009 ; 20: 51-9.

2. DÉGI J ET COLL. Frequency of isolation and antibiotic resistance of staphylococcal flora from external otitis of dogs. Vet Rec. 2013; 173: 42.

3. FUJITA A ET COLL. Pathogenesis of experimental otitis media with effusion caused by a combination of eustachian tube dysfunction and immunosuppression. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. 1992; 157: 4-6.

4. HETTLICH BE ET COLL. Effect of tympanic cavity evacuation and flushing on microbial isolates during total ear canal ablation with lateral bulla osteotomy in dogs. J Am Vet Med Assoc. 2005; 227: 748-55.

5. SAKAKURA Y ET COLL. Effects of endotoxin and neutrophil lysate on experimental otitis media with effusion in cats. Acta Otolaryngol Suppl. 1991; 483: 30-6.

6. TAKAHASHI H ET COLL. Experimental conditions for the development of persistent otitis media with effusion. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1990; 247: 89-92.

RETOUR AU SOMMAIRE

Vincent Mayousse (GEN)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

LES INFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL DU CHIEN ET DU CHAT

Les infections du système nerveux central (SNC) décrites dans cette fiche comprennent : les méningites/méningomyélites, les encéphalites, les méningo-encéphalites, la combinaison des deux (méningo-encéphalomyélites), les abcès cérébraux ou les empyèmes sous-duraux du chien et du chat.

RÉSULTAT ATTENDU

> Objectif(s) spécifique(s) par affection bactérienne/protozoose

1. Non-utilisation

Savoir reconnaître une affection inflammatoire du SNC du chien et du chat d'origine immunitaire/post-infectieuse (les plus fréquentes) ne nécessitant pas d'antibiothérapie, d'une affection infectieuse bactérienne ou parasitaire (protozoaire) nécessitant un recours aux antibiotiques.

2. Optimisation

- Optimiser le recours aux antibiotiques par voie générale lors de diagnostic d'infection du SNC en favorisant les bonnes pratiques : confirmer l'origine bactérienne de l'atteinte (quels examens proposer, quels prélèvements réaliser, connaître la sensibilité et la spécificité des examens) ;
- Utiliser un antibiotique ciblé (actif sur l'agent en cause) dont la concentration intracérébrale sera efficace (prise en compte du passage de la barrière hémato-encéphalique) ;
- Savoir recourir à des traitements complémentaires permettant de limiter l'antibiothérapie systémique (ex. drainage chirurgical des abcès ou empyèmes).

3. Prévention

Connaître les facteurs de risque de développement d'une infection du SNC et savoir les éviter : infection loco-régionale non traitée (rhinite, sinusite, otite moyenne/interne, abcès dentaire), dissémination par voie hématogène d'un foyer infectieux à distance (emboles septiques), traitement immunosuppresseur, inoculation directe (morsure).

SITUATION ACTUELLE

> Contexte

Généralités

Une méningite se définit comme une inflammation isolée des méninges alors qu'une méningo-encéphalite (ou méningomyélite) implique que l'inflammation atteigne également le parenchyme cérébral (ou médullaire). Un abcès cérébral ou un empyème sous-dural est la conséquence d'une suppuration focale respectivement intra-parenchymateuse ou cloisonnée entre la dure-mère et l'arachnoïde.

De nombreux agents infectieux (virus, bactéries, protozoaires, champignons et certains helminthes) peuvent affecter le système nerveux central. Seuls les bactéries et les protozoaires imposent le recours à un traitement antibiotique, bien qu'il ne soit pas toujours aisé de les mettre en évidence.

Chez les chiens et les chats vivant en France métropolitaine (et plus généralement en Europe), les inflammations du SNC d'origine immunitaire/post-infectieuse sont largement prépondérantes (ex. méningite aseptique suppurée répondant aux corticoïdes ou la leuco-encéphalite nécrosante), tandis que les affections infectieuses sont relativement rares (Tipold 1995 ; Granger et al., 2010).

Infections bactériennes

Les infections bactériennes du SNC sont considérées comme peu fréquentes, voire rares ou anecdotiques chez le chien, vraisemblablement plus fréquentes chez le chat (en particulier dans un contexte d'immunodépression). Il est décrit quelques séries de cas de méningites ou de méningo-encéphalites bactériennes, mais également des cas d'abcès cérébraux ou d'empyèmes sous-duraux (Martin et al., 2018). L'origine de l'infection peut être secondaire à une inoculation bactérienne directe (morsure bien décrite chez le chat, corps étranger migrant), une extension loco-régionale d'une infection au voisinage du SNC (otite moyenne/interne, spondylodiscite, rhinite/sinusite, abcès dentaire…) ou la

Vincent Mayousse (GEN)

migration d'emboles septiques à partir d'un foyer infectieux à distance (uro-génital, pulmonaire,...). Les bactéries rencontrées ne sont en général pas spécifiques du SNC et sont liées à l'origine de l'infection.

La question se pose sur l'implication d'agents pathogènes bactériens transmis de manière vectorielle dans les méningoencéphalites, appartenant à la famille hétérogène des rickettsies,

Une étude datant de 2018 (Bartner et al., 2018) montre qu'il est très peu probable que *Bartonella spp.* soit impliquée dans les affections inflammatoires du SNC chez le chien. Chez le chat, de telles études restent à conduire.

Aucun cas clinique d'encéphalite ou de méningite associée impliquant *Borrelia spp.* n'est rapporté chez les chiens et les chats, bien que la neuroborreliose soit décrite chez le cheval (Johnstone et al., 2016). Les chiens infectés expérimentalement n'ont jamais développé de signes cliniques ou biologiques d'encéphalite ou de méningite (même si on retrouve histologiquement des infiltrats inflammatoires dans le tissu cérébral ou méningé, Chang, 2001). Plusieurs études utilisant la PCR ont d'ailleurs échoué à mettre en évidence *Borrelia spp.* dans le LCS/SNC d'animaux présentant des signes d'encéphalopathie inflammatoire (Barber 2010, Jaderlund 2009). En revanche, certains de ces animaux présentaient une sérologie positive. Il convient donc d'être très prudent avant d'imputer les troubles neurologiques observés chez un chien à l'un de ces agents, une simple sérologie positive n'étant pas suffisante pour affirmer le diagnostic. La mise en évidence de l'agent infectieux dans le LCS s'avère donc indispensable (PCR, observation directe sur l'analyse cytologique).

Une étude récente (Cardinot 2016) a montré une potentielle infection du SNC par *Ehrlichia canis*, dans un contexte de co-infection par *Leishmania infantum*. En outre, des morulas d'*E. canis* (avec confirmation PCR) ont été mises en évidence dans des leucocytes présents dans le LCS d'un chien présentant des signes d'atteinte multifocale du SNC (Lukacs 2020, Aroch2018).

Infections par des protozoaires

Les infections parasitaires du SNC sont possibles bien que rares. Seront détaillées ici les infections du SNC par les protozoaires (toxoplasmose, néosporose), qui nécessiteront la mise en place d'un traitement antibiotique. Leur prévalence reste cependant assez faible, une immunodépression de l'animal (d'origine virale ou médicamenteuse) constitue un facteur favorisant. Leur diagnostic de certitude du vivant de l'animal reste difficile et ces affections sont souvent sur-diagnostiquées.

L'infection par *Toxoplasma spp.* chez le chat ayant libre accès à l'extérieur est fréquente (50 % de séropositifs) mais son expression clinique reste rarissime. Le SNC (au même titre que les muscles, le poumon et les yeux) est décrit comme pouvant être affecté lors de toxoplasmose clinique, mais relativement peu de cas sont décrits. Des granulomes cérébraux (uniques ou multifocaux), ou bien médullaires sont alors observés (Alves 2011, Falzone 2008, Pfohl 2005). Plus récemment, un autre protozoaire (*Sarcocystis neurona*) connu pour être responsable de méningomyélite chez le cheval a été retrouvé lors d'encéphalite canine (Dubey 2014, Gerhold 2014). Sa prévalence et sa réelle importance restent encore à déterminer.

Des formes nerveuses centrales (à distinguer des formes musculaires, rencontrées chez le chiot) de néosporose sont bien décrites chez le chien, bien que cela reste relativement rare. Des signes d'atteinte cérébelleuse sont relativement fréquents dans ce contexte (Garosi et al., 2010, Parzefall et al., 2014). Une étude récente a montré une très faible séroprévalence pour la néosporose et la toxoplasmose chez des chiens présentant une méningo-encéphalite au Royaume-Uni, laissant supposer que ces agents infectieux ne sont que très rarement impliqués dans les inflammations du SNC (Coelho et al., 2018).

Autres types d'infections

Enfin, une infection par certaines bactéries anaérobies *Clostridium tetani* ou *Clostridium botulinum* va se traduire par des troubles neurologiques liés à la libération de neurotoxines (respectivement tétanos et botulisme) même si l'agent bactérien pathogène ne gagne pas directement le SNC dans le cas du tétanos (atteinte du SNP dans le cas du botulisme). En cas de tétanos, une désinfection locale est à réaliser lorsque la plaie d'entrée est identifiée. Dans tous les cas, une antibiothérapie (typiquement association de métronizaole, AMEG* D, et d'amoxicilline/ac. clavulanique, AMEG C) est recommandée, dans le but d'éradiquer le foyer infectieux source, qui continue de produire des neurotoxines tétaniques (Adamantos et al., 2007).

*** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

Vincent Mayousse (GEN)

Éléments cliniques et paracliniques

Lors d'infection du système nerveux central, l'examen neurologique traduit le plus souvent le caractère inflammatoire de l'atteinte (signes diffus ou multifocaux, +/- associés à de la douleur) mais des symptômes focalisés sont possibles (lors d'abcès ou granulomes). L'examen neurologique ne permet pas de distinguer les méningites ou méningo-encéphalites d'origine infectieuse des formes non infectieuses/immunitaires. Certaines particularités de l'examen clinique comme une hyperthermie ou des signes d'infection systémique ou localisés (génito-urinaire, pulmonaire, ORL...) peuvent orienter plus spécifiquement les hypothèses vers une origine infectieuse. Le contexte anamnestique et épidémiologique (espèce, race, âge) est également important à prendre en compte. Le recours aux examens complémentaires spécifiques comme l'imagerie tomodensitométrique ou l'imagerie par résonnance magnétique, ainsi que l'analyse du LCS (cytologie, bactériologie, PCR) est indispensable pour diagnostiquer et traiter une infection du SNC. Parallèlement, il est nécessaire de rechercher un foyer infectieux primaire (exploration abdominale, thoracique etc.).

> Pratiques actuelles de traitement

Le traitement des infections du SNC fait appel à des antibiotiques diffusant au maximum à travers la barrière hémato-encéphalique (ou hémato-méningée) **.

Étant donné leur faible prévalence, il n'existe pas d'étude dédiée ou de consensus sur le choix de l'antibiotique en médecine vétérinaire. Les antibiotiques utilisés ou recommandés en cas d'infection du SNC sont ceux réputés bien diffuser à travers la hémato-encéphalique (triméthoprime-sulfamide (AMEG D), enrofloxacine*** (AMEG B), métronidazole, cf. tableau ci-après). La voie intraveineuse est généralement privilégiée dans les premiers temps du traitement par analogie avec la médecine humaine, de façon à augmenter la concentration plasmatique de l'antibiotique et donc, secondairement, sa concentration dans le tissu cérébral ou le LCS en optimisant le gradient de concentration. De même, l'utilisation de fortes doses est privilégiée afin d'optimiser, là encore, les concentrations d'antibiotique dans le SNC/LCS.

Il est encore décrit dans certains ouvrages le recours aux pénicillines (pénicilline G principalement mais également amoxicilline, ampicilline) à fortes doses mais ces préconisations ne sont pas reprises dans les articles récents du fait de la très faible concentration de ces molécules dans le SNC (de 4 à 20 % de la concentration plasmatique seulement). Par ailleurs, certains auteurs soulignent que l'altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE) lors d'inflammation favoriserait le passage dans le SNC d'antibiotiques qui ne sont pas réputés la franchir. Ceci justifierait ainsi leur emploi dans le cadre de certaines encéphalites/abcès/empyèmes cérébraux. Ces considérations sont cependant de plus en plus remises en question au profit d'une utilisation directe d'antibiotiques à fort pouvoir de pénétration dans le tissu cérébral et/ou le LCS, lorsqu'ils sont disponibles.

En cas d'affection bactérienne « classique » du SNC (i.e. en l'absence de rickettsiose) avérée ou suspectée, l'utilisation en première intention de sulfamide-triméthoprime est admise de façon usuelle. Dans les cas de toxoplasmose ou de néosporose, la clindamycine (AMEG C) est généralement préconisée même si sa diffusion dans le SNC n'est pas optimale. De même pour l'ehrlichiose, la doxycycline (AMEG D) est préconisée car la diffusion des autres tétracyclines dans le SNC est jugée comme modérée.

Il n'y a pas de consensus sur les durées de traitement qui sont très variables (2 à 16 semaines) selon les sources, bien qu'en moyenne ces traitements sont recommandés sur 4 à 8 semaines.

*** Le système nerveux central est quasi totalement isolé du sang grâce à une barrière qui constitue un filtre de passage obligatoire et extrêmement sélectif entre le contenu des capillaires sanguins et le milieu extracellulaire du tissu nerveux. On appelle cette barrière : la barrière hémato-encéphalique (BHE). La BHE se constitue de trois éléments essentiels qui sont 1) les jonctions serrées des cellules endothéliales qui tapissent l'intérieur des capillaires artériels, 2) la membrane basale des capillaires artériels et 3) les terminaisons des astrocytes de type I (« pieds astrocytaires »), qui (en se joignant les unes avec les autres) forment une barrière contre tout passage d'éléments indésirables à l'intérieur du tissu nerveux. Les gaz (oxygène et dioxyde de carbone) ainsi que les substances liposolubles et l'alcool peuvent librement la traverser selon leur gradient de concentration (du plus vers le moins concentré). En revanche, les molécules polaires (ionisées, hydrophiles) ne peuvent diffuser que grâce à des mécanismes de transport actifs qui font appel à des canaux ioniques et à des pompes spécifiques, en fonction des besoins (de Lahunta et al., 2014).*

***** Antibiotique d'importance critique :**
https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629

Vincent Mayousse (GEN)

> Pathogènes en cause

Divers pathogènes sont décrits mais ces descriptions restent ponctuelles et il n'existe dans la littérature aucune grande série de cas, seuls sont rapportés des cas ponctuels ou des séries de moins de 25 cas.

• Méningites, méningo-encéphalites (myélites)

Bactéries

• **Aérobies :**
Staphylococcus spp. (epidermidis, aureus, albus) ;
Escherichia coli ;
Pasteurella spp. (P. multocida) ;
Actinomyces spp.;
Nocardia spp.;
Streptococcus spp. (rare, quelques cas décrits);
« Rickettsies » :
Ehrlichia spp. (E. canis), (Anaplasma spp.) ;
Bartonella spp. (B. henselae) (3 cas de granulomes méningés, 1 cas de méningite) ;
Mycoplasmes *(M. felis, M. edawardii).*

• **Anaérobies :**
Bacteroides spp. ;
Peptostreptococcus anaerobius ;
Fusobacterium spp. ;
Eubacterium spp. ;
Propionibacterium spp.

Protozoaires
Toxoplasma spp. (chat), *Néospora spp.* (chien)

• Cas particulier des abcès et empyèmes sous-duraux
Les agents bactériens en cause dépendent de la source de contamination (cf. fiches otites moyennes et spondylodiscites). Les abcès et empyèmes sont souvent polymicrobiens. Ils sont principalement rapportés chez le chat, et souvent liés à une contamination directe par morsure (environ 50 % des cas). Dans ce cas, on retrouvera, entre autres, des germes de la cavité buccale : *P. multocida* ou *haemolytica*, *E. coli*, *Corynebacterium spp.*, *Prevotella oris-buccae* et *Enterobacter cloacae*. D'autres germes comme *Bacteroides, Streptococcus, Staphylococcus, Nocardia* et *Enterococcus* ont également été isolés récemment chez le chat (Martin et al., 2018). Des cas d'empyèmes intracrâniens ont été rapportés chez le chien (Forward et al., 2019) la plupart en lien avec une infection locorégionale ; *Streptococcus, Staphylococcus* et *Enterococcus* ont été identifiés.

• Cas des infections à distance du SNC, les signes neurologiques étant liés à la libération de toxines tétaniques
Clostridum tetani. Attention, seule la neurotoxine tétanique est retrouvée dans le SNC (ex. substance grise de la moelle épinière), la bactérie étant localisée dans une plaie, interdigitée dans la majorité des cas.

> Résistances connues

Les problèmes de résistance bactérienne (autre que les résistances naturelles liées à la souche bactérienne en cause) ne sont pas documentés dans les encéphalites/méningites/myélites du chien et du chat, en revanche la capacité de diffusion de l'antibiotique choisi dans le SNC est le principal critère de choix de la molécule. L'antibiotique choisi doit posséder la capacité de franchir la BHE (molécule fortement lipophile de faible poids moléculaire, peu ionisée et peu liée aux protéines) et de pouvoir atteindre une concentration suffisante dans le LCS et le tissu nerveux, mais également dans le pus lors d'abcès ou d'empyèmes *(cf.* ci-après*).*

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Un traitement antibiotique systémique n'est pas nécessaire lors de formes immunitaires d'encéphalites/méningites : formes nécrosantes (méningo-encéphalite, leuco-encéphalite), formes granulomateuses (méningo-encéphalite granulomateuse focale ou multifocale/disséminée, névrite optique), syndrome méningite artérite répondant aux corticoïdes (*Steroid Responsive Meningitis Arteritis*-SRMA). Le traitement de ces affections ne repose que sur l'utilisation de molécules immunomodulatrices/immunosuppressives (prednisolone à forte dose, azathioprine, cyclosporine, cytosine arabinoside...).

La mise en place d'un traitement antibiotique probabiliste sur une simple suspicion clinique d'encéphalite/méningite, face à un tableau non spécifique de troubles neurologiques (associés ou non à une hyperthermie), doit être évitée. De même, le recours systématique à l'usage de la clindamycine ou l'association sulfamide/triméthoprime en cas d'éventuelle toxoplasmose ou néosporose n'est pas recommandé du fait de leur faible prévalence en France métropolitaine. De plus, les infections du SNC étant difficiles à objectiver avec certitude, le recours trop rapide à une antibiothérapie face à des troubles nerveux risque d'empêcher tout diagnostic ultérieur en modifiant l'analyse du LCS, et en rendant potentiellement négative toute culture bactérienne avant identification du germe impliqué.

Un traitement antibiotique probabiliste pourra être mis en place dans le cas d'une méningo-encéphalomyélite dont le diagnostic a été confirmé par un examen d'imagerie (de préférence un examen d'IRM) couplée à une analyse du LCS, et ce, dans l'attente des résultats de la recherche d'agents infectieux. L'antibiotique sera choisi en fonction de l'hypothèse prioritaire (éléments épidémiologiques, signes cliniques associés, anomalies biologiques, aspect radiologique de la lésion) et de sa capacité à franchir la BHE et à diffuser dans le SNC. Le traitement

Vincent Mayousse (GEN)

sera suspendu ou ajusté en fonction des résultats de la recherche infectieuse et/ou de l'analyse bactériologique.

Un traitement antibiotique systémique est indispensable lors d'identification avec certitude d'un abcès cérébral, d'empyème sous-dural (cérébral ou rachidien), de méningite bactérienne, d'encéphalite à protozoaires *(Toxoplasma spp., Neospora spp.)*, d'encéphalite/méningite à *Ehrlichia spp.*

Enfin, un traitement antibiotique est recommandé lors de botulisme ou de tétanos pour limiter la prolifération bactérienne sur le site de contamination et ainsi interrompre la production de toxines.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

Les infections du SNC peuvent être difficiles à objectiver. Le diagnostic de certitude nécessite l'identification de l'agent bactérien *in situ*. Une culture peut être réalisée sur le LCS mais elle est fréquemment négative. En effet, si l'infection est tissulaire/intraparenchymateuse et/ou très localisée, le LCS peut ne pas disséminer l'agent infectieux (ou alors dans des concentrations très faibles). En outre, le LCS constitue un mauvais milieu de conservation des bactéries. Le prélèvement doit ainsi être analysé rapidement ou conservé dans un milieu de culture spécifique. Le développement de techniques PCR dites « universelles » pour détecter la présence d'ARN bactérien (détection et amplification de l'ARN 16S commun à toutes les bactéries) semble prometteur pour contourner ce problème et ainsi optimiser le diagnostic des infections du SNC. Elle a déjà démontré son efficacité dans un cas de méningo-encéphalite canine d'origine streptococcique pour laquelle les cultures (sang, urine et LCR) étaient négatives (Messer et al., 2008). Lors d'abcès ou d'empyèmes nécessitant une prise en charge chirurgicale (débridement et drainage), l'agent bactérien peut alors être identifié à partir de prélèvements directs peropératoires (pus, enveloppe d'un abcès par exemple).

La recherche d'agents parasitaires (toxoplasmose, néosporose), et de certains agents bactériens qui nécessitent des conditions de culture particulières qui ne sont pas réalisées en routine (mycoplasmes ou rickettsies) implique la réalisation d'une PCR sur le LCS (ou de biopsies).

Des éléments indirects peuvent également permettre d'orienter le diagnostic vers un processus inflammatoire ou infectieux :

- **Aspect radiologique des lésions, notamment l'IRM** (plus sensible pour la détection de lésions inflammatoires), qui constitue la modalité d'imagerie de premier choix (à défaut : examen tomodensitométrique ou « scanner »). La répartition topographique des lésions (lésions multifocales, lésions touchant la substance blanche ou grise, composante méningée ou non…), associée au contexte épidémiologique (race prédisposée, âge moyen/jeune…) peuvent orienter le diagnostic vers une origine dysimmunitaire (encéphalite nécrosante chez un jeune Carlin par exemple). A l'inverse, certaines caractéristiques peuvent être plus spécifiques d'un processus infectieux (lésion unique, accumulation sous durale/intra-canalaire de matériel liquidien/purulent, identification d'une infection locorégionale…) ;
- **Analyse du LCS. L'importance de la cellularité et sa composition peuvent orienter le diagnostic sans toutefois être pathognomonique :** pléiocytose neutrophilique en faveur d'une origine bactérienne, éosinophilie en faveur d'une origine parasitaire, lymphocytose/monocytose en faveur d'une origine dysimmunitaire ou virale.
- **Anomalies cliniques touchant d'autres appareils :** lésions cutanées, pulmonaires, urogénitales, ORL, oculaires pouvant étoffer le tableau clinique d'une affection systémique (néosporose par exemple) ou faire suspecter un foyer infectieux « source » à distance du SNC.
- **Anomalies biologiques systémiques évocatrices d'une infection du SNC, pouvant être cependant non spécifiques :** anémie, leucopénie, thrombopénie, leucocytose, hyperprotéinémie, élévation de la protéine C réactive/SAA etc.… Ces anomalies à elles seules ne permettent pas d'établir un diagnostic d'affection infectieuse du SNC, et encore moins de justifier un recours direct à un antibiotique.

QUEL TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE ?

> Choix de l'antibiothérapie

Il est basé sur :

** la capacité de l'antibiotique à atteindre la CMI (concentration minimale inhibitrice) pour la bactérie ciblée dans le SNC. Cela va dépendre de (Green 2012) :*

- sa capacité à franchir la barrière hémato-méningée (découlant de ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques), cf. tableau ci-dessous ;
- sa capacité à rester dans le SNC, influencée par ses interactions avec certaines protéines de transport (comme la glycoprotéine P), ou bien sa liposolubilité (des antibiotiques lipophiles diffuseront bien mieux dans le tissu nerveux, riche en lipides).

** l'identification de l'agent infectieux impliqué (éléments directs ou indirects) et l'antibiogramme.*

Vincent Mayousse (GEN)

> *Capacité des antibiotiques à franchir la barrière hémato-méningée (D'après Green 2012).*

PÉNÉTRATION DANS LE SNC / TYPE D'ANTIBIOTIQUE	SATISFAISANTE/BONNE ([LCS]/[SÉRUM]>35%)	INTERMÉDIAIRE (12%<LCS]/[SÉRUM]<35%)	MAUVAISE (LCS]/[SÉRUM]<12%)
BACTÉRICIDE	Triméthoprime – Sulfamide (AMEG D) Métronidazole (AMEG D) Fluoroquinolones*** (AMEG B) (marbofloxacine, enrofloxacine)	Clindamycine** (AMEG C) Aminoglycosides (AMEG C) (gentamicine)** Céphalosporines de troisième/quatrième génération*** (Cefovecine, ceftiofur, cefquinome) AMEG B	Pénicillines : Pénicilline G, Amoxicilline (+/-acide clavulanique) Ampicilline Céphalosporine de première génération céfalexine) Clindamycine** Aminoglycosides (gentamicine)**
BACTÉRIOSTATIQUE	Sulfamides (AMEG D) Doxycycline (AMEG D) Florfenicol/ Chloramphenicol (usage limité)	Tétracyclines (AMEG D)	Kétoconazole (antifongique) Erythromycine

***** Variable selon les auteurs***

****** ATTENTION, antibiotiques d'importance dite critique. Réglementation spécifique et contraignante***
https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629

> *Exemples d'application/posologie*

En cas de suspicion d'encéphalite/méningite d'origine bactérienne, et dans l'attente du résultat de l'antibiogramme, une antibiothérapie probabiliste peut être envisagée. Le choix peut se porter par exemple sur une association sulfamide-triméthoprime (AMEG D ; 30 mg/kg/12 heures) en traitement initial ; cette molécule franchissant bien la BHE. La voie orale ou la voie injectable en cas de présentation clinique marquée peut être utilisée. Ce choix d'antibiotique pourra bien sûr être remis en question et adapté en fonction de l'antibiogramme.

Dans la situation (rare) d'une infection du SNC liée à *Ehrlichia canis*, l'usage de la doxycycline (AMEG D) peut être recommandée à la dose de 10mg/kg/j PO pendant 3 à 4 semaines. En cas de nécessité, possibilité d'utiliser l'oxytétracycline (AMEG D) par voie injectable (IV lente, IM ou SC) en utilisant la formulation bovine/équine, selon le principe de la cascade.

La clindamycine (AMEG C) peut être envisagée en première intention en cas de confirmation (ou de suspicion) de néosporose ou de toxoplasmose (7,5 à 15 mg/kg/ 8-12 heures, PO ou SC (pharmacopée humaine, cascade), pendant 4 à 8 semaines). L'association sulfamide-triméthoprime (AMEG D) peut également être envisagée dans ce contexte.

En ce qui concerne *Bartonnella spp.*, il n'existe pas de consensus du fait du peu de cas décrits, l'usage de l'enrofloxacine*** semble se dégager. Pour rappel, il s'agit cependant d'un antibiotique dit « critique », et ne peut donc être administré qu'après la réalisation d'une analyse bactériologique et d'un antibiogramme (https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629).

Dans le cas d'infections à *Clostridium tetani* à l'origine d'une intoxination du système nerveux, le recours au métronidazole en association avec une pénicilline (amoxicilline/acide clavulanique, AMEG C) est généralement admis, en plus d'un nettoyage et d'une désinfection de la plaie (Popoff 2020).

> *Complément aux mesures principales*

Une prise en charge chirurgicale est conseillée lors d'empyème ou d'abcès cérébral facilement accessible, et peut permettre une rémission plus rapide des symptômes. Une étude récente a cependant montré des résultats similaires entre un traitement chirurgical (+ antibiotique) et médical (antibiotiques seuls) dans le cadre d'abcès/empyème intracrâniens chez le chat (Série de 23 cas ; Martin et al., 2018).

Un foyer infectieux primitif doit systématiquement être recherché, en particulier en l'absence de point d'inoculation (morsure) ou de contamination loco-régionale (spondylodiscite, otite moyenne, rhinite,...). Il convient de le traiter de façon adéquate le cas échant (traitement systémique, local...).

Vincent Mayousse (GEN)

À RETENIR

Encéphalite, méningite, méningo-encéphalite ou myélite sont rarement d'origine infectieuse et le plus souvent d'origine dysimmunitaire chez le chien. Elles ne nécessitent donc que rarement un traitement antibiotique mais le plus souvent un traitement immunosuppresseur/immunomodulateur. Chez le chat, les abcès/empyèmes cérébraux d'origine bactérienne sont plus fréquemment rencontrés.

Si un processus infectieux affectant le SNC est malgré tout suspecté (en combinant les éléments épidémiologiques, cliniques, biologiques et radiologiques), des prélèvements spécifiques doivent systématiquement être réalisés, dans le but de mettre en évidence l'agent infectieux responsable : analyse bactériologique et/ou PCR sur LCS ou matériel/prélèvement chirurgical. Ces prélèvements doivent être effectués avant tout traitement antibiotique. La sensibilité de ces examens n'étant pas optimale, ils pourront être couplés à d'autres recherches non spécifiques (sérologie ou PCR sur le sang ou d'autres milieux). Dans le cas d'une situation d'urgence (forte suspicion de processus infectieux, animal se dégradant, pronostic vital en jeu...), une antibiothérapie probabiliste pourra cependant être mise en place en attendant les prélèvements nécessaires, tout en respectant la réglementation relative aux antibiotiques dits « critiques ».

Lors de suspicion/confirmation d'affection bactérienne du SNC, un foyer infectieux primitif extra-nerveux devra également être recherché de façon systématique.

Un foyer infectieux connu et non traité (génito-urinaire, pulmonaire, ORL, vertébral ...) peut être à l'origine d'une infection du SNC par contamination de voisinage ou à distance (emboles septiques). Il convient donc de prévenir le développement de tout foyer infectieux pouvant être une source d'infection pour le SNC, de l'identifier au plus vite, et de le traiter de façon appropriée le cas échéant. Une surveillance accrue doit être portée sur l'animal âgé et l'animal immunodéprimé (cancer, traitement immunosuppresseur), plus à même de développer une infection. En ce qui concerne les infections bactériennes du SNC d'origine vectorielle *(Anaplasma, Ehrlichia, Bartonella)* l'application régulière d'antiparasitaires externes est préconisée, bien qu'elles demeurent rares.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

*** ARTICLES DE SYNTHÈSE/OUVRAGES DE RÉFÉRENCE**

1. COATES JR, JEFFERY ND. Perspectives on meningoencephalomyelitis of unknown origin. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2014 ; 44 : 1157–85.

2. DELAHUNTA A, GLASS E, KENT M. Chapter 4: Cerebrospinal Fluid and Hydrocephalus. In: Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology. Fourth Edition. Elsevier Inc; 2015. 607p.

3. GUNN-MOORE DA, REED N. CNS disease in the cat : current knowledge of infectious causes. J Feline Med Surg. 2011 ; 13 : 824-36.

4. GREEN CE. Chapter 91: Bacterial Infection of the Central Nervous System. In: Infectious Diseases of the Dog and Cat. Fourth Edition. St Louis MO. Elsevier; 2012 p1045-58.

5. HARTMANN K ET COLL. Toxoplasma gondii infection in cats : ABCD guidelines on prevention and management. J Feline Med Surg. 2013 ; 15 :631-7.

6. NAU R ET COLL. Penetration of Drugs through the Blood-Cerebrospinal Fluid/Blood-Brain Barrier for Treatment of Central Nervous System Infections. Clinical microbiology reviews. 2010 : 858–83.

7. NGHIEM P ET SCHATZBERG SJ. Conventional and molecular diagnostic testing for the acute neurologic patient. J Vet Emerg Crit Care. 2010 ; 20 : 46–61.

8. NJAA BL. Emerging viral encephalitides in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2008 ; 38 : 863-78.

9. PLUMB DC. Plumb's Veterinary Drug Handbook. Ninth Edition. John Wiley & Sons; 2018.

10. POPOFF, M. R. Tetanus in animals. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 32, 184–191 (2020).

11. REICHEL MP ET COLL. Neosporosis and hammondiosis in dogs. J Small AnimPract. 2007 ; 48 : 308–12.

*** Séries de cas (Niveau C)**

1. ADAMANTOS S, BOAG A. Thirteen cases of tetanus in dogs. Vet Rec. 2007 ; 161 :298-302.

2. ALVES L. et coll. Segmental Meningomyelitis in 2 Cats Caused by *Toxoplasma gondii*. J Vet Intern Med. 2011 ; 25 : 148–52.

3. BABA K et coll. Ehrlichia canis Infection in Two Dogs that Emigrated from Endemic Areas. J Vet Med. Sci. 2012 ; 74 : 775–8.

4. BANDT C et coll. Retrospective study of tetanus in 20 dogs : 1988-2004. J Am Anim Hosp Assoc.2008 ; 44 : 205-9.

5. BEATTY J and BARRS V. Acute toxoplasmosis in two cats on cyclosporin therapy. Aust Vet J. 2003 ; 81 : 339.

6. BURKITT JM et coll. Risk factors associated with outcome in dogs with tetanus : 38 cases (1987-2005). J Am Vet Med Assoc. 2007 ; 230 : 76-83.

7. CIZINAUSKAS S et coll. Streptococcal meningo encephalomyelitis in 3 dogs. J Vet Intern Med. 2001 ; 15: 157-161.

8. COSTANZO C et coll. Brain abscess in seven cats due to a bite wound : MRI findings, surgical management and outcome. J Feline Med Surg. 2011 ; 13 : 672-80.

9. CROSS JR et coll. Bartonella-Associated Meningo radiculo neuritis and Dermatitis or Panniculitis in 3 Dogs. J Vet Intern Med. 2008 ; 22 : 674–8.

10. DENNIS MM et coll. Bacterial meningoencephalitis and ventriculitis due to migrating plant foreign bodies in three dogs. Vet Pathol. 2005 ; 42 : 840-4.

11. DUBEY JP et coll. Clinical Sarcocystis neurona, Sarcocystis canis, Toxoplasma gondii, and Neospora caninum infections in dogs. Vet Parasitol. 2006 ; 137 : 36–49.

12. FORWARD AK et coll. Retrospective evaluation of the clinical presentation, magnetic resonance imaging findings, and outcome of dogs diagnosed with intracranial empyema (2008-2015): 9 cases. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 2019 Jul; 29(4): 431–8.

13. GAROSI L et coll. Necrotizing cerebellitis and cerebellar atrophy caused by Neospora caninum infection : magnetic resonance imaging and clinicopathologic findings in seven dogs. J Vet Intern Med. 2010 ; 24 : 571-8.

14. KLOPP LS et coll.Magnetic resonance imaging features of brain stem abscessation in two cats. Vet Radiol Ultrasound. 2000 ; 41 : 300-7.

15. KRETZSCHMAR K et coll. CT studies of brain abscesses in cats. Neuroradiology. 1981 ; 22 :93-8.

16. LAST RD et coll. A case of fatal systemic toxoplasmosis in a cat being treated with cyclosporin A for feline atopy. Vet Dermatol. 2004 ; 15 : 194–8.

17. MARTIN S et coll. Comparison of medical and/or surgical management of 23 cats with intracranial empyema or abscessation. J Feline Med Surg. 2018 Aug 14; 42: 1-9.

18. PARZEFALL B et coll. Magnetic resonance imaging characteristics in four dogs with central nervous system neosporosis. Vet Radiol Ultrasound. 2014 ; 55 : 539–46.

19. RADAELLI ST, Platt SR. Bacterial meningo encephalo myelitis in dogs : a retrospective study of 23 cases (1990-1999).J Vet Intern Med. 2002 ; 16 : 159-63.

20. RAND JS et coll.Clinical, cerebrospinal fluid, and histological data from twenty-seven cats with primary inflammatory disease of the central nervous system. Can Vet J. 1994 ; 35 : 103-10.

21. SAVIDGE C et coll. Anaplasma phagocytophilum infection of domestic cats : 16 cases from the northeastern USA. J Feline Med Surg. 2016 ; 18 : 85-91.

22. URIARTE A et coll. Botulism in 2 urban dogs. Can Vet J. 2010 ; 51 : 1139-42.

23. WILLIAMS JH et coll. Review of idiopathic eosinophilic meningitis in dogs and cats, with a detailed description of two recent cases in dogs.J S Afr Vet Assoc. 2008 ; 79 : 194-204.

*** Cas clinique isolé (niveau C)**

1. AROCH Iet coll. Neospora caninum and Ehrlichia canis co-infection in a dog with meningoencephalitis. Vet Clin Pathol. 2018 Feb 6; 47(2): 289–93.

2. BEAUCHAMP DJ et coll. Mycoplasmafelis-associated meningo encephalo myelitis in a cat. J Feline Med Surg. 2011 ; 13 : 139-43.

3. BRUCHIM Y et coll. Toxicological, bacteriological and serological diagnosis of botulism in a dog. Vet Rec. 2006 ; 158 : 768-9.

4. COOLEY AJ et coll. Sarcocystis neurona encephalitis in a dog. Vet Pathol. 2007 ; 44 : 956-61.

5. DUBEY JP et coll. Sarcocystis neurona schizonts-associated encephalitis, chorioretinitis, and myositis in a two-month-old dog simulating toxoplasmosis, and presence of mature sarcocysts in muscles. Vet Parasitol. 2014 ; 202 : 194-200.

6. E- ESPINO L ET COLL. Meningoencephalitis associated with Staphylococcus warneri in a dog.J Small Anim Pract. 2006 ; 47 : 598-602.

7. FALZONE C ET COLL. Toxoplasma gondiibrain granuloma in a cat : diagnosis using cytology from an intraoperative sample and sequential magnetic resonance imaging. J Small AnimPract. 2008 ; 49 : 95-9.

8. GAITERO L ET COLL. Detection of Neospora caninum Tachyzoites in Canine Cerebrospinal Fluid. J Vet Intern Med. 2006 ; 20 : 410–4.

9. GALGUT BI ET COLL. Detection of Neospora caninum tachyzoites in cerebrospinal fluid of a dog following prednisone and cyclosporine therapy. Vet Clin Pathol. 2010 ; 39 : 386-90.

10. GERHOLD R ET COLL. Acute onset of encephalomyelitis with atypical lesions associated with dual infection of Sarcocystis neurona and Toxoplasma gondii in a dog. Vet Parasitol. 2014 ; 205 : 697-701.

11. ILHA MR ET COLL. Meningoencephalitis caused by Mycoplasma edwardii in a dog. J Vet Diagn Invest. 2010 ; 22: 805-8.

12. IRWIN PJ, PARRY BW. Streptococcal meningoencephalitis in a dog. J Am Anim Hosp Assoc. 1999 ; 35 : 417-22.

13. KAEWMONGKOL G ET COLL. First Detection of Ehrlichia canis in Cerebrospinal Fluid From a Nonthrombo cytopenic Dog with Meningoencephalitis By Broad-Range PCR. J Vet Intern Med. 2016 ; 30 : 255–9.

14. LUKACS ET COLL. Ehrlichia canis infection in the cerebrospinal fluid of a dog characterized by morulae within monocytes and neutrophils. Vet Clin Pathol. 2020 Sep; 49(3): 470–5.

15. MAGANA A ET COLL..Systemic neosporosis in a dog treated for immune-mediated thrombo cytopenia and hemolytic anemia. Vet Clin Pathol. 2015 ; 44 : 592–6.

16. MARETZKI CH ET COLL. Granulocytic ehrlichiosis and meningitis in a dog. J Am Vet Med Assoc.1994 ; 205 : 1554-6.

17. MELLOR PJ ET COLL. Alpha1-Proteinase Inhibitor Deficiency and Bartonella Infection in Association with Panniculitis, Polyarthritis, and Meningitis in a Dog. J Vet Intern Med.2006 ; 20 : 1023–8.

18. MESSER JS ET COLL. A case of canine streptococcal meningoencephalitis diagnosed using universal bacterial polymerase chain reaction assay. J Am Anim Hosp Assoc. 2008 ; 44 : 205-9.

19. PARZEFALL B ET COLL. Magnetic resonance imaging characteristics in four dogs with central nervous system neosporosis. Vet Radiol Ultrasound. 2014 ; 55 : 539-46.

20. PFOHL JC, DEWEY CW. Intracranial Toxoplasma gondii granuloma in a cat. J Feline Med Surg. 2005 ; 7 : 369-74.

21. SAEILERD G ET COLL. Low-field magnetic resonance imaging of a pyocephalus and a suspected brain abscess in a german shepherd dog. Vet Radiol Ultrasound. 2001 ; 42 : 417-22.

22. SPANGLER EA, DEWEY CW. Meningoencephalitis secondary to bacterial otitis media/interna in a dog. J Am Anim Hosp Assoc. 2000 ; 36 : 239-43.

23. SONG RB ET COLL. Long-term survival in a dog with meningoencephalitis and epidural abscessation due to Actinomyces species. J Vet Diagn Invest. 2015 ; 27 : 552-7.

24. WOUTERS EG ET COLL. Surgical treatment of a cerebral brain abscess in a cat. Vet Comp Orthop Traumatol. 2011 ; 24 : 72-5.

*** Études cliniques, expérimentales ou méta-analyses (Niveau B)**

1. BARTNER LR ET COLL. Testing for Bartonellassp. DNA in cerebrospinal fluid of dogs with inflammatory central nervous system disease. J Vet Intern Med. 2018 ; 32(6): 1983–8.

2. BARBER RM ET COLL.Evaluation of brain tissue or cerebrospinal fluid with broadly reactive polymerase chain reaction for Ehrlichia, Anaplasma, spotted fever group Rickettsia, Bartonella, and Borrelia species in canine neurological diseases (109 cases). J Vet Intern Med.2010 ; 24 : 372-8.

3. CARDINOT CB ET COLL. Detection of ehrlichia canis, babesia vogeliand toxoplasma gondii and dna in the brain of dogs naturally infected with leishmania infantum. J Parasitol. 2016 ; 102 : 275-9.

4. COELHO AM ET COLL. Serological prevalence of toxoplasmosis and neosporosis in dogs diagnosed with suspected meningoencephalitis in the UK. J Small Anim Pract. 2018 Oct 29; 60(1): 44–50.

5. CHANG YF ET COLL. Experimental induction of chronic borreliosis in adult dogs exposed to Borrelia burgdorferi-infected ticks and treated with dexamethasone. Am J Vet Res. 2001 ; 62 : 1104-12.

6. DALY P ET COLL. Greyhound meningoencephalitis : PCR-based detection methods highlight an absence of the most likely primary inducing agents. Vet Microbiol. 2006 ; 118 : 189-200.

7. GRANGER N ET COLL. Clinical findings and treatment of non-infectious meningoencephalomyelitis in dogs : a systematic review of 457 published cases from 1962 to 2008. Vet J. 2010 ; 184 : 290-7.

8. JÄDERLUND KH ET COLL. Cerebrospinal fluid PCR and antibody concentrations against Anaplasmaphagocytophilum and Borrelia burgdorferi sensulato in dogs with neurological signs. J Vet Intern Med. 2009 May; 23(3): 669–72.

9. JAE-IK HAN ET COLL. A multiplex quantitative real-time polymerase chain reaction panel for detecting neurologic pathogens in dogs with meningoencephalitis. J Vet Sci. 2015 ; 16 : 341-7.

10. KRIMER PM ET COLL. Molecular and pathological investigations of the central nervous system in Borrelia burgdorferi-infected dogs. J Vet Diagn Invest.2011 ; 23 : 757-63.

11. KÜNZEL F ET COLL. Meningoencephalitis in cats in Austria : a study of infectious causes, including Encephalitozoon cuniculi. J Feline Med Surg. 2015 ; Dec 10. pii : 1098612X15621352.

12. LEIBOVITZ K ET COLL. Bartonellaspecies anti- bodies and DNA in cerebral spinal fluid of cats with central nervous system disease. J Feline Med Surg. 2008 ; 10 : 332–7.

13. SCHATZBERG SJ ET COLL. Use of a multiplex polymerase chain reaction assay in the antemortem diagnosis of toxoplasmosis and neosporosis in the central nervous system of cats and dogs. Am J Vet Res. 2003 ; 64 : 1507-13.

14. TIPOLD A. Diagnosis of inflammatory and infectious diseases of the central nervous system in dogs: a retrospective study. J Vet Intern Med. 1995 Sep; 9(5): 304–14.

15. WALLENFANG T ET COLL. Evolution of brain abscess in cats formation of capsule and resolution of brain edema. Neurosurg Rev. 1980 ; 3 : 101-11.

RETOUR AU SOMMAIRE

Vincent Mayousse (GEN)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

SPONDYLODISCITES CHEZ LE CHIEN & LE CHAT

RÉSULTAT ATTENDU

1. Connaître les principales modalités de diagnostic d'une spondylodiscite ;

2. Savoir quand prescrire ou non une antibiothérapie lors de spondylodiscite ;

3. Optimiser le recours aux antibiotiques par voie générale lors de diagnostic de spondylodiscite en favorisant les bonnes pratiques :

   - recherche du foyer infectieux primaire, identification bactérienne et antibiogramme avant toute antibiothérapie systémique ;
   - recherche d'un foyer infectieux à distance, constituant une source potentielle (sphère urogénitale notamment) ;
   - drainage et nettoyage du site infectieux en particulier lors d'abcès ou d'empyème intracanalaire ;
   - Connaître les facteurs de risque de développement d'une spondylodiscite afin de mettre en place les mesures préventives adéquates.

SITUATION ACTUELLE

> Contexte

Une spondylite se définit comme une infection limitée à la vertèbre. Une discite est une infection du disque intervertébral. Une spondylodiscite (ou discospondylite) correspond à une infection primaire des plateaux vertébraux avec une extension secondaire au disque intervertébral adjacent. En médecine vétérinaire, on ne distingue pas discite et spondylodiscite. Le terme de physite vertébrale est parfois employé pour désigner une infection de la vertèbre épargnant les plateaux vertébraux (Thomas 2000).

L'agent infectieux peut être d'origine iatrogène/externe : inoculation directe suite à une injection (MacFarlane et al., 2011), une chirurgie du rachis (Canal et al., 2016), à la pénétration d'un corps étranger (épillet notamment, après inhalation, Sutton et al., 2010) ou d'une morsure (surtout chez le chat). Il peut aussi être d'origine endogène : contamination par voie hématogène des plateaux vertébraux (très vascularisés) suite à l'existence d'un foyer infectieux primaire à distance (souvent uro-génital). Dans ce second cas, une bactériémie transitoire dissémine l'agent infectieux jusqu'aux plateaux vertébraux/disque intervertébral (Dewey & da Costa 2016).

Les chiens mâles ont deux fois plus de risques de développer une spondylodiscite que les femelles. Certaines études ont montré une prédisposition pour certaines races canines (Dogue allemand, Retriever du Labrador, Boxer), ainsi qu'une prédominance pour l'animal âgé (Burkert et al., 2005). Toutefois, une étude récente a décrit plusieurs cas de spondylodiscite chez des jeunes chiens (moins de 6 mois), avec des caractéristiques radiologiques particulières (Kirberger 2016). Les spondylodiscites affectent préférentiellement la jonction lombosacrée et la région thoracolombaire, tandis que la région cervicale est moins fréquemment concernée. Le site infecté peut être unique (dans ce cas l'espace L7-S1 est le plus fréquemment touché), plus rarement multiple (Burket et al. 2005).

Une infection intercurrente peut être retrouvée dans certains cas : infection génitale/urinaire, cutanée, auriculaire, respiratoire... Des antécédents de morsure ou de traumatisme, des traitements immunosuppresseurs ou des cancers peuvent également être associés à une spondylodiscite (Thomas 2000; Burkert et al., 2005). Cependant, le foyer infectieux primaire n'est pas systématiquement retrouvé. Enfin, une spondylodiscite survient rarement suite à une intervention chirurgicale du rachis (2.2% des cas), avec une surreprésentation de Bergers allemands traités pour une hernie discale protrusive (Fennen et al., 2012 ; Canal et al. 2016).

Vincent Mayousse (GEN)

La présentation clinique est le plus souvent dominée par une douleur rachidienne, pouvant se traduire par une démarche raide, une boiterie, des plaintes spontanées lors des mouvements, ou encore une posture en cyphose. Des signes systémiques, comme une perte de poids et de la fièvre sont présents seulement dans 30% des cas (Thomas 2000). L'absence de fièvre ne doit donc en aucun cas éliminer d'emblée une spondylodiscite. Des déficits nerveux (ataxie, parésie, paralysie, syndrome de la queue de cheval...) sont présents dans près de la moitié des cas (Burkert et al., 2005). Ces troubles neurologiques peuvent être secondaires à des lésions intracanalaires (plutôt tissulaires, comme un empyème) d'origine inflammatoire/infectieuse, à une instabilité vertébrale, ou à une extrusion discale associée (Dewey & da Costa, 2016). Les signes cliniques s'installent la plupart du temps de façon chronique, bien qu'une dégradation aigüe puisse être parfois observée (Thomas 2000).

Bien que plus anecdotique, la spondylodiscite est également décrite chez le chat, pour un âge moyen de 9 ans. Dans la moitié des cas, l'espace L7-S1 est concerné (Gomes et al., 2019). Des germes comme *E. Coli ou Streptococcus canis* ont été identifiés (Malik et al., 1990 ; Watson et al., 1993 ; Aroch et al., 1999 ; Hill et al., 2015).

> *Pratiques actuelles de traitement*

Un traitement antibiotique au long cours est généralement prescrit. Les durées de traitement varient en effet de 8 à 60 semaines ; la durée moyenne étant de 53 semaines d'après une étude rétrospective portant sur plus de 500 cas (Burkert 2005, Harris 2013). En l'absence d'étude dédiée ou de consensus, la durée précise et le choix de la molécule antibiotique sont dépendants des pratiques habituelles du vétérinaire, et peuvent ainsi varier considérablement. Les traitements locaux (discectomie percutanée, application d'antibiotique localement) restent encore sous-utilisés dans la pratique courante, bien que leur intérêt ait été mis en évidence : rapidité de récupération et diminution de la durée du traitement antibiotique systémique (Kinzel et al., 2005; Renwick et al., 2010). En outre, la recherche locale de l'agent infectieux, ainsi que celle d'un foyer infectieux primitif/à distance ne sont pas encore systématiquement réalisées.

> *Pathogènes en cause*

L'agent pathogène en cause est retrouvé dans environ 50 % des cas seulement (Burkert et al., 2005). Cela signifie donc que dans près de la moitié des cas de spondylodiscite, le germe n'est pas identifié en dépit d'une recherche approfondie. L'agent bactérien peut être isolé indirectement à partir de prélèvement urinaire/prostatique ou sanguin/hémoculture (le plus souvent). Il peut également être recherché directement sur une aspiration/ponction du (des) disque(s) intervertébral(aux) concerné(s), sur un prélèvement de liquide cérébro-spinal ou bien sur un empyème ou un prélèvement intracanalaire lors de drainage chirurgical.

Les agents pathogènes en cause chez le chien, rapportés par ordre de fréquence, sont (Thomas 2000 ; Burkert et al., 2005 ; Green 2012) :

- *Staphylococcus spp.*
- *Brucella spp.*
- *Streptococcus spp.*
- *Escherichia Coli*
- *Klebsiella spp.*
- *Pseudomonas spp.*
- *Actinomyces spp.*
- *Nocardia spp.*

Des cas isolés de spondylodiscite secondaire à une infection par *Salmonella spp. ou Bordetella spp.* ont été décrits chez le chien (Adamo et al., 2001; Cherubini et al., 2004; Plessas et al., 2013). Enfin, quelques cas de spondylodiscite d'origine fongique ont été décrits chez le chien (Berry et al., 1996 ; Rizzo et al., 2014) y compris en France (Hugnet et al., 2009).

Les agents pathogènes en cause chez le chat sont les suivants (Green 2012) :

- *Streptococcus canis*
- *Actinomyces spp.*
- *E. coli*

À NOTER

Dans près de 10% des cas chez le chien, plusieurs germes sont identifiés (Burkert et al., 2005).

Vincent Mayousse (GEN)

> *Résistances connues et considérations pharmacocinétiques*

Les problèmes de résistance bactérienne sont peu documentés dans les spondylodiscites. On peut rencontrer les résistances habituelles des staphylocoques coagulase positifs (20 % de résistance aux céphalosporines). Trois cas de spondylodiscite consécutifs à un germe multirésistant (staphylocoque résistant à la méticilline) ont été décrits chez des chiens (Schwartz et al., 2009 ; Foster et al., 2014). On peut néanmoins supposer rencontrer les mêmes résistances bactériennes que celles décrites dans les infections génito-urinaires du chien, puisque ce foyer infectieux constitue une source fréquente de spondylodiscite canine. Des staphylocoques produisant des ß-lactamases rendent l'utilisation des pénicillines inefficace, à l'exception de l'association amoxicilline/acide clavulanique (AMEG C) (Green 2012).

Enfin, *Brucella canis** est un germe réputé sensible uniquement à la streptomycine/gentamicine (AMEG** C), rifampicine (AMEG A), enrofloxacine*** (AMEG B), aux tétracyclines (AMEG D) et sulfonamides (AMEG D), et présente une résistance naturelle aux macrolides (AMEG C). Des souches multirésistantes de *Brucella canis* ont été décrites. A ce jour, *Brucella canis* reste impossible à éradiquer et l'animal infecté, même s'il peut guérir des signes cliniques présentés, reste porteur (et possiblement infectant) tout au long de sa vie (Kerwin et al., 1992; Reynes et al., 2012; Wanke et al., 2004; Wanke et al., 2006).

Par ailleurs, la diffusion de l'antibiotique dans le disque intervertébral peut s'avérer difficile du fait de sa faible vascularisation (noyau pulpeux avasculaire, anneau fibreux très peu vascularisé), en particulier sur un disque dégénératif fréquemment observé chez l'individu âgé (Fournier et al., 2020). Le traitement antibiotique systémique permet ainsi de contrôler la dissémination des pathogènes, tandis que le foyer infectieux discal persistera jusqu'à destruction complète du disque ou mise en place d'une néovascularisation efficace. Ceci peut ainsi expliquer la très longue durée des traitements antibiotiques instaurés dans le cadre d'une spondylodiscite.

**Il est rappelé que* Brucella canis *est un agent zoonotique, et doit être recherché systématiquement en cas de suspicion de spondylodiscite. Des cas de contamination humaine à partir de chiens infectés ont été décrits (Lucero et al., 2010). Le détenteur de l'animal doit être informé du risque, et des mesures sanitaires appropriées instaurées en cas de confirmation de brucellose.*

*****Catégorisation AMEG :** https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

******Antibiotique d'importance critique :** réglementation spécifique et contraignante https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Un traitement antibiotique systémique de longue durée est toujours nécessaire lors de diagnostic avéré de spondylodiscite. En revanche, des lésions de spondylose vertébrale observées lors de radiographies du rachis ne doivent pas conduire abusivement au diagnostic de spondylodiscite.

La mise en place d'un traitement antibiotique nécessite donc :

- L'identification de lésions radiologiques évocatrices d'un foyer infectieux vertébral et/ou discal. Le recours aux nouvelles techniques d'imagerie est particulièrement pertinent à ces fins. L'examen tomodensitométrique (« *scanner* »), l'IRM (*gold standard* du diagnostic de spondylodiscite en médecine humaine), mais aussi la scintigraphie (excellente sensibilité) permettent d'objectiver l'existence d'un processus inflammatoire/infectieux actif (Thomas 2000 ; De Stefani et al., 2008 ; Carrera et al., 2011 ; Harris et al., 2013). Chez le chat, une étude récente a montré des lésions radiologiques IRM similaires à celles du chien (Gomes et al., 2019). La radiographie manque souvent de sensibilité en début d'évolution de la maladie (2-4 premières semaines), les lésions étant relativement subtiles (Thomas 2000).

Vincent Mayousse (GEN)

- L'identification préalable de l'agent infectieux responsable (*i.e. in situ*) ainsi que sa source potentielle (*i.e.* foyer infectieux primitif). Les techniques permettant d'identifier ces agents infectieux sont décrites dans le paragraphe ci-après. Il convient de rechercher également des agents infectieux non bactériens (fongiques en particulier, même si cela reste assez rare en France). Ces derniers ne justifieraient pas le recours à un traitement antibiotique.

Enfin, il est important de prendre toutes les précautions nécessaires et de respecter les bonnes pratiques d'usage des antibiotiques lors d'un diagnostic de brucellose. En effet, étant donné la difficulté de son éradication et de son statut de zoonose, il convient d'éviter à tout prix de sélectionner des germes multirésistants pouvant être transmis à l'Homme.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

Comme pour toute recherche d'agent bactérien, elle doit être idéalement conduite avant tout traitement antibiotique, lequel risquerait d'entraîner une culture bactérienne négative (c'est particulièrement le cas pour *Brucella canis* dont la culture ne s'avère pas toujours aisée). Par ailleurs, la mise en évidence d'un agent bactérien après plusieurs essais de traitement antibiotique « à l'aveugle » peut s'avérer difficile.

Agent bactérien « local »

- Cytoponctions du ou des disques infectés pouvant être réalisées sous contrôle échographique (Klein 2005), fluoroscopique (Kinzel et al., 2005) ou tomodensitométrique (Thomas 2000) et ainsi permettre d'isoler le germe en cause. La sensibilité de cette technique est cependant variable (entre 30 et 90 %), et n'est pas toujours diagnostique (Blaine et al., 2005; Kinzel et al., 2014). Il est en effet possible que la technique de prélèvement influe sur la positivité des résultats.
- Prélèvement direct du disque/empyème *in situ* en cas d'exploration intracanalaire. Malheureusement, l'isolement de l'agent bactérien causal n'est pas toujours possible, entre 40 et 75 % des chiens en fonction des études (Thomas 2000, Burkert et al., 2005, De Stefani et al., 2008).
- Prélèvement de LCS, en particulier chez les animaux présentant des déficits nerveux marqués, et sur lesquels un empyème est suspecté à l'imagerie en coupe (Lavely et al., 2006 ; Dewey & da Costa, 2016).
- Cas particulier de la Brucellose : *Brucella canis* étant particulièrement difficile à cultiver (faux négatifs fréquents), et très sensible à tout traitement antibiotique préalable, une PCR sur des prélèvements de matériel infecté est conseillée (à défaut sur le sang si pas de matériel infecté disponible). Il est également recommandé d'associer cette PCR à une recherche sérologique (Wanke et al., 2004; Corrente et al., 2010).
- Pour rappel, il est également recommandé de rechercher des champignons endémiques, même si les spondylodiscites d'origine fongique sont rares (antibiothérapie non indiquée le cas échéant).

Agent bactérien « source »

Une recherche de foyer infectieux primaire est indispensable. Elle peut être réalisée à la suite ou en complément des examens d'imagerie suivants : radiographie, échographie ou tomodensitométrie abdominale (en particulier urogénitale) et thoracique, échocardiographie (mise en évidence d'une endocardite). Les prélèvements pouvant être effectués sont les suivants (Thomas 2000, Green 2012) :

- examen cytobactériologique des urines (ECBU), positif dans 25 à 50 % des cas ;
- cytoponctions prostatiques écho-guidées en cas de lésions clairement identifiées (prostatite, abcès prostatiques) ;
- Hémoculture, positive dans 45 à 75 % des cas ;
- Lavage bronchoalvéolaire (LBA) ;
- Ponctions articulaires.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> Traitement antibiotique systémique

La spondylodiscite est une affection qui nécessite une antibiothérapie longue (moyenne de 53 semaines pour rappel). C'est dire toute l'importance que revêt l'isolement préalable du/des germes responsables, associé à l'antibiogramme, afin d'être sûr d'administrer la molécule la mieux adaptée.

Vincent Mayousse (GEN)

Idéalement, l'antibiothérapie doit être instaurée après isolement (si possible) de l'agent bactérien responsable. Toutefois, un traitement antibiotique systémique probabiliste peut être mis en place en attente des résultats bactériologiques, en particulier dans un contexte d'urgence (douleur extrême, déficits nerveux marqués...). En général, un antibiotique large spectre (ayant une activité sur les Streptocoques, Staphylocoques et *E. coli*), résistant aux ß-lactamases comme une céphalosporine de première génération (céfalexine, AMEG C, 30mg/kg/8-12h) ou de l'amoxicilline/acide clavulanique, AMEG C, 25mg/kg/8h) peuvent être utilisées dans ce contexte (Green 2012). La doxycycline (AMEG D) à la dose de 15mg/kg/24h peut également être utilisée (Thomas 2000). Sur les animaux présentant des déficits nerveux graves, il est parfois préférable d'initier le traitement par voie intraveineuse (utilisation d'une spécialité humaine dans ce cas, selon le principe de la cascade) sur 5 à 7 jours (Dewey & da Costa, 2016).

Le traitement est généralement maintenu jusqu'à disparition du foyer infectieux (minimum 8 à 12 semaines de traitement, bien souvent plusieurs mois), laquelle est objectivée par un examen d'imagerie de contrôle (idéalement IRM, à défaut tomodensitométrie ou radiographie). L'arrêt prématuré du traitement peut entraîner un relargage de bactéries à partir d'éléments résiduels restés piégés *in situ*, et donc une récidive. L'antibiotique doit être également choisi en fonction de sa capacité à diffuser dans le foyer source (génito-urinaire en particulier). L'antibiothérapie sera toujours ajustée en fonction des résultats de la culture bactériologique et de l'antibiogramme (d'autant plus pour les antibiotiques dits « critiques »).

Dans le cas particulier de la brucellose, une association tétracycline (ex. doxycycline 15 mg/kg/12h) et aminoglycoside (ex. gentamicine 5-6 mg/kg/j, AMEG C) est généralement admise (Thomas 2000, Green 2012, Plumb 2018). Il est préconisé de suivre les paramètres hépatiques (PAL, ALT, GGT, bilirubine totale) (doxycycline), et rénaux (gentamicine) de façon régulière. Concernant la gentamicine orale, il faut recourir à des spécialités orales, selon le principe de la cascade (existe uniquement en injectable, en collyre ou en topique en spécialité vétérinaire).
L'enrofloxacine** (10-20mg/kg/j *i.e.* 2 à 4 fois la posologie recommandée habituellement dans le RCP), antibiotique d'importance critique(AMEG B) a également démontré son efficacité dans le traitement de *Brucella canis,* du fait de ses bonnes capacités de diffusion dans le disque intervertébral (Wankeet al., 2006).

***Antibiotique d'importance critique : réglementation spécifique et contraignante :** https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

> Traitement antibiotique local

Un traitement antibiotique local, à base d'éponge ou de billes de collagène imprégnées d'un aminoglycoside (gentamicine), et appliqué en *peropératoire* dans l'espace intervertébral, a été récemment proposé (Renwick et al., 2010). Ce traitement semble prometteur afin d'améliorer la vitesse de résorption du foyer infectieux local. Il pourrait en outre permettre de diminuer la durée de l'antibiothérapie systémique.

> Complément aux mesures principales

L'animal atteint de spondylodiscite doit être placé au repos complet jusqu'à récupération pour éviter d'entretenir l'inflammation, ainsi que des fractures spontanées sur des vertèbres fragilisées par l'infection.

Une prise en charge chirurgicale (nettoyage, drainage, décompression) est indispensable lors de l'identification ou de suspicion d'un empyème suite aux examens d'imagerie, en particulier en cas de déficits nerveux importants (Dewey & da Costa, 2016). Une stabilisation vertébrale est envisagée si la destruction du disque intervertébral et des plateaux intervertébraux engendre une instabilité vertébrale (évaluée par l'imagerie), laquelle entretient l'inflammation et l'infection. Cette stabilisation peut se faire par la pose de vis solidarisées par un ciment chirurgical (pouvant être imprégné de gentamicine en poudre). Il a par ailleurs été démontré récemment que la présence d'implants métalliques ne favorisait pas la rémanence ou la récurrence de l'infection, sur un modèle expérimental canin de spondylodiscite (Chen et al., 2014). Enfin il est recommandé de stériliser les chiens mâles atteints de spondylodiscite, ce qui réduit le risque de pathologie prostatique pouvant entretenir une spondylodiscite (Thomas 2000).

Vincent Mayousse (GEN)

À RETENIR

Une spondylodiscite canine ou féline est une infection du disque intervertébral/plateaux vertébraux, le plus souvent liée à des bactéries (*Staphylococcus spp.* en particulier). Elle nécessite toujours un traitement antibiotique, contrairement aux atteintes fongiques ou aux lésions de spondylose (très fréquentes dans l'espèce canine). Le recours à un examen d'imagerie de qualité est indispensable pour établir un diagnostic de certitude : examen tomodensitométrique ou IRM, la radiographie pouvant manquer de sensibilité notamment en début d'évolution de la maladie.

Des prélèvements doivent systématiquement être réalisés avant tout traitement antibiotique dans le but de d'identifier la bactérie en cause. Cela peut nécessiter des prélèvements locaux/peropératoires, mais aussi « à distance » (ECBU, cytoponctions prostatiques...). L'agent responsable est identifié dans 50 % des cas environ. La brucellose doit être recherchée, en raison de son pouvoir zoonotique (sérologie ou PCR sur sang *a minima*).
L'utilisation de céfalexine (AMEG C) et/ou d'amoxicilline/acide clavulanique (AMEG C) est généralement recommandée en traitement initial.
Des soins locaux chirurgicaux (drainage actif, antibiothérapie locale-gentamicine, stabilisation vertébrale si nécessaire) peuvent dans certains cas optimiser la prise en charge (rapidité de la réponse clinique et diminution de la durée de l'antibiothérapie).

Une spondylodiscite pouvant être une complication d'un foyer infectieux non diagnostiqué ou traité de manière inadéquate, sa prévention passe par le dépistage et le traitement des infections sources potentielles (urogénitales en particulier, *cf.* fiches de médecine interne). Une surveillance accrue doit être portée sur l'animal âgé et l'animal immunodéprimé (cancer, traitement immunosuppresseur).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

*** ARTICLES DE SYNTHÈSE**

1. DEWEY C & DA COSTA. Chapter 14 : Disorders of the Cauda Equina. In: A Practical Guide to Canine & Feline Neurology. Third Edition. Wiley Blackwell; 2016. P415.
2. FOURNIER DE ET COLL. Vascularization of the human intervertebral disc: A scoping review. JOR Spine. 2020 Sep 15;3(4):e1123.
3. GREEN CE. Chapter 85: Musculoskeletal Infections. In: Infectious Diseases of the Dog and Cat. Fourth Edition. St Louis MO. Elsevier; 2012 p899-902.
4. HOLST BET COLL. The first case of *Brucella canis* in Sweden : background, case report and recommendations from a northern European perspective. Acta Vet Scand.2012 ; 54:18.
5. PLUMB DC. Plumb's Veterinary Drug Handbook. Ninth Edition. John Wiley & Sons; 2018.
6. RUOFF CM, KERWIN SC, TAYLOR AR. Diagnostic Imaging of Discospondylitis. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2018 Jan;48(1):85–94.
7. THOMAS WB. Diskospondylitis and Other Vertebral Infections. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2000 Jan 1; 30(1):169–82.
8. TIPOLD A, STEIN VM. Inflammatory diseases of the spine in small animals. Vet Clin North Am Small AnimPract. 2010; 40 : 871-9.
9. WANKE MM. Canine brucellosis. Anim Reprod Sci. 2004 ; 82-3 : 195-207.

*** Séries de cas (Niveau C)**

1. AUGER J, ET COLL. Surgical treatment of lumbosacral instability caused by discospondylitis in four dogs. Vet Surg. 2000; 29: 70-80.

2. ADAMO PF, CHERUBINI GB. Discospondylitis associated with three unreported bacteria in the dog. J Small Anim Pract. 2001; 42: 352-5.

3. BURKERT BLAINE A., ET COLL. Signalment and clinical features of diskospondylitis in dogs: 513 cases (1980–2001). J Am Vet Med Assoc. 2005; 2: 227.

4. BERRY WL, LEISEWITZ AL. Multifocal Aspergillus terreus discospondylitis in two German shepherd dogs. J S Afr Vet Assoc. 1996; 67 : 222-8.

5. CANAL S ET COLL. Risk factors for diskospondylitis in dogs after spinal decompression surgery for intervertebral disk herniation. Journal of the American Veterinary Medical Association. 2016 Jun 15; 248(12):1383–90.

6. CARRERA IET COLL. Magnetic resonance imaging features of discospondylitis in dogs. Vet Radiol Ultrasound. 2011; 52 :125-31.

7. DAVIS MJ ET COLL. Contrast radiographic findings in canine bacterial discospondylitis: a multicenter, retrospective study of 27 cases. J Am Anim Hosp Assoc. 2000; 36 : 81-5.

8. DE STEFANI A ET COLL. Magnetic resonance imaging features of spinal epidural empyema in five dogs. Vet Radiol Ultrasound.2008: 49 : 135-40.

9. FINNEN A ET COLL.Cervical discospondylitis in 2 Great Dane puppies following routine surgery. Can Vet J. 2012; 53: 531-4.

10. HARRIS J., ET COLL. Clinical features and magnetic resonance imaging characteristics of diskospondylitis in dogs: 23 cases (1997 – 2010). J Am Vet Med Assoc. 2013; 242: 359-65.

11. GENDRON K ET COLL. Magnetic resonance imaging characterization of vertebral endplate changes in the dog. Vet Radiol Ultrasound. 2012; 53 : 50-6.

12. GOMES SA ET COLL. Imaging features of discospondylitis in cats. J Feline Med Surg. 2019 Aug 16;9:1098612X19869705.

13. KERWIN SC ET COLL. Diskospondylitis associated with Brucella canis infection in dogs: 14 cases (1980-1991). J Am Vet Med Assoc.1992; 201:1253-7.

14. KINZEL S., ET COLL. Treatment of 10 dogs with discospondylitis by fluoroscopy-guided percutaneous discectomy. Veterinary Record. 2005; 156, 78-81.

15. KIRBERGER RM. Early diagnostic imaging findings in juvenile dogs with presumed diskospondylitis: 10 cases (2008-2014). Journal of the American Veterinary Medical Association. 2016 Sep 1;249(5):539–46.

16. KLEIN Y. Intérêts de l'échographie dans le diagnostic et le traitement des spondylodiscites lombaires et lombo-sacrées chez les carnivores domestiques. Thèse de médecine vétérinaire. Alfort 2005.

17. LAVELY JA ET COLL. Spinal epidural empyema in seven dogs. Vet Surg. 2006; 35: 176-85.

18. LUCERO NE ET COLL. Human Brucella canis outbreak linked to infection in dogs. Epidemiol Infect. 2010; 138: 280-5.

19. SHAMIR MH ET COLL. Radiographic findings during recovery from discospondylitis. Vet Radiol Ultrasound. 2001; 42: 496-503.

20. SCHWARTZ M, ET COLL. Two dogs with iatrogenic discospondylitis caused by meticillin-resistant Staphylococcus aureus. J Small Anim Pract. 2009; 50: 201-5.

*** Cas Clinique isolé**

1. AROCH IET COLL. Lumbar diskospondylitis and meningomyelitis caused by Escherichia coli in a cat. Feline Pract 1999; 27: 20–22.

2. CHERUBINI GB. et coll. MRI findings in a dog with discospondylitis caused by Bordetella species. J Small AnimPract. 2004; 45: 417-20.

3. CORRENTE M. ET COLL. Detection of Brucella canis in a dog in Italy. New Microbiol. 2010; 33: 337-41.

4. FOSTER JDET COLL. Use of linezolid to treat MRSP bacteremia and discospondylitis in a dog. J Am Anim Hosp Assoc. 2014; 50: 53-8.

5. GONZALO-ORDEN JMET COLL. Magnetic resonance, computed tomographic and radiologic findings in a dog with discospondylitis. Vet Radiol Ultrasound.2000; 4: 142-4.

6. HILL MF ET COLL. What is your diagnosis? Diskospondylitis. J Am Vet Med Assoc 2015; 247: 743–745.

7. HUGNET C ET COLL. Osteomyelitis and discospondylitis due to Scedosporium apiospermumin a dog. J Vet Diagn Invest. 2009; 21 : 120-3.

8. MACFARLANE PD, IFF I. Discospondylitis in a dog after attempted extradural injection. Vet Anaesth Analg. 2011;38: 272-3.

9. MALIK R ET COLL. Bacterial discospondylitis in a cat. J Small Anim Pract 1990; 31: 404–406.

10. PLESSAS IN ET COLL. A case of canine discospondylitis and epidural empyema due to Salmonella species. Can Vet J. 2013; 54: 595-8.

11. REMEDIOS AM ET COLL. Epidural abscess and discospondylitis in a dog after administration of a lumbosacral epidural analgesic. Can Vet J 1996; 37: 106–7.

12. RENWICK AIC ET COLL. Treatment of lumbosacral discospondylitis by surgical stabilisation and application of a gentamicin-impregnated collagen sponge. Vet Comp Orthop Traumatol. 2010; 23 : 266 – 72.

13. RIZZO LET COLL. Isolation and characterisation of the fungus Spiromastix asexualis sp. nov. from discospondylitis in a German Shepherd dog, and review of Spiromastix with the proposal of the new order Spiromastixales (Ascomycota). Mycoses. 2014; 57: 419-28.

14. SUTTON A ET COLL. Spinal osteomyelitis and epidural empyema in a dog due to migrating conifer material. Vet Rec. 2010 166: 693-4.

15. IEMS JS ET COLL. Discospondylitis in association with an intra-abdominal abscess in a dog. J Small Anim Pract. 1999; 40: 123-6.

16. WATSON E AND ROBERTS RE. Discospondylitis in a cat. Vet Radiol Ultrasound 1993; 34: 397–398.

17. ZEIRA O. ET COLL. Clinical and diagnostic imaging findings in an Italian wolf (Canis lupus italicus) with discospondylitis. J Zoo Wildl Med. 2013; 44: 1086-9.

*** Etudes cliniques prospectives (Niveau B)**

1. WANKE MM ET COLL. Use of enrofloxacin in the treatment of canine brucellosis in a dog kennel (clinical trial). Theriogenology. 2006; 66: 1573-8.

2. REYNES E ET COLL. Monitoring infected dogs after a canine brucellosis outbreak. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2012; 35: 533-7.

***Etudes expérimentales**

1. CHEN WHET COLL. Bacteria detected after instrumentation surgery for pyogenic vertebral osteomyelitis in a canine model. Eur Spine J. 2014; 23: 838-45.

2. CHEN WH ET COLL. A novel canine model of acute pyogenic spondylodiscitis. Neurosurg Rev. 2009; 32: 485-90.

RETOUR AU SOMMAIRE

Philippe Roux (GEROS)
Philippe Hennet (GEROS)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

PRESCRIPTION ET UTILISATION RAISONNÉES DES ANTIBIOTIQUES LORS DE MALADIE PARODONTALE CHEZ LES CHIENS ET LES CHATS

RÉSULTAT ATTENDU

Le traitement de la maladie parodontale repose avant tout sur la réalisation de soins dentaires appropriés (détartrage et débridement sous-gingival, extractions, mesures d'hygiène bucco-dentaire).

La prescription d'antibiotiques dans ce cadre est rarement justifiée, il est donc important pour le vétérinaire de connaître dans quels cas elle est indiquée.

SITUATION ACTUELLE

> Contexte

Il est estimé que plus de 75 % des chiens et chats de plus de 5 ans présentent une maladie parodontale modérée à importante. Elle constitue la principale affection de la cavité buccale du chien et du chat (Hennet 2012). La maladie parodontale est une maladie infectieuse due à des bactéries s'accumulant progressivement sur les surfaces dentaires pour constituer un biofilm : la plaque dentaire bactérienne. L'évolution de ce biofilm bactérien avec l'agrégation de bactéries anaérobies sur les premières espèces bactériennes colonisatrices détermine l'évolution de la maladie parodontale, de la gingivite à la parodontite. Il n'existe donc pas une seule espèce bactérienne responsable de la maladie. Celle-ci est due à une rupture de l'écologie buccale par modification de facteurs environnementaux et/ou des défenses de l'hôte favorisant ainsi le développement de germes pathogènes initialement peu agressifs dans une bouche saine.

> Pratiques actuelles de traitement

Le traitement de la maladie parodontale est composé de traitements dentaires appropriés permettant la dispersion mécanique de la plaque dentaire et du tartre : le détartrage supra-gingival, le détartrage sous-gingival et le débridement des poches parodontales ainsi qu'un polissage dentaire. Ces soins parodontaux s'accompagnent de l'extraction des dents pour lesquelles la parodontite est jugée trop avancée. Ces traitements sont suivis de soins d'hygiène bucco-dentaire (brossage dentaire) et de contrôles réguliers.

> Pathogènes en cause

(Rober 2008, Riggio 2011, Elliott 2005, Dahlén 2011, Hennet 2012). La gingivite n'est qu'une réaction inflammatoire de voisinage sans lésion tissulaire permanente. La progression sous-gingivale du biofilm bactérien et ses modifications architecturales et bactériologiques permettent la sélection d'espèces anaérobies jusqu'alors minoritaires (en particulier des bacilles Gram négatif) ; certaines possèdent des facteurs de virulence marqués et sont responsables de la destruction des tissus parodontaux (donc de parodontite).
Bactéries isolées du milieu sous-gingival chez des chiens atteints de parodontite :

- *Actinomyces canis,*
- *Capnocytophaga cynodegmi,*
- *Campylobacter rectus,*
- *Campylobacter showae-like spp..,*
- *Desulfomicrobium orale,*
- *Eikenella modatum,*
- *Eikenella saburreum,*
- *Parvimonas micra (Peptostreptococcus micros),*
- *Porphyromonas salivosa,*
- *Porphyromonas denticanis,*
- *Porphyromonas gulae (Porphyromonas gingivalis-like),*
- *Porphyromonas canis,*
- *Porphyromonas denticanium,*
- *Porphyromonas endodontalis,*
- *Porphyromonas cansulci,*
- *Prevotella intermedia,*
- *Pseudomonas brenneri et spp.,*
- *Streptococcus constellatus,*
- *Tannerella forsythia.*

Philippe Roux (GEROS)
Philippe Hennet (GEROS)

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Un très grand nombre de chiens et chats sont atteints de maladie parodontale chronique. Pour ces animaux le problème n'est pas le choix du bon antibiotique mais la réalisation de soins bucco-dentaires appropriés. La majorité des parodontites récidivantes et donc des échecs de traitement en dentisterie vétérinaire sont dus à une hygiène bucco-dentaire inadaptée ou absente (Mombelli 2011, Pattison 2011, Herrera 2008, Hennet 2005). Il existe cependant certaines formes de parodontites particulièrement destructives, d'évolution rapide ou rebelles aux traitements parodontaux. Elles sont favorisées dans certaines circonstances : dysimmunité locale ou systémique, prédisposition génétique, affection débilitante, invasion tissulaire bactérienne... et se développent dans les sites infectieux difficiles d'accès et pour lesquels le traitement parodontal sous gingival est inefficace (Armitage 1999).

Certaines études chez l'Homme se sont attachées à déterminer le rôle bénéfique (« *adjunct therapy* ») que pourraient avoir certains antibiotiques sur le traitement de la parodontite chronique en présence d'hygiène bucco-dentaire. Les résultats sont variés et parfois contradictoires et aucune règle ne peut en être tirée. Les études analogues sont quasi inexistantes chez le chien et le chat et sont confrontées à l'absence d'hygiène bucco-dentaire dans le suivi à moyen-long terme (Sarkiala 1993, *American Academy Periodontology* 2004).
Il existe des préparations antibiotiques destinées à un emploi local, à libération immédiate ou contrôlée. Des études encore peu nombreuses chez le chien ont montré un possible intérêt clinique. En dentisterie humaine, en France, leur usage n'est pas indiqué en raison de la faiblesse du niveau de preuve en termes de bénéfice thérapeutique et de sécurité d'emploi compte tenu du risque de sélection de mutants résistants (Hayashi 1998, Zetner 2002, Hirasawa 2000, AFSSAPS 2011).

La prescription d'une antibiothérapie en parodontologie vétérinaire se justifie dans les cas suivants :

- parodontite ne répondant pas au traitement parodontal hygiénique en présence d'une hygiène bucco-dentaire suffisante (= forme réfractaire) ;
- maladie parodontale associée à une maladie débilitante ou immunosuppressive ;
- gingivite/parodontite ulcéreuse ou ulcéro-nécrotique ;
- parodontite agressive ;
- infection parodontale aigüe associée à des signes loco-régionaux ou généraux (syndrome fébrile, phlegmon, ostéomyélite, adénomégalie importante).

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

Les prélèvements microbiologiques ne sont pas justifiés en pratique courante, en raison du peu d'intérêt qu'ils présentent pour plusieurs bonnes raisons : le traitement nécessite des soins bucco-dentaires adaptés et non l'administration d'antibiotiques, il est difficile de réaliser des prélèvements représentatifs et d'avoir à disposition un laboratoire ayant la capacité de cultiver et identifier les bactéries parodontales anaérobies.) (AFSSAPS, 2011). Les antibiotiques ayant une activité sur les bactéries anaérobies en particulier contre les bacilles à Gram - sont les plus appropriés.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Traitement antibiotique*

Ce choix est basé sur la connaissance des germes habituellement impliqués dans la parodontite. L'antibiotique choisi doit posséder une bonne activité sur les bactéries anaérobies (en particulier les bacilles Gram -), doit être présent si possible dans la poche parodontale avec une concentration proche ou supérieure à la CMI et être administré à la bonne dose et avec le bon rythme d'administration.

L'amoxicilline-acide clavulanique (AMEG* C) est efficace *in vitro* sur l'ensemble des anaérobies sous-gingivaux chez le chien et 96 % des isolats (aérobies et anaérobies) (Harvey 1995). Des études ont montré chez le chat que l'amoxicilline-acide clavulanique et la clindamycine (AMEG C) sont efficaces à 99 % sur les anaérobies sous gingivaux (Harvey 1995). La doxycycline (AMEG D), la clindamycine et l'association spiramycine-métronidazole (AMEG C/D) ont également

Philippe Roux (GEROS)
Philippe Hennet (GEROS)

montré leur efficacité *in vitro* et *in vivo* sur *Porphyromonas spp.* (Norris 1999). La pradofloxacine** (AMEG B, AIC) fluoroquinolone récente dédiée à la médecine vétérinaire, est un antibiotique bactéricide présentant un spectre large sur les aérobies et les anaérobies. Son activité sur les bacilles anaérobies buccaux (*Porphyromonas spp.* et *Prevotella spp.*) est au moins aussi bonne que celle du métronidazole ou de la clindamycine (Silley 2011, Stephan 2008). La céfovécine** (AMEG B, AIC) présente également une bonne activité sur les anaérobies buccaux, sans être supérieure à celle de l'amoxicilline-acide clavulanique (Stegemann 2006).

***Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

****Antibiotique d'importance critique (AIC) : réglementation spécifique et contraignante :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

Schémas de traitement (à partir de AFSSAPS 2011 : recommandations en dentisterie humaine)

Antibiothérapie
La durée de prescription doit être courte (5 jours dans la plupart des cas), mais doit toutefois se prolonger jusqu'à disparition des symptômes. Des prescriptions plus longues peuvent être effectuées dans certains cas (parodontite ulcéro-nécrotique, ostéomyélite associée…) en tenant compte notamment du fait de l'impossibilité de soins antiseptiques locaux.

Tableau 1 : Principales indications des antibiotiques (en complément de soins parodontaux adaptés).

AFFECTION	PATIENT « NORMAL »	PATIENT À RISQUE
Gingivite induite par la plaque dentaire	NJ	NJ
Parodontite chronique	NJ	NJ
Parodontite agressive localisée	R	R
Parodontite agressive généralisée	R	R
Parodontite ulcéro-nécrosante	R	R

NJ = AB non justifié ; R = AB recommandé

Choix de l'antibiothérapie

En traitement initial
- amoxicilline-acide clavulanique (12,5 mg/kg m et s) ;
- clindamycine (11 mg/kg/j) ;
- doxycycline (10 mg/kg/j) ;
- métronidazole (associé à la spiramycine) (12 à 22 mg/kg une à deux fois par jour).

En cas de rechute
- céfovécine** (8 mg/kg ; l'efficacité d'une injection est de 14 jours)
- pradofloxacine** (3 mg/kg/j) exceptionnellement.

Après antibiogramme et en absence d'antibiotique suffisamment efficace et adapté ne comprenant pas d'antibiotique critique.
Le respect du RCP des spécialités utilisées dans le traitement de ces affections bactériennes est la règle jusqu'à éventuelle évolution et/ou réévaluation.

Antibioprophylaxie

La prévention par un antibiotique est interdite sauf dans « des cas exceptionnels » (règlement européen 2019/6 « médicament vétérinaire »).

L'antibioprophylaxie est donc une pratique à éviter. Dans certaines situations (patients à risque), elle doit néanmoins être envisagée. Le recours à des antibiotiques d'importance critique est interdit en antibioprophylaxie (décret n° 2016-317 du 16 mars 2016).
La notion de sujet à risque chez l'homme inclut les sujets immunodéprimés et ceux présentant un fort risque d'endocardite bactérienne. Comme il n'existe pas de définition précise du sujet immunodéprimé,

Philippe Roux (GEROS)
Philippe Hennet (GEROS)

la décision repose donc sur l'évaluation du cas individuel par le clinicien. La catégorie à fort risque d'endocardite bactérienne est très limitée en médecine vétérinaire puisqu'elle ne concerne que les sujets porteurs de prothèse valvulaire (ne concerne pas actuellement les animaux de compagnie), les sujets ayant un antécédent d'endocardite bactérienne et les sujets présentant une malformation cardiaque cyanogène.

Tableau 2 : Principales indications de l'antibioprophylaxie.

PROCÉDURE	PATIENT « NORMAL »	PATIENT À RISQUE
Soins parodontaux peu invasifs (détartrage supra et sous-gingival, sondage parodontal)	NJ	R
Chirurgie parodontale avec lambeaux	NJ	CI
Chirurgie parodontale avec comblement et membrane	R	CI

NJ = antibiotique Non Justifié ; CI = acte contre-indiqué ; R = antibiotique recommandé

Exemple d'antibioprophylaxie chez des patients à risque en cas de chirurgie parodontale :
Amoxicilline (AMEG D) : 30 mg/kg IM ou IV (30 à 45 minutes avant l'acte chirurgical). Renouveler si l'acte dure plus de deux heures.

> *Mesures alternatives et complémentaires*

Les soins d'entretien des dents concernent le chiot ou jeune adulte pour prévenir l'apparition de la maladie (prévention primaire) et l'adulte atteint de maladie parodontale, après traitement parodontal, afin d'éviter les récidives et l'aggravation des lésions (prévention secondaire).

Il est toujours souhaitable d'encourager la prévention primaire pour éviter l'apparition de la maladie. Sur des dents détartrées et polies, la plaque dentaire se reforme en 6 à 8 heures et s'organise progressivement en un biofilm structuré en 24 heures. L'hygiène bucco-dentaire doit donc être un acte fréquent et régulier. Le meilleur des soins est incontestablement le brossage dentaire réalisé à minima trois fois par semaine pour être efficace. Il existe un grand nombre de produits « à visée bucco-dentaire » (barres à mâcher, aliments spécifiques, spray, liquides, poudres...). Ils possèdent des efficacités variables mais toujours inférieures à un brossage dentaire régulier et correctement effectué.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AFSSAPS. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. 2011.

2. AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Position Paper : Systemic Antibiotics in Periodontics. Journal of Periodontology. 2004 ; 75 : 1553-65.

3. ARMITAGE GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. 1999 ; 4 : 1-6.

4. DAHLÉN G. ET COLL. Predominant bacterial species in subgingival plaque in dogs. J Periodontal Res. 2012 47 : 354-6.

5. ELLIOTT DR ET COLL. Cultivable Oral Microbiota of Domestic Dogs. Journal of Clinical microbiology. 2005 ; 43 : 5470-6.

6. HARVEY CE ET COLL. Antimicrobial susceptibility of subgingival bacterial flora in dogs with gingivitis. J Vet Dent. 1995 ; 12 : 151-5.

Philippe Roux (GEROS)
Philippe Hennet (GEROS)

7. HARVEY CE ET COLL. Antimicrobial susceptibility of subgingival bacterial flora in cats with gingivitis. J Vet Dent. 1995 ; 12 : 157-60.

8. HAYASHI K ET COLL. Clinical and microbiological effects of controlled-release local delivery of minocycline on periodontitis in dogs. Am J Vet Res. 1998 ; 59 : 464-7.

9. HENNET P. Parodontologie vétérinaire, pour une antibiothérapie raisonnée. L'Essentiel. 2012 ; 248 : 22-6.

10. HENNET P, GIRARD N. Le « détartrage » doit s'étendre au parodonte. Point Vét. 2005 ; 258 : 20-4

11. HERRERA D ET COLL. Antimicrobial therapy in periodontitis : the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. J Clin Periodontol. 2008 ; 35 : 45-66.

12. HIRASAWA M ET COLL. Measurement of peptidase activity and evaluation of effectiveness of administration of minocycline for treatment of dogs with periodontitis. Am J Vet Res. 2000 ; 61 : 1349-52.

13. MOMBELLI A ET COLL. Thérapie parodontale efficace. Schweiz Monatsschr Zahnmed. 2011 ; 121 : 145-57.

14. NORRIS JM, LOVE DN. Associations amongst three feline Porphyromonas species from the gingival margin of cats during periodontal health and disease. Vet Microbiol. 1999 ; 65 : 195-207.

15. PATTISON AM ET COLL. Scaling and root planning. In : Newman MG et coll, eds, Carranza's Clinical Periodontology. Saint-louis : Elsevier Saunders ; 2011 : 461-73.

16. RIGGIO MP ET COLL. Molecular identification of bacteria associated with canine periodontal disease. Vet Microbiol. 2011 ; 150 : 394-400.

17. ROBER M. ET COLL. Intra-oral microbial profiles of beagle dogs assessed by checkerboard DNA-DNA hybridization using human probes. Vet Microbiol. 2008 ; 127 : 79-88.

18. SARKIALA E ET COLL. Clinical, radiological and bacteriological findings in canine periodontitis. J Small Anim Pract. 1993 ; 34 : 265-70.

19. SARKIALA EM ET COLL. The efficacy of tinidazole in naturally occurring periodontitis in dogs : bacteriological and clinical results. Vet Microbiol. 1993, ; 36 : 273-88.

20. STEGEMANN MR. ET COLL. Antimicrobial activity and spectrum of cefovecin, a new extendedspectrum cephalosporin, against pathogens collected from dogs and cats in Europe and North America. Antimicrob Agents Chemother, 2006 ; 50 : 2286-92.

21. STEPHAN B ET COLL. Activity of pradofloxacin against Porphyromonas and Prevotella spp. Implicated in periodontal disease in dogs : susceptibility test data from a European multicenter study. Antimicrob Agents Chemother. 2008 ; 52 : 2149-55.

22. SILLEY P ET COLL. Bactericidal properties of pradofloxacin against veterinary pathogens. Vet Microbiol. 2011 ; 2. [Epub ahead of print].

23. ZETNER K, ROTHMUELLER G. Treatment of periodontal pockets with doxycycline in beagles. Vet Ther. 2002 ; 3 : 441-52.

RETOUR AU SOMMAIRE

Philippe Roux (GEROS)
Nicolas Girard (GEROS)

PRESCRIPTION ET UTILISATION RAISONNÉES DES ANTIBIOTIQUES LORS DE PULPITE CHEZ LES CHIENS, LES CHATS ET LES FURETS

SITUATION ACTUELLE

> *Contexte*

Le traumatisme dentaire à la suite de jeux inappropriés ou de chocs est la cause principale d'apparition d'une pulpite chez les carnivores domestiques. L'exposition de la pulpe à l'environnement oral est immédiatement associée à une infection, celle-ci devenant irréversible dans les 24 heures.
La pulpe étant contrainte dans le canal et la chambre pulpaire, le traitement médical antibactérien parentéral n'a pas la capacité d'endiguer les processus infectieux et inflammatoire en cours : le traitement des pulpites est avant tout local et chirurgical. Celui-ci est de plus en plus mis en pratique chez les carnivores domestiques.

> *Pratiques actuelles de traitement*

Le type de traitement dentaire est dicté par le délai entre le traumatisme et l'infection. Les deux options thérapeutiques sont soit l'amputation chirurgicale de la pulpe infectée (traitement conservateur) soit l'extraction de la dent.
En présence d'un délai traumatisme-traitement inférieur à 48 heures, une pulpectomie partielle est recommandée et associée à l'application d'un pansement pulpaire et d'une restauration de l'accès dentaire.
Pour un délai traumatisme-traitement supérieur à 48 heures, le traitement comprend la pulpectomie totale, suivie de la désinfection, puis de l'obturation du canal dentaire et de la restauration des accès dentaires (traitement canalaire).
Le traitement conservateur doit tenir compte de certaines contraintes : radiographies préopératoires, état général et âge de l'animal, capacité de suivi clinique à moyen terme du traitement.
Face à une pulpite ou à une dent cassée, la pratique actuelle consiste à ne rien faire ou pire, à traiter uniquement avec un antibiotique systémique à large spectre. Or, une infection de l'endodonte doit être traitée localement et chirurgicalement. Dans certains cas, une antibiothérapie peut être nécessaire mais toujours en complément du traitement endodontique.

> *Pathogènes en cause*

Les agents pathogènes sont bactériens. Ils trouvent leur origine dans la flore buccale et notamment au niveau de la plaque dentaire voisine du traumatisme (*cf.* maladies parodontales).
La pulpite réversible est dominée par la présence de bactéries Gram + aérobies. Son évolution vers une pulpite irréversible se traduit par l'apparition d'une flore bactérienne Gram – anaérobie. Le canal dentaire infecté depuis plus de 48 heures par ces bactéries constitue la part essentielle du réservoir bactérien. Bien que la réaction/lésion péri-apicale soit principalement due à la diffusion apicale des enzymes, toxines et produits de dégradation issus des bactéries intracanalaires, la présence de cette flore au niveau du péri-apex contribue à la formation de parodontites apicales aiguës et chroniques.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Le traitement médical des pulpites est inefficace et n'est donc pas recommandé.

Antibiothérapie

Le praticien doit cependant faire face aux conséquences des pulpites localisées à l'apex de la racine. L'organisation de l'infection apicale est complexe et variée : elle s'observe en général sous une forme inflammatoire chronique appelée « granulome péri-apical » ou plus rarement sous la forme d'un kyste. Le granulome péri-apical peut connaître avec le temps des accès aigus (abcès, cellulite) avec l'apparition éventuelle d'un orifice fistuleux de drainage

Philippe Roux (GEROS)
Nicolas Girard (GEROS)

facial, nasal ou buccal. Cette phase aiguë se développe à partir de lésions chroniques permanentes qui peuvent rester quiescentes, selon les contraintes environnantes.

L'utilisation d'antibiotique ne se justifie que lorsqu'une cellulite ou un phlegmon d'origine endodontique sont associés à de la fièvre ou d'autres symptômes généraux (infection odontogène).

Tableau 1 : Antibiothérapie curative.

AFFECTION	ANIMAL « NORMAL »	ANIMAL À RISQUE
Phlegmon d'origine endodontique associé à fièvre et symptômes généraux	R	R
Abcès péri-apical	NJ	R*
Pulpite	NJ	NJ

*NJ = non justifié ; R = recommandé *jusqu'à extraction dentaire*

Antibioprophylaxie

La prévention par un antibiotique est interdite sauf dans « des cas exceptionnels » (règlement européen 2019/6 « médicament vétérinaire »).

L'antibioprophylaxie est donc une pratique à éviter.

Dans certaines situations (patients à risque), elle doit néanmoins être envisagée. Le recours à des antibiotiques d'importance critique est interdit en antibioprophylaxie (décret n° 2016-317 du 16 mars 2016).

Tableau 2 : Tableau antibioprophylaxie.

AFFECTION	ANIMAL « NORMAL »	ANIMAL À RISQUE
Traitement endodontique	NJ	CI

NJ = non justifié CI = contre-indiqué

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

La recherche des bactéries pathogènes est exceptionnellement mise en œuvre et devra de toute façon comporter les requis nécessaires à l'isolement des bactéries anaérobies Gram -.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> Traitement antibiotique

Antibiothérapie initiale : amoxicilline (AMEG* D) ou doxycycline (AMEG D) ou clindamycine (AMEG C).
Antibiothérapie en cas d'échec et/ou après isolement du germe : Amoxicilline + ac. clavulanique (AMEG D) ou Spiramycine + Métronidazole (AMEG C/D).

***Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

Schéma de traitement : le traitement est avant tout chirurgical, le traitement antibiotique permet uniquement d'éviter transitoirement les complications infectieuses du phlegmon ou de la cellulite en l'attente du traitement dentaire.
• Antibiotique initial : prescription pendant 7 jours.
Antibiothérapie en cas d'échec et/ou après isolement du germe : complète ou remplace le précédent à compter du 5e jour en cas de persistance des symptômes.

Philippe Roux (GEROS)
Nicolas Girard (GEROS)

« Le respect du RCP des spécialités utilisées dans le traitement de cette affection bactérienne est la règle jusqu'à éventuelle évolution et/ou réévaluation ».

> *Mesures alternatives et complémentaires*

Traitements dentaires chirurgicaux : *cf. supra*.

> *Arbre décisionnel de traitement*

Traumatisme de moins de 48 heures : pulpectomie partielle ou extraction.
Traumatisme de plus de 48 heures : pulpectomie totale (traitement canalaire) ou extraction.
Antibiothérapie : à envisager lors de phlegmon et pour les animaux à risque.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. KUNTSI-VAATTOVAARA H, VERSTRAETE FJM., Results of root canal treatment in dogs : 127 cases. J Am Vet Med Assoc. 2002 ; 220 : 775-80.

2. KUNTSI-VAATTOVAARA H ET COLL. Vital Pulp therapy in dogs : 190 cases (2001-2011). J Am Vet Med Assoc. 2014 ; 244 : 449-59.

RETOUR AU SOMMAIRE

Philippe Roux (GEROS)
Nicolas Girard (GEROS)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

CHIRURGIE ET INFECTIONS ORALES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

RÉSULTAT ATTENDU

La cavité buccale est un milieu naturellement contaminé par une flore résidente commensale. Toutes les affections bucco-dentaires comportent donc une composante bactérienne, qu'elle soit primaire ou secondaire. L'élimination complète des bactéries de la cavité buccale est inenvisageable et non souhaitable. Les traitements doivent donc s'attacher à supprimer le foyer infectieux et rétablir l'écologie buccale par des soins bucco-dentaires spécifiques suivis de mesures d'hygiène bucco-dentaire.

En dehors de la maladie parodontale, il existe peu d'articles concernant les infections orales et l'utilisation d'antibiotiques en chirurgie buccale vétérinaire.

Les recommandations présentées dans les livres ou articles sont donc inspirées par celles publiées en médecine humaine et sont adaptées aux carnivores domestiques.

SITUATION ACTUELLE

> *Contexte*

Les infections bucco-dentaires chez les carnivores domestiques sont souvent méconnues. En l'absence de maîtrise des traitements bucco-dentaires spécifiques, l'antibiotique est souvent un recours facile mais inapproprié contre les infections bucco-dentaires.

> *Pratiques actuelles de traitement*

Les antibiotiques sont souvent utilisés lors d'infection orale ou lors d'actes chirurgicaux comme les extractions dentaires. Les affections bucco-dentaires représentent 7 à 14 % de l'utilisation d'antibiotiques en Europe chez le chien et le chat (De Briyne N, 2014). Comme dans les autres domaines médicaux, cette utilisation doit être raisonnée et correspondre aux objectifs classiques, curatifs (antibiothérapie curative) ou préventifs (antibiothérapie prophylactique) (Lesclous P, 2013).

> *Agents pathogènes en cause*

Il n'existe pas bactérie spécifique d'un type particulier d'infection buccale. Les infections sont dues au développement d'espèces bactériennes résidentes en fonction du site et des conditions micro-environnementales. La progression de la maladie est fonction de la sélection d'espèces bactériennes qui résulte : des modifications des conditions locales physico-chimiques et nutritionnelles, de mécanismes d'interaction bactérienne et de la communication interbactérienne ou *quorum sensing* (mode de signalisation bactérien reposant sur la production de petites molécules permettant l'expression spécifique de certains gènes par les bactéries et permettant aux individus de la population de coordonner un comportement adaptif aux conditions environnementales lorsqu'une certaine densité bactérienne - *quorum* - est atteinte). Globalement, avec la progression des infections bucco-dentaires et l'augmentation des dégradations tissulaires, on observe le passage d'une flore aérobie vers une flore aéro-anaérobie puis vers une flore anaérobie facultative ou anaérobie stricte. Cette flore est organisée sous la forme d'un biofilm bactérien complexe et structuré. Il existe de nombreuses études concernant la flore parodontale ou buccale du chien et du chat et très peu chez le furet. Les études bactériologiques récentes effectuées avec des techniques de biologie moléculaire confirment la très grande diversité et l'abondance de la flore orale du chien et du chat (Sturgeon A., 2013, Sturgeon A, 2014).

> *Résistances connues*

Les résistances bactériennes varient en fonction des bactéries, de l'espèce cible concernée et de la population géographique étudiées (Veloo, 2012). Il existe peu de données récentes chez le chien ou le chat. Les anaérobies buccaux, sont classiquement sensibles aux bêta-lactamines, céphalosporines,

Philippe Roux (GEROS)
Nicolas Girard (GEROS)

à la clindamycine et aux tétracyclines avec moins de 10 % des bactéries résistantes à l'amoxicilline, l'ampicilline ou le métronidazole (Senhorino, 2012 ; Khazandi 2014).

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Le traitement des infections orales est un traitement chirurgical ou un traitement dentaire spécifique qu'il soit conservateur ou non. L'antibiothérapie n'est jamais le traitement premier des infections orales mais elle peut dans certaines conditions aider à sa résolution. En médecine humaine, l'antisepsie buccale permet de diminuer la charge bactérienne orale et le rétablissement de l'écologie buccale. La chlorhexidine sous forme de gel ou de liquide est l'antiseptique de choix pour la cavité buccale (Gunsolley 2010 – Grade A) lorsqu'elle peut être aisément appliquée. Avant une intervention chirurgicale buccale, l'utilisation de chlorhexidine n'est pas toujours possible chez l'animal non anesthésié et l'antibiothérapie reste parfois le seul moyen d'abaisser temporairement la charge bactérienne lorsque cela est nécessaire (stomatites ulcéreuses par exemple). Un traitement antibiotique ne peut et ne doit compenser l'absence de soins dentaires spécifiques ou de soins mal effectués. Les indications de l'utilisation des antibiotiques en chirurgie buccale devraient donc être limitées.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

Le choix des antibiotiques pour le traitement des infections bucco-dentaires doit être effectué sur la base des espèces bactériennes connues pour êtres impliquées dans l'affection, du spectre d'activité des antibiotiques mais également de leurs paramètres pharmacocinétiques. Les prélèvements microbiologiques ne sont pas justifiés en pratique courante, en raison du peu d'intérêt qu'ils présentent. (AFSSAPS, 2011 – Lesclous 2013). Les antibiotiques ayant une activité sur les bactéries anaérobies en particulier contre les bacilles à Gram - sont les plus appropriés.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> Antibiothérapie curative – Principales indications de l'antibiothérapie

Tableau 1 : Antibiothérapie curative – Principales indications de l'antibiothérapie.

AFFECTION	PATIENT « NORMAL »	PATIENT À RISQUE
Phlegmon maxillo-facial	R	R
Stomatite infectieuse	R	R
Ostéite et ostéomyélite	R	R
Traumatologie alvéolo-dentaire (luxation, avulsion dentaire)	R	R
Fracture maxillo-faciale fermée	NJ	NJ
Fracture maxillo-faciale ouverte	R	R
Plaie contaminée ou sale après la 6e heure	R	R
Chirurgie maxillo-faciale sur site contaminé ou sale	R	R

NJ = AB non justifié ; R = AB recommandé

RETOUR AU SOMMAIRE

Philippe Roux (GEROS)
Nicolas Girard (GEROS)

> *Antibiothérapie initiale*

Tableau 2 : Antibiothérapie initiale.

ANTIBIOTIQUE	CHIEN	CHAT
Amoxicilline (AMEG D)**	10-20 mg/kg BID*	10-20 mg/kg BID*
Clindamycine (AMEG C)	11 mg/kg SID ou BID*	11 mg/kg SID

***Indication bucco-dentaire dans l'AMM**
****Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

> *Antibiothérapie en cas d'échec*

Tableau 3 : Antibiothérapie en cas d'échec.

ANTIBIOTIQUE	CHIEN	CHAT
Doxycycline (AMEG D)	10 mg/kg SID	10 mg/kg SID
Amoxicilline-acide clavulanique (AMEG C)	12,5 mg/kg BID*	12,5 mg/kg BID*
Métronidazone-spiramycine (AMEG C/D)	75000-100000 UI/kg SPIRA 12,6 – 16,67 mg/kg MET SID*	75000-100000 UI/kg SPIRA 12,6 – 16,67 mg/kg MET SID*
Pradofloxacine* (AMEG B, AIC)**	3 mg/kg SID*	3 mg/kg SID

***Indication bucco-dentaire dans l'AMM**
****Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*
*****AIC : Antibiotique d'importance critique :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

> *Antibioprophylaxie*

La prévention par un antibiotique est interdite sauf dans « des cas exceptionnels » (règlement européen 2019/6 « médicament vétérinaire »). Le recours à des antibiotiques d'importance critique est interdit en antibioprophylaxie (décret n° 2016-317 du 16 mars 2016).
L'antibioprophylaxie est donc une pratique à éviter. Dans certaines situations (patients à risque), elle doit néanmoins être envisagée.
Son utilisation est limitée à la réalisation d'un acte invasif chez un sujet à risque. La notion de sujet à risque inclut les sujets immunodéprimés et ceux présentant un fort risque d'endocardite bactérienne. Comme il n'existe pas de définition précise du sujet immunodéprimé, la décision repose donc sur l'évaluation du cas individuel par le clinicien. La catégorie à fort risque d'endocardite bactérienne est très limitée en médecine vétérinaire puisqu'elle ne concerne chez l'homme que les sujets porteurs de prothèse valvulaire, les sujets ayant un antécédent d'endocardite bactérienne et les sujets atteints d'une malformation cardiaque cyanogène.
L'antibiotique est administré avant l'intervention par voie injectable lors de l'induction de l'anesthésie générale. La dose utilisée est le double de la dose thérapeutique habituelle. Une dose unique est la règle sauf lorsque la durée d'intervention dépasse le temps de demi-vie de l'antibiotique. Dans ce cas, une nouvelle injection doit être effectuée toutes les deux demi-vies, en cours d'intervention. (SFAR, 2010).
Actuellement, il n'existe pratiquement plus d'antibiotique non critique vétérinaire disponible par voie intraveineuse utilisable chez le chien ou le chat dans le cadre de l'antibioprophylaxie. La disponibilité très réduite en antibiotique injectable ayant une AMM chez le chien et le chat limite considérablement les possibilités de protocole d'antibioprophylaxie dans le respect du RCP des produits.

Philippe Roux (GEROS)
Nicolas Girard (GEROS)

PROCÉDURE	PATIENT « NORMAL »	PATIENT À RISQUE
Extractions dentaires	NJ	R
Chirurgie osseuse (dent incluse, kyste, tumeur bénigne prélèvement greffon osseux...etc.)	R	R
Tumeur bénigne gencive ou muqueuse	NJ	R
Trauma maxillo-facial (fracture fermée) traité par méthode non sanglante (attelle interdentaire ou blocage maxillo-mandibulaire ou fixateur externe)	NJ	R
Trauma maxillo-facial (fracture fermée) traité par méthode sanglante (ostéosynthèse à foyer ouvert) externe	R	R
Plaie contaminée ou sale traitée avant la 6e heure	R	R
Chirurgie maxillo-faciale avec ouverture oropharyngée	R	R
Chirurgie des glandes salivaires	NJ	NJ
Chirurgie du palais	NJ	R

NJ = AB non justifié ; R = AB recommandé

Association amoxicilline-acide clavulanique AMEG C (1) : 25 mg/kg SC 45-60 minutes avant l'acte chirurgical. Une deuxième injection est nécessaire pour un acte opératoire durant plus de 2 heures (double de la 1/2 vie de l'amoxicilline chez le chien).

Lincomycine AMEG C (2) : 20 mg/kg IM 15 minutes avant l'acte chirurgical. Une deuxième injection est rarement nécessaire compte tenu du temps de demi-vie important (3,5 heures chez le chat).

(1) produit à AMM chez le chien par voie SC.
(2) produit à AMM chez le chien et le chat par voie IM.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AFSSAPS. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. 2011.

2. DE BRIYNE N ET COLL. Antibiotics used most commonly to treat animals in Europe. Vet Rec. 2014 ; 175 : 325. doi : 10. 1136/vr. 102462.

3. FISCHER RG ET COLL. Oral microflora of the ferret at the gingival sulcus and mucosa membrane in relation to ligature-induced periodontitis. Oral Microbiol Immunol. 1994 : 9 : 40-9.

4. GUNSOLLEY JC. Clinical efficacy of antimicrobial mouthrinses. J Dent. 2010 : 38 Suppl 1 : S6-10.

5. KHAZANDI M ET COLL. In vitro efficacy of cefovecin against anaerobic bacteria isolated from subgingival plaque of dogs and cats with periodontal disease. Anaerobe. 2014 ; 28 : 104-8. doi : 10. 1016/j.anaerobe. 2014. 06. 001.

6. LESCLOUS P. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire. Recommandations de bonne pratique : Afssaps 2011. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2013 ; 114 : 116-8.

7. SENHORINHO GN ET COLL. Occurrence and antimicrobial susceptibility of Porphyromonas spp. and Fusobacterium spp. in dogs with and without periodontitis. Anaerobe. 2012 ; 18 : 381-5. doi : 10. 1016/j .anaerobe. 2012. 04. 008.

8. SFAR. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle. (patients adultes) Actualisation 2010.

9. STURGEON A ET COLL. Metagenomic analysis of the canine oral cavity as revealed by high-throughput pyrosequencing of the 16S rRNA gene. Vet Microbiol. 2013 ; 23 : 891-8.

10. STURGEON A ET COLL. Characterization of the oral microbiota of healthy cats using next-generation sequencing. Vet J. 2014 ; 201 : 223-9. doi : 10. 1016/j.tvjl. 2014. 01. 024.

11. VELOO AC ET COLL. Antibiotic susceptibility profiles of oral pathogens. Int J Antimicrob Agents. 2012 ; 40 : 450-4. doi : 10. 1016 / j. ijantimicag. 2012. 07. 004.

RETOUR AU SOMMAIRE

Christophe Bulliot (GENAC)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

ANTIBIOTHÉRAPIE LORS D'ABCÈS DENTAIRE CHEZ LE LAPIN DE COMPAGNIE

OBJECTIFS

1. **Comprendre la complexité de l'infection bactérienne lors d'abcès dentaire chez le lapin.**
2. **Orienter le praticien dans le choix d'une antibiothérapie initiale adaptée.**
3. **Donner des clefs de techniques de prélèvement en vue d'une analyse bactériologique.**

SITUATION ACTUELLE

> *Contexte*

Les abcès dentaires sont un motif fréquent de consultation chez le lapin de compagnie. Ils peuvent faire suite à une malocclusion dentaire ou à une blessure dans la cavité buccale. Ils concernent les dents, l'os et les structures voisines telles l'orbite.
L'imagerie, radiographie et scanner, est nécessaire pour un établir un diagnostic de précision. Si l'étiologie est bactérienne, le traitement n'est pas limité à l'antibiothérapie. Une intervention chirurgicale ciblée, parfois lourde et invasive, en complément de l'antibiothérapie, est primordiale dans la prise en charge de cette affection. Les prélèvements, en vue de pratiquer un antibiogramme, sont à réaliser au cours de la chirurgie.

> *Pratiques actuelles de traitement*

Le recours aux fluoroquinolones* (catégorie AMEG** B, antibiotiques d'importance critique, réglementés par le décret 2016-317) est malheureusement encore trop fréquent chez les NAC. Leur intérêt en dentisterie chez le lapin semble limité, selon différentes études qui, par ailleurs, ont souligné la complexité de l'infection bactérienne lors d'abcès dentaire chez le lapin de compagnie. Le recours à une antibiothérapie raisonnée est essentiel.

***Antibiotique d'importance critique :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

****Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

> *Pathogènes en cause [6, 7]*

Quatre principales études ont été menées sur la flore bactérienne des abcès dentaires de lapin (Tyrrel et al., Taylor et al., Jelk et al., Gardhouse et al.) [1, 3-5]. Elles s'accordent à souligner l'intérêt des prélèvements bactériologiques pour cibler le traitement et définir la variété de germes pouvant être mis en cause en dentisterie du lapin de compagnie, la fréquence respective des infections à germes aérobies et anaérobies et des multi-infections à germes aérobies et anaérobies. Ces résultats sont essentiels pour choisir une antibiothérapie adaptée en traitement initial.

> *Résistances connues*

Il n'y a pas d'étude sur la résistance des germes rencontrés en dentisterie du lapin mais les échecs thérapeutiques proviennent probablement le plus souvent d'une erreur dans le choix du traitement antibiotique, notamment en l'absence d'antibiogramme.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Il existe une opposition entre certains auteurs qui préconisent une antibiothérapie de longue durée (J. Chitty) afin de limiter l'extension d'un abcès dentaire et ceux qui la déconseillent (F. Harcourt-Brown) car ils estiment qu'elle ne peut se substituer à la chirurgie. La gestion d'un abcès dentaire par la seule antibiothérapie reste à prouver. La diffusion des antibiotiques dans les structures atteintes, dentaires et osseuse, ainsi que dans le pus en est le facteur limitant. Le traitement d'un abcès dentaire **est avant tout chirurgical.** L'antibiothérapie est donc **complémentaire** à celui-ci.

Christophe Bulliot (GENAC)

L'infection dentaire débute dans la dent puis gagne les structures osseuses avoisinantes pour passer dans les tissus mous et créer un abcès sous massétérin ou sous-cutané. Les abcès sous-cutanés chez le lapin sont généralement constitués de pus, entouré par une coque. Le drainage passif d'un abcès par simple incision est souvent inefficace. Le traitement repose sur l'exérèse de l'abcès sous-cutané dans sa totalité, coque comprise. L'idéal est une exérèse en bloc, analogue à celle d'une masse, sans percer la coque afin de ne pas contaminer les structures avoisinantes. L'exérèse des dents atteintes, voire d'une partie des structures osseuses lésées, est primordiale pour le succès de l'intervention. L'imagerie médicale est essentielle pour optimiser l'intervention chirurgicale.

Lors d'un abcès dentaire affectant un lapin de grande race, il faudra s'informer, avant toute antibiothérapie, du « devenir » du lapin (lapin fermier de chair ou lapin de compagnie). Certaines substances (chloramphénicol, métronidazole) sont interdites chez les animaux producteurs de denrée (tableau 2 du règlement LMR). Pour les substances autorisées (tableau 1 du règlement LMR), le respect du temps d'attente pour la consommation des viandes et des abats doit être respecté. Ce temps d'attente est indiqué dans les RCP des médicaments pour lapins de chair. Lors d'un usage hors RCP, ou d'un médicament non destiné aux lapins de chair, un temps d'attente forfaitaire doit être établi conformément aux règles d'application de la cascade.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

Il n'y a pas d'étude sur les techniques de prélèvement adaptées aux abcès dentaires du lapin. Dans les 4 études précitées, il faut souligner l'absence de standardisation des techniques de prélèvement et l'incertitude quant à l'influence d'une antibiothérapie préalable sur les résultats.
Dans l'étude de Tyrell et al., les prélèvements ont porté sur le pus et les pièces d'exérèse de l'abcès (coque et os impliqué dans l'abcès). Les auteurs de l'étude de Gardhouse et al., précisent que les techniques de prélèvement n'ont pas été standardisées et vont du simple écouvillonnage de l'intérieur de l'abcès au prélèvement de la coque de l'abcès, des dents extraites et de l'os.
Nous recommandons le prélèvement de pus, de coque, et si possible, de racines dentaires et d'os. Les prélèvements sont réalisés durant l'intervention chirurgicale et non en amont de celle-ci. Le site opératoire et les prélèvements ne doivent pas être contaminés par un manque d'asepsie. Nous supposons que le prélèvement complet de la dent pourrait entrainer une contamination du prélèvement par la flore buccale située sur la portion intrabuccale de la dent et que seule la racine de la dent devrait être prélevée. Si la dent est extraite par voie intrabuccale, la racine peut être contaminée par son passage dans la cavité buccale. Si la dent est extraite par voie extra-orale, par exemple via le site de marsupialisation, il n'y aura pas de contamination de la racine de la dent mais un risque de contamination du site opératoire par les bactéries portées par la portion intrabuccale de la dent.
Nous recommandons que seule la « racine » de la dent (couronne de réserve) soit prélevée en coupant la dent après son extraction et en évitant de la contaminer durant son extraction par les germes intrabuccaux. Une technique de prélèvement inadaptée peut conduire à l'isolement d'un contaminant issu de la flore buccale normale mais également de la flore fécale en raison de la pratique de la cæcotrophie chez le lapin.
Dans le cas d'une technique de prélèvement adaptée, la culture d'une bactérie provenant de la flore buccale ou fécale peut cependant avoir une valeur diagnostique en révélant une infection opportuniste par ces germes. Gardhouse et al. (1) soulignent néanmoins que la flore buccale normale du lapin n'a pas été étudiée, ce qui représente une source de difficulté supplémentaire dans l'interprétation des résultats.
Un nombre significatif de lapins inclus dans les études précitées faisait déjà l'objet d'un traitement antibiotique préalable au prélèvement ce qui a pu limiter la pousse des germes et influer sur la qualité des résultats.
Un traitement antibiotique initial peut être instauré préalablement à l'intervention chirurgicale, et donc aux prélèvements bactériologiques, afin de limiter la dissémination locale et systémique des germes.

Christophe Bulliot (GENAC)

Mais le prélèvement doit être réalisé dans un délai très court après la mise en place de l'antibiothérapie afin de limiter l'influence du traitement sur la pousse des germes. Un compromis intéressant serait d'initier l'antibiothérapie juste avant l'intervention chirurgicale.
Une culture négative peut s'expliquer par un prélèvement mal réalisé (coque insuffisamment curetée par exemple), un abcès stérile (constitué seulement de tissus nécrotiques), des bactéries protégées à l'intérieur des macrophages, l'utilisation d'écouvillons ou d'une température d'incubation inadaptés et, ainsi que souligné précédemment, une antibiothérapie préalable.
Une discussion doit s'établir avec le laboratoire d'analyses sur le choix des antibiotiques testés. Certains, présents dans les panels de tests, sont inutilisables chez le lapin en raison de leur dangerosité et d'autres, tels l'azythromicine (pas d'AMM vétérinaire), sont souvent absents malgré leur utilité potentielle. Certains laboratoires proposent des antibiogrammes « à la demande », adaptés au lapin, aux espèces bactériennes mises en évidence et à la localisation du prélèvement.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Principe*

La prise en charge d'un abcès dentaire englobe la modification d'une ration alimentaire inadaptée visant à optimiser l'abrasion dentaire, une approche diagnostique appropriée avec un examen clinique adapté et associé à des examens d'imagerie médicale, un traitement chirurgical parfois lourd et un traitement médical antalgique et antibiotique.

> *Antibiotiques utilisables*

La sensibilité aux antibiotiques des germes retrouvés dans les abcès dentaires a été testée dans certaines des études précitées en l'absence de standardisation. **La sensibilité a été testée en laboratoire sur des kits standards incluant des antibiotiques non utilisables chez le lapin. Les résultats bruts, présentés ici, représentent des résultats d'études différentes. Ils doivent être utilisés en tenant compte des spécificités du lapin.**

Dans l'étude de Tyrell et al. (5), les résultats montrent que 96 % des germes mis en évidence ont été sensibles à la pénicilline (AMEG D, utilisable uniquement en SC stricte), 86 % à l'azithromycine (pas d'AMM vétérinaire) et à la tétracycline (AMEG D), 54 % au métronidazole, (AMEG D), (molécule interdite chez les animaux producteurs de denrée : tableau 2 du règlement LMR) et seulement 7 % à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (AMEG D). Les auteurs concluent que cette association triméthoprime-sulfaméthoxazole ainsi que les fluoroquinolones* (AMEG B), pourtant couramment utilisées en médecine vétérinaire chez le lapin, n'ont qu'une efficacité marginale contre les germes mis en évidence dans cette étude.

Dans l'étude de Taylor et al. (4), la sensibilité aux antibiotiques n'a pas été précisée mais les auteurs précisent que les combinaisons d'antibiotiques utilisés par voie orale ont été trimethoprime-sulfamide et métronidazole (12 abcès sur 14), enrofloxacine* et métronidazole (1 abcès) et azithromycine (1 abcès). Un traitement local à base d'ampicilline (AMEG D) imprégnant une compresse placée dans le site opératoire après curetage et fermeture cutanée (*wound-packing* technique) a été instauré en parallèle.

Dans l'étude de Jelk et al. (3), les germes aérobies ont été sensibles principalement aux fluoroquinolones* et aux bêta-lactamines (seule la pénicilline G en SC stricte est utilisable chez le lapin). Les germes anaérobies ont été sensibles à la pénicilline. Chez 5 lapins, des germes multi-antibiorésistants ont été mis en évidence (*E coli, Enterobacter cloacae, Proteus vulgaris, Pseudomonas spp., Streptococcus bêta-haemolytica* du groupe G). La plupart de ces germes peuvent être des germes nosocomiaux.

Dans l'étude de Gardhouse et al. (1), la sensibilité des bactéries a été étudiée pour les seuls germes aérobies. *Pseudomonas aeruginosa* a montré une sensibilité à l'amikacine (AMEG C), la gentamicine (AMEG C), une sensibilité variable à l'enrofloxacine* (AMEG B) (8/14) et une résistance au chloramphénicol (interdit chez les animaux producteurs de denrée, *cf.* tableau 2 du règlement LMR). Cette bactérie aérobie Gram - n'avait pas été isolée dans les études précédentes. Ce germe est ubiquiste

Christophe Bulliot (GENAC)

et présent dans de nombreux environnements. *Pasteurella spp.* a montré une sensibilité à la plupart des antibiotiques testés ainsi que *Streptococcus spp.*, à l'exception des aminoglycosides. *Pasteurella spp.* est un germe Gram négatif anaérobie facultatif très fréquent chez le lapin mais retrouvé chez un seul lapin dans les trois études précédentes. La majorité des *Staphylococcus spp.* ont montré une sensibilité aux aminoglycosides et à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole. Les germes *Enterococcus spp.* étaient pour la plupart sensibles au chloramphénicol.

Les 4 études précitées sur la bactériologie en dentisterie du lapin de compagnie indiquent que les antibiotiques pouvant montrer un intérêt en dentisterie sont la pénicilline G, le métronidazole (AMEG D) et le chloramphénicol. Ces deux derniers antibiotiques sont interdits chez les animaux producteurs de denrée et donc chez les lapins de chair (tableau 2 du règlement LMR).

Les options thérapeutiques pour lutter contre les germes anaérobies chez le lapin sont limitées et se confrontent aux risques de dysbiose digestive chez cette espèce végétarienne dotée d'une flore digestive complexe. Une surveillance de la fonction digestive est nécessaire durant le traitement. La pénicilline G est active contre des streptocoques, la plupart des anaérobies Gram + et des bacilles aérobies Gram -. Gardhouse et al. précisent que la pénicilline G n'est pas l'antibiotique de choix lors d'infection à *Bacteroides fragilis* qui synthétise des bêta-lactamases. Le métronidazole semble être efficace contre les germes anaérobies. Des ostéomyélites sont souvent associées aux abcès dentaires, d'où l'intérêt d'un antibiotique ayant une bonne diffusion osseuse, ce qui est le cas du métronidazole et de la pénicilline G. L'utilisation *per os* des aminopénicillines, de la clindamycine, et de l'érythromycine, conduit à une dysbiose digestive et une entérotoxémie potentiellement fatale.

F. Harcourt-Brown et J. Chitty ont discuté de l'intérêt de l'utilisation de certains antibiotiques lors d'abcès dentaires chez le lapin. Les fluoroquinolones* ne diffusent pas dans le pus et les molécules les plus anciennes (enrofloxacine* et marbofloxacine*) n'ont pas d'activité contre les germes anaérobies. Cependant, leur diffusion dans les tissus avoisinants est bonne d'où un intérêt pour limiter l'extension de l'abcès. Le recours à ces molécules repose sur les résultats d'un antibiogramme (*cf.* antibiotiques d'importance critique). Les associations triméthoprime / sulfamide sont bien tolérées par voie orale. Elles sont inactivées par le pus. J. Chitty a constaté l'intérêt de ces molécules pour contrôler l'extension de l'abcès et n'a pas observé de résistance significative. Les céphalosporines (céfalexine, AMEG C, céfalotine (spécialité humaine), voie SC, administration *p.o.* interdite) pourraient diffuser dans les abcès.
Elles sont actives contre une grande diversité de germes Gram - et Gram + incluant *Pasteurella*. Pour les staphylocoques, la résistance aux céphalosporines semble moins fréquente qu'à la pénicilline. La gentamicine (AMEG C) n'est pas recommandée par voie systémique en raison de sa néphrotoxicité et n'est pas absorbée par la barrière digestive. Les auteurs recommandent l'utilisation du métronidazole et de la pénicilline G. Ils déconseillent l'utilisation de la clindamycine et de la lincomycine en raison des risques de diarrhée.

Une antibiothérapie initiale adaptée au traitement des abcès dentaires du lapin, en attendant les résultats d'un antibiogramme, peut reposer sur l'administration de métronidazole ou de pénicilline G en association avec un TMP-sulfamides. Les résultats de l'antibiogramme orienteront généralement vers une combinaison d'antibiotiques.

SOURCES

1. CARPENTER J., Exotic Animal Formulary, Ed Elsiever, 2013.

2. MORRISEY J. ET CARPENTER J., Formulary, In : Quesenberry K et Carpenter J., Ferrets, rabbits and rodents clinical medicine and surgery, Ed Saunders, 2012.

3. JEPSON L., Exotic Animal Medicine. Ed Saunders 2009.

4. LONGLEY L.A., Anaesthesia of exotic pets. Ed Saunders, 2008.

5. REVELNAC, Guide antibiothérapie des Nouveaux Animaux de Compagnie, 2017.

Christophe Bulliot (GENAC)

Tableau 1 : Antibiotiques utilisables chez le lapin de compagnie.

MOLÉCULES	POSOLOGIE	PARTICULARITÉS
Azithromycine	30 mg/kg/j *p.o*	Réensemencer la flore digestive
Céfalexine (AMEG C)**	15 mg/kg/12h, SC uniquement	Réensemencer la flore digestive
Doxycycline (AMEG D)	5 mg/kg/12h *p.o*	Réensemencer la flore digestive
Enrofloxacine* (AMEG B)	10 mg/kg/12h *p.o*, SC	Antibiotique d'importance critique Chondrotoxicité possible chez les jeunes en croissance
Marbofloxacine* (AMEG B)	5 mg/kg/j *p.o* SC	Antibiotique d'importance critique Chondrotoxicité possible chez les jeunes en croissance. Ne pas donner lors de gestation et lactation
Métronidazole (AMEG D)	20 mg/kg/12h *p.o*	À proscrire chez femelles gestantes Neurotoxicité à forte dose ou traitement prolongé Interdiction chez lapins de chair (tableau 2 substances interdites du règlement LMR)
Oxytétracycline (AMEG D)	5-10 mg/kg/j SC 20 mg/kg/j *p.o*	À utiliser avec précaution (diarrhée, anorexie, réaction au site d'injection)
Pénicilline G Benzathine (AMEG D)	42000-84000 UI/kg/3-5j SC stricte uniquement	
Sulfamides-triméthoprime (AMEG D)	30 mg/kg/12h *p.o*, SC	Nécessite une bonne hydratation
TÉTRACYCLINE (AMEG D)	50 mg/kg/12h *p.o*	Nécessite une bonne hydratation Réensemencer la flore digestive

***Antibiotique d'importance critique :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*
****Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

> *Administration*

La voie orale est la plus courante chez le lapin de compagnie. L'administration dans l'eau de boisson doit être proscrite car les doses réellement ingérées sont aléatoires : volume d'eau consommé variant d'un lapin à l'autre, selon son état de santé et son régime alimentaire plus ou moins sec, altération des substances actives par la lumière. L'administration à la seringue est toujours à privilégier. L'ouverture forcée de la gueule est contre-indiquée et dangereuse. Il faut mettre à profit la présence d'un diastème, laissé sur le côté de la gueule par l'absence de canine. Le lapin peut être enveloppé dans une serviette pour une meilleure immobilisation et la seringue est délicatement introduite sur le côté de la gueule. Nous conseillons l'utilisation de seringues à insuline pouvant être introduites plus loin dans la cavité buccale, limitant ainsi le rejet d'une partie du produit.
La pénicilline G est toxique par voie orale, elle doit être administrée par voie sous-cutanée stricte. Le praticien doit tenir compte de cette contrainte et considérer les capacités du propriétaire à pratiquer les injections.

> *Durée du traitement*

Bien que fort souhaitables, il n'y a pas d'études sur les durées préconisées pour l'antibiothérapie des abcès dentaires. Nous recommandons un traitement post-opératoire d'au moins 3 semaines. Des durées beaucoup plus longues sont utilisées par certains confrères lors d'ostéomyélite.

Christophe Bulliot (GENAC)

> *Mesures alternatives et complémentaires*

Chirurgie et antibiothérapie sont les bases du traitement de l'infection dentaire chez le lapin de compagnie. Lors de marsupialisation, des soins locaux biquotidiens doivent être réalisés avec curetage, rinçage au sérum physiologique stérile additionné de povidone iodée et application de pommade cicatrisante au miel. Nous constatons une amélioration de la cicatrisation et une action favorable sur l'infection en recourant à un laser thérapeutique. Son utilisation doit débuter plus de 48 heures après l'intervention chirurgicale.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. GARDHOUSE S, SANCHEZ-MIGALLON GUZMAN D, PAUL-MURPHY J, BYRNE BA, HAWKINS MG. Bacterial isolates and antimicrobial susceptibilities from odontogenic abscesses in rabbits : 48 cases. Vet Rec. 2017, sept : 1-7.

2. HARCOURT-BROWN F, CHITTY J. FACIAL ABSCESSES. In Harcourt-Brown F, Chitty J : BSAVA manual of Rabbit surgery, dentistry and imaging. BSAVA, 2013 : 395-422.

3. JELK V, MINARIKOVA A, HAUPTMAN K, KNOTEK K. Microbial flora of facial abscesses in 30 rabbits, a preliminary study. Proceeding 22nd European Congress of Veterinary Dentistry, Lisbon, 2012 : 133-135.

4. TAYLOR WM, BEAUFRÈRE H, MANS C ET AL. Long-term outcome of treatment of dental abscesses with a wound-packing technique in pet rabbits : 13 cases (1998-2007). J Am Vet Med Assoc, 2010, 237 : 1444-9.

5. TYRRELL KL, CITRON DM, JENKINS JR, GOLDSTEIN EJ. Periodontal bacteria in rabbit mandibular and maxillary abscesses. J Clin Microbiol, 2002, 40(3) : 1044-7.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Georges de Geyer (GEMO)
Guillaume Payen (GEMO)
Sophie Cognard (GEMO)

CONJONCTIVITES BACTÉRIENNES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

- **En présence d'une conjonctivite, réserver les antibiotiques topiques au traitement des conjonctivites bactériennes confirmées en privilégiant un traitement de courte durée ;**
- **Chez le chien, éviter le recours aux antibiotiques par voie générale lors de conjonctivite ;**
- **Chez le chat, utiliser un antibiotique par voie générale lors de conjonctivite à *Chlamydophila*.**

SITUATION ACTUELLE

> *Contexte*

Les conjonctives sont les muqueuses les plus exposées au milieu extérieur et leurs défenses naturelles permettent de lutter efficacement contre les infections bactériennes.
Les conjonctivites représentent une dominante pathologique importante chez le chien et le chat. Cependant, seule une partie d'entre elles sont d'origine bactérienne ou ont une composante bactérienne (surinfection).
L'utilisation non raisonnée des antibiotiques topiques en cas de conjonctivite peut conduire à des résistances bactériennes, modifier la flore commensale et affaiblir les défenses naturelles de la surface oculaire.
Il n'y a pas eu de description de contamination humaine à partir de foyers bactériens conjonctivaux d'animaux de compagnie, excepté, de manière anecdotique, pour la chlamydophilose féline.

> *Pratiques actuelles de traitement*

La rougeur de l'œil est souvent assimilée à une conjonctivite dont le traitement fait appel à un collyre ou une pommade comportant notamment un antibiotique ou une association d'antibiotiques dont le spectre d'action couvre majoritairement les coques Gram +. Cette prescription n'est pas toujours justifiée car les conjonctivites ne sont pas souvent d'origine bactérienne et la rougeur de l'œil peut avoir d'autres causes qu'il convient de rechercher.
D'autre part, l'usage non justifié d'un antibiotique administré par voie générale ou d'un antibiotique topique dont le spectre d'activité est élargi aux bacilles Gram - est parfois rencontré lors de conjonctivite.

> *Pathogènes en cause*

Chez le chien, les conjonctivites bactériennes primaires sont rares. Dans la plupart des cas, elles se développent secondairement à des anomalies palpébrales ou à une insuffisance lacrymale. Les germes en cause sont majoritairement *Staphylococcus spp.* ainsi que d'autres bactéries Gram +.

Chez le chat, les conjonctivites sont un motif très fréquent de consultation. Elles doivent être considérées comme infectieuses, sauf cas particuliers. Plusieurs études montrent que les germes opportunistes présents dans les culs de sac conjonctivaux sont peu incriminés.
En probable augmentation depuis quelques décennies, *Staphylococcus epidermidis* peut être isolé en dehors de tout symptôme de conjonctivite [6-7].
À l'inverse, certains germes sont significativement associés à une conjonctivite : communément en cause chez le chat, *Chlamydia* (ou *Chlamydophila*) *felis*, *bactérie* Gram -, est un germe intracellulaire strict, qui coexiste parfois avec *Neochlamydia hartmannellae* et *Parachlamydia acanthamoebae*, mais également avec *Mycoplasma spp.* et *Bordetella bronchiseptica* [8].

> *Résistances connues*

Un cas clinique récent a mentionné un cas de *Staphylococcus aureus* méthicilline-résistant sur une conjonctivite chronique chez un chat.

Georges de Geyer (GEMO)
Guillaume Payen (GEMO)
Sophie Cognard (GEMO)

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Le traitement d'une conjonctivite isolée par une **antibiothérapie systémique** n'est pas justifié, sauf dans le cas particulier de la chlamydiose féline.

Le traitement par **antibiotiques topiques** d'une conjonctivite isolée se justifie dans les situations suivantes :

1. présence de sécrétions conjonctivales purulentes ou muco-purulentes blanchâtres, jaunâtres ou verdâtres, sur la surface des conjonctives et éventuellement sur la cornée et les rebords palpébraux. Ces sécrétions sont associées à une hyperhémie conjonctivale et à un chémosis d'intensité variable dans les infections aiguës. Des follicules ou des papilles sont rencontrés dans les infections chroniques. Une conjonctivite bactérienne *stricto sensu*, n'entraîne ni douleur importante (blépharospasme minime à modéré), ni trouble de la vision, ni photophobie ;
2. éléments épidémiologiques et cliniques compatibles avec une infection par *Chlamydophila felis* chez le chat. Une conjonctivite aiguë secondaire à *Chlamydophila* se traduit par une hyperhémie, un chémosis, un écoulement séreux et un blépharospasme. La conjonctivite est unilatérale puis devient rapidement bilatérale ;
3. cause prédisposante (insuffisance lacrymale, infection herpétique avec atteinte cornéenne chez le chat, corps étranger conjonctival) ;
4. ulcère de la cornée associé à la conjonctivite, quelle que soit l'espèce ;
5. infection des voies lacrymo-nasales en l'absence de tout corps étranger résiduel.

Une conjonctivite isolée, banale et ne présentant pas les caractères de suppuration précédemment cités, ne doit pas faire l'objet d'une antibiothérapie. Il en va de même pour une conjonctivite clairement identifiée comme non bactérienne (conjonctivite virale, conjonctivite éosinophilique du chat, infiltration lymphoplasmocytaire de la membrane nictitante du chien, conjonctivite allergique, conjonctivite ligneuse, conjonctivite parasitaire à *Thelazia*...). En cas de doute, un examen cytologique permet de confirmer, voire d'infirmer, une infection.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S) LORS D'UNE CONJONCTIVITE BACTÉRIENNE

1. L'examen cytologique est une méthode rapide pour confirmer une infection conjonctivale. Le prélèvement est peu invasif, sans effet secondaire et sans contre-indication.
   Il s'effectue avec une cytobrosse stérile, une spatule ou un applicateur médical (coton-tige®) puis il est étalé sur lame.
   Si le praticien ne souhaite pas en faire la lecture, il peut envoyer une ou plusieurs lames non colorées à un laboratoire vétérinaire de bactériologie, de cytologie ou d'histopathologie.
   Le praticien peut cependant colorer la lame et l'analyser lui-même, après apprentissage. Une coloration rapide (RAL ou Diff-Quik) permet d'obtenir, en routine, des informations pour la mise en place d'un traitement initial.
   La lecture se fait à l'objectif 100 sous immersion. Des bactéries en position extracellulaire, en présence de granulocytes neutrophiles non dégénérés, indiquent une contamination par une affection sous-jacente. Des granulocytes dégénérés associés à des bactéries en grand nombre ou à des bactéries intracellulaires confirment une infection, récente s'il y a peu de cellules mononuclées, chronique si ces dernières sont présentes en plus grand nombre. Les granules de pigments mélaniques des cellules épithéliales, les granules de granulocytes éosinophiles et les artefacts de colorant en position *intra-* ou extracellulaire peuvent être à l'origine de faux-positifs.

Chez le chat, la présence de nombreux granulocytes neutrophiles, en l'absence de bactéries, doit orienter vers une infection virale aiguë ou une chlamydophilose dont la suspicion est renforcée par la présence d'inclusions intracytoplasmiques basophiles cocciformes en amas ou disséminés sur les membranes cellulaires (même si elles sont difficilement observables en pratique) en cas d'infection récente (inférieure à 15 jours).

2. La réalisation d'une mise en culture bactérienne et d'un antibiogramme lors de conjonctivite bactérienne n'est pas justifiée en routine pour les raisons suivantes :

Georges de Geyer (GEMO)
Guillaume Payen (GEMO)
Sophie Cognard (GEMO)

a) les bactéries en cause sont généralement des germes opportunistes connus ;
b) dans la majorité des cas, les antibiotiques locaux disponibles dans la pharmacopée vétérinaire, associés à des lavages ou à des antiseptiques, permettent de guérir la conjonctivite bactérienne en moins de 8 jours.

Un antibiogramme est justifié dans le cas exceptionnel d'une conjonctivite bactérienne réfractaire au traitement initial. Le prélèvement conjonctival se fait par écouvillonnage au niveau du cul-de-sac conjonctival inférieur, en prenant soin de ne pas toucher le bord libre de la paupière ni les cils. Le prélèvement est envoyé, dans un milieu de transport adéquat, à un laboratoire d'analyse bactériologique vétérinaire.

La recherche d'un agent bactérien par la technique d'amplification génique (technique PCR ou *polymerase chain reaction*) est indiquée dans l'espèce féline pour le diagnostic de conjonctivites à *Chlamydophila felis* ou encore *Chlamydophila pneumoniae* car leur traitement est spécifique et long. Le prélèvement est effectué sous anesthésie locale (dosettes de tétracaïne) par frottis conjonctival à la cytobrosse et adressé à un laboratoire vétérinaire spécialisé.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Traitement antibiotique d'une conjonctivite bactérienne [1-4]*

Les topiques contenant des antibiotiques se présentent sous la forme de collyres, de gels ou de pommades. La monothérapie est recommandée à raison d'une application 3-4 fois par jour jusqu'à guérison (en général 5 à 8 jours) en cas d'affection aiguë et d'une application 2 à 4 fois par jour pendant 10 à 12 jours en cas de chronicité. Le traitement est arrêté après disparition des symptômes.

Les antibiotiques disponibles dans la pharmacopée vétérinaire doivent être hiérarchisés en fonction de leur catégorisation par l'AMEG* *(Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group)* et de leur efficacité sur la bactérie incriminée :

1. la chlortétracycline, AMEG D, tétracycline de première génération en pommade ophtalmique, action bactériostatique, est active sur les bactéries Gram + et Gram -, dont *Pseudomonas* et *Chlamydophila* (intérêt chez le chat).
2. L'acide fusidique, AMEG D, gel à 1 %, est actif sur les staphylocoques avec une rémanence de 12 heures. Il est particulièrement recommandé chez le chien en traitement initial des conjonctivites simples, ainsi que des conjonctivites associées à une insuffisance lacrymale modérée, grâce à son pouvoir couvrant et à sa rémanence.
3. La gentamicine, AMEG C, aminoside bactéricide sous forme de collyre, est active sur les staphylocoques et sur *Pseudomonas* en particulier. Elle peut être utilisée lors de conjonctivites ne répondant pas à un traitement initial, après antibiogramme, ou dans les kérato-conjonctivites en raison de sa bonne pénétration cornéenne.
4. Le chloramphénicol, AMEG C, pommade à 1 %, action bactériostatique, est actif sur un large spectre de Gram + (notamment staphylocoques et streptocoques) et Gram -, à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa* mais incluant les mycoplasmes. Il est utile chez le chat dans un contexte de coryza aigu ou chronique et, grâce à son pouvoir couvrant, il est intéressant chez le chien sur les conjonctivites associées à des insuffisances lacrymales, ainsi que, plus spécifiquement, chez les brachycéphales.
5. La néomycine, AMEG C, aminoside bactéricide à l'encontre des staphylocoques et des Gram -. Les résistances sont nombreuses. Elle peut entrainer une réaction d'allergie lors de son utilisation à long terme.
6. La polymyxine, AMEG B, collyre (en association avec la néomycine), est bactéricide à l'encontre des Gram - exclusivement. Catégorisée AMEG B, elle ne doit pas être utilisée systématiquement sur les conjonctivites bactériennes simples.

En présence de bacilles à l'examen cytologique, ou en cas d'échec d'un traitement initial, un collyre ou une pommade contenant de la tobramycine (AMEG C, spécialité humaine, recours à la « cascade ») peut être prescrit. L'utilisation des fluoroquinolones**, AMEG B, doit être réservée aux cas réfractaires et uniquement après isolement bactériologique et antibiogramme justifiant leur utilisation, en l'absence d'antibiotique efficace et adapté ne contenant pas d'antibiotique critique.

Georges de Geyer (GEMO)
Guillaume Payen (GEMO)
Sophie Cognard (GEMO)

L'article 3 de l'arrêté du 18 mars 2016 (*cf.* fiches « aspects réglementaires ») autorise l'utilisation de trois fluoroquinolones à usage humain pour une administration par **voie locale** de ces substances à **destination exclusive des animaux de compagnie et des équidés.** Il s'agit de la ciprofloxacine, de l'ofloxacine, et de la norfloxacine.

***Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*
****AIC : Antibiotique d'importance :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

> *Cas particulier de la chlamydophilose chez le chat*

Chlamydophila est sensible aux tétracyclines, à l'érythromycine, au chloramphénicol, à la rifampicine, aux fluroquinolones** et à l'azythromycine.
Les seuls antibiotiques topiques disponibles dans la pharmacopée vétérinaire sont la chlortétracycline et le chloramphénicol, tous deux sous forme de pommade ophtalmique. Ils sont utilisés en 3 applications quotidiennes, jusqu'à disparition des symptômes. Ils peuvent suffire à traiter une conjonctivite à *Chlamydophila* dans un contexte simple du chat adulte, isolé, primo-infecté et ne présentant qu'une atteinte oculaire.

En revanche, chez les chatons, chez les chats immunodéprimés ou vivant en collectivité, en cas de récidive ou d'atteinte générale, il est recommandé de recourir à une antibiothérapie par voie orale. Les antibiotiques utilisables sont, par ordre de priorité :

1. la doxycycline, AMEG D, 10 mg/kg/j en une prise pendant 7 à 21 jours. Elle permet de soigner la conjonctivite mais seule une administration prolongée pendant 28 jours permet d'éliminer le micro-organisme. Les effets secondaires de la doxycycline sont une modification de la flore intestinale, une œsophagite, potentiellement à l'origine d'une sténose œsophagienne et une photosensibilisation chez les chats blancs. L'effet sur l'œsophage peut être prévenu par une administration sous forme de suspension ou de comprimé suivi d'un bolus d'eau ;
2. l'enrofloxacine**, AMEG B, 5 mg/kg/jour en une prise pendant 3 semaines [5]. L'enrofloxacine ne présente pas de chondrotoxicité chez le chaton. À dose supérieure à 5 mg/kg/jour, l'enrofloxacine peut avoir, en revanche, un effet toxique sur la rétine.

> *Mesures alternatives et complémentaires*

Un lavage conjonctival est un préalable indispensable à tout traitement antibiotique par voie topique d'une conjonctivite bactérienne.

Un simple lavage conjonctival (sérum physiologique oculaire) ou l'utilisation d'antiseptiques (ammonium quaternaire et acide borique), présents dans les solutions de lavage oculaires vétérinaires, peuvent suffire à traiter une prolifération bactérienne conjonctivale. En raison de la toxicité épithéliale des conservateurs, cette antisepsie doit être ponctuelle ou de courte durée, contrairement à l'utilisation de sérum physiologique simple qui peut être conseillée quotidiennement sur le long terme.

Le traitement de la **cause sous-jacente** d'une conjonctivite bactérienne (dacryocystite bactérienne, ophtalmie néonatale, insuffisance lacrymale qualitative ou quantitative, blépharite marginale infectée, conjonctivite virale chez le chat, corps étranger, entropion, dermoïde, tumeur...) est indispensable.

RETOUR AU SOMMAIRE

Georges de Geyer (GEMO)
Guillaume Payen (GEMO)
Sophie Cognard (GEMO)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. MAGGS DJ. Ocular pharmacology and therapeutics. In : Maggs DJ, Miller PE, Ofri R, eds, Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology. Fourth ed. Saint Louis : Saunders-Elsevier publishing ; 2008 : 33-43.

2. REGNIER A. Clinical pharmacology and therapeutics. Part 2 : antimicrobials, antiinflammatory agents, and antiglaucoma drugs. In : Gelatt KN, ed, Veterinary Ophthalmology. Fourth ed. Ames : Blackwell publishing ; 2007 : 288-331.

3. KERN TJ. Antibacterial agents for ocular therapeutics. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2004 ; 34 : 655-68.

4. CHAUDIEU G. Thérapeutique et gestes chirurgicaux simples en ophtalmologie vétérinaire. Paris : Elsevier Masson ; 2008.

5. GERHARDT N ET COLL. Pharmacokinetics of enrofloxacin and its efficacy in comparison with doxycycline in the treatment of Chlamydia felis infection in cats with conjunctivitis. Vet Rec. 2006 ; 159 : 591-4.

6. KIEŁBOWICZ Z. Characteristics of the bacterial flora in the conjunctival sac of cats from Poland. J Small Anim Pract. 2015 Mar ; 56 (3) : 203-6.

7. MARTIN, C. L. (2010) Conjunctiva and third eyelid In : Ophtalmic Disease in Veterinary Medicine. Ed C. L. Martin. Manson Publishing Ltd, London, UK. pp 183-214.

8. BRESSAN M, RAMPAZZO A, KURATLI J, MARTI H, PESCH T, BOREL N. Occurrence of *Chlamydiaceae* and *Chlamydia felis pmp9* Typing in Conjunctival and Rectal Samples of Swiss Stray and Pet Cats. Pathogens. 2021 Jul 28 ; 10 (8) : 951.

9. MARTI H, JELOCNIK M. Animal *Chlamydiae* : A Concern for Human and Veterinary Medicine. Pathogens. 2022 Mar 17 ; 11 (3) : 364.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Georges de Geyer (GEMO)
Guillaume Payen (GEMO)
et collaborateurs
Sophie Cognard (GEMO)

KÉRATITES ULCÉREUSES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

- **Adapter le type d'antibiotique utilisé par voie topique et sa durée d'utilisation en fonction de la nature de l'ulcère.**
- **Éviter, sauf exceptions, le recours aux antibiotiques par voie systémique face à un ulcère de cornée.**

SITUATION ACTUELLE

> *Contexte*

L'ulcère cornéen (kératite ulcérative) est défini comme une perte de substance épithéliale qui expose le stroma cornéen au milieu extérieur. Un ulcère est typiquement diagnostiqué par l'observation d'un larmoiement, d'un blépharospasme, d'un œdème cornéen et d'un marquage à la fluorescéine du stroma cornéen. Un ulcère d'origine traumatique non compliqué (ulcère simple) guérit, en général, en 4 jours.

L'épithélium cornéen constituant une barrière vis-à-vis des germes, le stroma, mis à nu, est particulièrement exposé à une surinfection bactérienne par des germes opportunistes présents au niveau de la surface oculaire. Une étude a montré que les bactéries étaient plus fréquentes dans les culs-de-sac conjonctivaux chez les chiens atteints d'ulcère cornéen. Les kératites ulcéreuses justifient donc le recours systématique à des antibiotiques par voie topique. Une infection cornéenne peut, en effet, conduire à une perte de vision par fibrose de la cornée, kératomalacie (ramollissement de la cornée) par lyse stromale, perforation ou formation de synéchies antérieures (iris adhérent à la cornée). Les risques ultérieurs sont une opacité définitive de la cornée, une endophtalmie, un glaucome ou un *phtisis bulbi* (atrophie du globe).

Les antibiotiques administrables par voie générale et disponibles dans la pharmacopée vétérinaire ne diffusent pas dans la cornée, à moins que celle-ci ne soit néovascularisée. Ils diffusent probablement peu dans le film lacrymal et l'humeur aqueuse.

La plupart des antibiotiques topiques disponibles dans la pharmacopée vétérinaire ont une action suffisante sur la plupart des bactéries Gram + et Gram - présentes à la surface oculaire (conjonctive et cornée) et leur utilisation se limite au traitement des ulcères superficiels. Ces antibiotiques présentent :

- soit une bonne pénétration cornéenne, mais ils sont bactériostatiques ou peu efficaces contre les germes Gram - ;
- soit une action bactéricide, mais leur pénétration est faible lorsqu'une infection cornéenne est installée.

Les antibiotiques topiques bactéricides et ayant une pénétration cornéenne appartiennent à la pharmacopée humaine, ce qui oblige, dans certains cas (voir traitement des ulcères stromaux), à recourir à une prescription selon le principe de la « cascade ». De plus, les antibiotiques topiques, utilisés de manière non raisonnée, peuvent, d'une part, avoir une action toxique sur l'épithélium cornéen et donc sur la cicatrisation cornéenne et, d'autre part, peuvent perturber la flore résidente des conjonctives ou conduire à des résistances bactériennes.

> *Pratiques actuelles de traitement*

Le traitement antibiotique d'un ulcère de cornée, quelle que soit sa gravité, mis en place habituellement par les vétérinaires est un collyre comportant un ou deux antibiotiques disponibles en pharmacopée vétérinaire, dont le spectre d'action couvre les germes Gram + et quelques germes Gram (-).

> *Pathogènes en cause*

Chez le chien et le chat, les kératites bactériennes sont le plus souvent la conséquence d'une surinfection par des germes opportunistes résidents. Ce sont des coques Gram + (*Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus pseudintermedius*, *Streptococcus spp.*), des coques Gram

Georges de Geyer (GEMO)
Guillaume Payen (GEMO)
et collaborateurs
Sophie Cognard (GEMO)

- (*Nesseria spp.*), des bacilles Gram + (*Corynebacterium spp.*), des bacilles Gram - (*Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Enterobacter spp., Proteus spp., Hemophilus spp., Moraxella spp., Bacillus cereus*). D'autres germes peuvent être rencontrés : *Pasteurella, Nocardia,* Mycoplasmes (chat) et des bactéries anaérobies strictes : *Clostridium spp., Peptostreptoccus spp., Actinomyces spp., Fusobacterium spp., Bacteroides spp...*

Les germes les plus fréquemment rencontrés sont les *Staphyloccoccus spp., Steptococcus* (dont bêta-hémolytiques) et *Pseudomonas aeruginosa*, la prévalence de ces pathogènes variant en fonction des études (aire géographique de recrutement des cas, gravité des ulcères étudiés...). Il a été montré que les infections à *Pseudomonas* conduisent plus souvent à la perte du globe oculaire que les autres bactéries, notamment Gram +.

> *Résistances connues*

Une étude indique que la plupart des germes rencontrés *(Staphylococcus, Streptococcus, Corynebacterium, Pseudomonas* et *E. coli*) présentaient une ou plusieurs résistances aux antibiotiques testés.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Le traitement antibiotique topique systématique de tout ulcère de cornée est fortement recommandé du fait des complications potentielles chez le chien et le chat.

> *Un traitement antibiotique est appliqué sur un ulcère simple et sur un ulcère réfractaire*

Un ulcère est dit simple quand il correspond à une perte strictement épithéliale avec un fond lisse et un œdème cornéen sous-jacent minime. Sa guérison intervient en 4 à 6 jours.

Si un ulcère simple ne cicatrise pas au bout de 6 jours, il est considéré comme réfractaire et il convient d'en rechercher la cause (anomalie des cils, anomalie palpébrale, ulcère superficiel chronique spontané, ulcère neurotrophique par paralysie du nerf trijumeau, déficit lacrymal ou, chez le chat, infection herpétique...).

L'ulcère épithélial (ou superficiel) chronique spontané a de nombreuses appellations : ulcère indolent, défaut épithélial chronique spontané, ulcère récidivant, ulcère idiopathique persistant, dystrophie cornéenne épithéliale du Boxer... La persistance de l'érosion épithéliale est due à une anomalie mécanique d'adhésion épithélio-stromale, et n'est pas secondaire à une cause infectieuse ; néanmoins, la surinfection du stroma sous-jacent est possible lors de la prise en charge par désépithélialisation / kératectomie, notamment à la fraise diamantée, et justifie le recours à une antibiothérapie locale.

> *Un traitement antibiotique particulier est appliqué pour tout ulcère stromal*

Un ulcère stromal se présente sous la forme d'une déformation en creux de la cornée dont l'épithélium et une partie plus ou moins profonde du stroma sont manquantes. Il se caractérise par une perte de substance épithéliale et stromale, initiée le plus souvent par la surinfection d'un ulcère superficiel. Cette surinfection est secondaire à de nombreux germes opportunistes, à un dysfonctionnement du film lacrymal précornéen, notamment chez les brachycéphales, ou à l'usage de corticoïdes locaux.

Une infection aiguë de la cornée est la complication bactérienne d'un ulcère superficiel ou d'une plaie cornéenne type brûlure, piqûre ou griffure.

Elle se caractérise par plusieurs signes cliniques : douleur intense d'apparition rapide avec un infiltrat dense, sous-jacent à l'ulcère, œdème stromal dépassant largement les limites de l'ulcère (cornée sous-jacente gris translucide ou jaunâtre) et réaction uvéale intense (myosis, parfois hypopion).

L'aggravation de cette infection conduit à une perte de transparence cornéenne du fait de l'extension de l'infiltrat dense, d'une kératomalacie (cornée devenant molle, subissant une lyse cornéenne par action des métallo-protéases (ulcère « à collagénases ») pouvant conduire à une descemétocèle et à la perforation. Ces enzymes lytiques sont à la fois d'origine endogène (macrophages, neutrophiles, kératocytes) et d'origine exogène (bactéries), ce qui justifie l'usage systématique d'antibiotiques adap-

Georges de Geyer (GEMO)
Guillaume Payen (GEMO)
et collaborateurs
Sophie Cognard (GEMO)

tés, associés à d'autres mesures (médicales et/ou chirurgicales). La lyse cornéenne peut être très rapide dans certains cas (24 à 48 heures).

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S) LORS D'UNE KÉRATITE ULCÉRATIVE

1. Cytologie cornéenne

L'examen cytologique du raclage cornéen est le moyen de confirmer une infection lors d'un ulcère stromal et d'orienter le choix de l'antibiotique au chevet du malade. Le prélèvement nécessite un apprentissage. Il s'effectue par exfoliation (cytobrosse ou écouvillon) ou par grattage de la base et des berges de l'infiltrat stromal sous biomicroscope. Lorsque la cornée est amincie, les risques de perforation cornéenne et de contamination endoculaire secondaire rendent ce prélèvement particulièrement délicat. Celui-ci est étalé sur lame et coloré. La coloration de Gram pour déterminer le caractère Gram + ou Gram - d'une bactérie est particulièrement recommandée. Elle s'ajoute à l'identification des coques *versus* bacilles. Une coloration rapide (RAL ou Diff-Quick) peut aussi confirmer l'infection. La lecture se fait à l'objectif 100 sous immersion.

La présence de bacilles Gram - compatibles avec des *Pseudomonas* est particulièrement préoccupante car elle peut conduire à la perte du globe avant même l'isolement du germe.

Une infection bactérienne du stroma cornéen est caractérisée par la présence de bactéries intracellulaires et de polynucléaires dégénérés. L'interprétation de la cytologie cornéenne doit tenir compte de l'existence de faux négatifs (liés à la technique de prélèvement) et de faux positifs (pigments mélaniques extracellulaires, granules d'éosinophiles extracellulaires et artefacts de coloration).

2. Mise en culture bactérienne et antibiogramme

La réalisation d'une culture bactérienne et d'un antibiogramme n'est pas justifiée en présence d'un ulcère superficiel. En revanche, elle est recommandée en cas d'infection bactérienne stromale. Le manque de laboratoires de proximité et le délai d'obtention des résultats (souvent trop long par rapport à la vitesse d'évolution des ulcères stromaux et des kératomalacies) en sont cependant des facteurs limitants en médecine vétérinaire. La fiabilité des résultats des kits rapides d'antibiogrammes n'a pas fait l'objet d'études en ophtalmologie vétérinaire.

La technique la plus efficace est l'ensemencement immédiat du produit de grattage cornéen sur une boîte gélose chocolat transmise à un laboratoire de bactériologie vétérinaire le jour même. Un prélèvement de cornée trop superficiel pouvant donner un résultat faussement négatif, le recours aux biopsies chirurgicales de cornée pour analyse bactériologique est également possible. L'absence de laboratoire vétérinaire de proximité oblige à utiliser un milieu de transport. Une étude récente a montré que, lors de la dégradation d'un ulcère stromal, une antibiothérapie préalable au prélèvement bactériologique n'influence pas la mise en évidence de *Pseudomonas* : il est donc recommandé, dans tous les cas d'ulcères profonds s'aggravant même sous traitement antibiotique, de réaliser une mise en culture avec antibiogramme.

Du fait du développement de résistances acquises, la seule identification bactérienne ne permet plus de prédire le comportement d'une souche isolée vis-à-vis des antibiotiques, d'où l'intérêt et la nécessité de réaliser des antibiogrammes. En outre, leur interprétation doit tenir compte du fait que les résultats figurant sur l'antibiogramme d'une bactérie sont basés sur les données issues d'une administration systémique. Or les concentrations obtenues à la surface oculaire par des antibiotiques administrés par voie topique peuvent être très supérieures aux CMI de la bactérie étudiée, et un antibiotique qui est rendu « résistant » ou « intermédiaire » au résultat de l'antibiogramme peu néanmoins se révéler cliniquement efficace.

CONDUITE DU TRAITEMENT

En présence d'un ulcère cornéen, l'association antibiotique-corticoïde ne doit pas être prescrite. Les antibiotiques par voie générale n'ont pas d'intérêt, sauf en cas d'infection cornéenne aux stades de préperforation ou de perforation.

Georges de Geyer (GEMO)
Guillaume Payen (GEMO)
et collaborateurs
Sophie Cognard (GEMO)

> *Traitement antibiotique topique des ulcères simples*

Il est appliqué 3 à 4 fois par jour. En cas d'ulcères simples, l'antibiotique est arrêté dès la cicatrisation épithéliale. Celle-ci doit donc être contrôlée systématiquement après 4 à 6 jours de traitement. Quand l'ulcère est réfractaire, le traitement doit être prolongé, ou adapté, jusqu'à la cicatrisation (avec ou sans traitement chirurgical).
Les topiques antibiotiques utilisables se présentent sous la forme de collyre, de gel ou de pommade. La pommade permet une rémanence plus longue sur la surface oculaire à traiter.
Les antibiotiques disponibles dans la pharmacopée vétérinaire doivent être hiérarchisés en fonction de leur catégorisation par l'AMEG* *(Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group)* et de leur efficacité sur la bactérie incriminée :

1. la chlortétracycline, AMEG D, tétracycline de première génération en pommade ophtalmique, bactériostatique, est active sur les bactéries Gram + et Gram -, dont *Pseudomonas* et *Chlamydophila* (utilité chez le chat). Elle possède, en outre, une action anti-inflammatoire et une action spécifique sur la cicatrisation des ulcères épithéliaux chroniques chez le chien.
2. L'acide fusidique, AMEG D, gel à 1 %, est actif sur les staphylocoques avec une rémanence de 12 heures. Il pénètre bien dans la cornée et il est particulièrement recommandé chez le chien en traitement initial des ulcères simples, ainsi que des ulcères associés à une insuffisance lacrymale modérée.
3. Le chloramphénicol, AMEG C, pommade à 1 %, action bactériostatique, est actif sur un large spectre de Gram + (notamment staphylocoques et streptocoques) et Gram -, à l'exception de *Pseudomonas æruginosa* mais incluant les mycoplasmes. Il est utile chez le chat dans un contexte de coryza et, grâce à son pouvoir couvrant, il est intéressant chez le chien en cas d'ulcères simples ou associés à des insuffisances lacrymales, ainsi que, plus spécifiquement, dans les cas des ulcères des brachycéphales.
4. La gentamicine, AMEG C, aminoside bactéricide sur *Pseudomonas* et *Staphylococcus*, avec une pénétration cornéenne facilitée par l'inflammation, est disponible sous forme collyre. Elle est utile sur les ulcères des races brachycéphales en traitement initial.
5. La néomycine, AMEG C, aminoside bactéricide à l'encontre des staphylocoques et des Gram -. Les résistances sont nombreuses. Elle ne pénètre pas la cornée.
6. La polymyxine, AMEG B, collyre (en association avec la néomycine), est bactéricide à l'encontre des Gram - exclusivement. Elle ne pénètre pas la cornée. Catégorisée AMEG B, son utilisation doit être exceptionnelle et elle ne doit pas être prescrite sur les ulcères simples.

La tobramycine, AMEG C, aminoside proche de la gentamicine, en collyre ou pommade à 0,3 %, est disponible dans la pharmacopée humaine (recours à la « cascade »). Cet antibiotique, efficace sur les staphylcoques et le *Pseudomonas*, mais peu sur les streptocoques, est une alternative possible au chloramphénicol en cas d'ulcères superficiels chez les races brachycéphales (Pékinois, Lhassa Apso, Shih Tsu, Bouledogue français, Carlin, Boston Terrier, Chihuahua, Cavalier King-Charles Spaniel…).

***Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

> *Traitement antibiotique topique des ulcères stromaux*

Ce traitement varie selon le caractère aigu ou non de l'ulcère stromal [1-4].
Si l'ulcère stromal est chronique et sans douleur apparente, l'application doit être réalisée 4 à 5 fois par jour. Le traitement est interrompu après contrôle de l'épithélialisation (test à la fluorescéine négatif).
Si l'ulcère stromal est évolutif avec les signes d'une infection aigüe précédemment décrits, la prise en charge est urgente et intensive. Elle fait appel à des antibiotiques pénétrant bien la cornée (*cf. infra)*. Elle consiste en une instillation toutes les 1 à 2 heures, y compris la nuit, préférentiellement en hospitalisation, associée à une évaluation spé-

Georges de Geyer (GEMO)
Guillaume Payen (GEMO)
et collaborateurs
Sophie Cognard (GEMO)

cifique, quotidienne *a minima*. L'amélioration de l'ulcère s'observe par une diminution de sa taille, visualisée à l'aide de la fluorescéine, ainsi que par une diminution de la réaction inflammatoire stromale adjacente, d'une part, et uvéale d'autre part. Le traitement est prolongé 8 jours au-delà de la cicatrisation complète de l'ulcère tout en diminuant progressivement la fréquence des applications ou instillations.
La diffusion d'antibiotiques après une injection sous-conjonctivale ou par iontophorèse permet d'obtenir, de façon intéressante, des fortes concentrations *in situ* mais celles-ci décroissent rapidement.

Les antibiotiques bactéricides ayant une pénétration cornéenne disponibles en pharmacopée humaine sont à utiliser dans cet ordre de préférence :

1. la tobramycine, AMEG C, collyre ou pommade à 0,3 %, aminoside bactéricide actif sur staphylocoques et *Pseudomonas*, avec une pénétration cornéenne facilitée par l'inflammation ; la forme pommade prolonge avantageusement le temps de contact de la molécule avec la cornée et un réservoir se forme dans les culs de sac conjonctivaux. En cas de présence de coques Gram + à la cytologie, une association avec du chloramphénicol (pour cibler les streptocoques) peut être envisagée.

2. Les fluoroquinolones**, AMEG B, antibiotiques d'importance critique, en collyre ou en pommade, sont bactéricides sur les bactéries Gram - et Gram +. Elles présentent une excellente pénétration cornéenne. L'article 3 de l'arrêté du 18 mars 2016 (*cf.* fiche « aspects réglementaires ») autorise l'utilisation de fluoroquinolones à usage humain pour une administration par **voie locale de ces substances à destination exclusive des animaux de compagnie et des équidés.** Il s'agit de la ciprofloxacine**, de l'ofloxacine**, et de la norfloxacine**.
   L'usage de ces antibiotiques doit être réservé au traitement des infections bactériennes confirmées de la cornée, ayant fait l'objet d'un antibiogramme, en l'absence d'antibiotique efficace et adapté ne contenant pas ces molécules d'importance critique. Étant donné le risque de perte du globe oculaire secondairement à une infection à *Pseudomonas*, le recours à une fluoroquinolone peut être toléré en présence de bacilles Gram - à l'examen cytologique, en attendant la confirmation de l'antibiogramme.

3. Si une aggravation des lésions cornéennes est notée ou si l'ulcère ne s'améliore pas sous 48h, une prise en charge chirurgicale spécialisée est nécessaire.

**Antibiotiques d'importance critique : *réglementation spécifique et contraignante https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

> *Traitement antibiotique par voie générale d'un ulcère de cornée*

Ce traitement est rarement utile. Il est réservé aux situations graves de perforation avec risque d'endophtalmie. L'inflammation, majeure dans ces cas-là, favorise notamment la pénétration des antibiotiques systémiques au travers de la barrière hémato-aqueuse. La marbofloxacine** injectée par voie intraveineuse présente une bonne pénétration intraoculaire. L'enrofloxacine**, administrée à plus de 5mg/kg/j, a montré une toxicité pour la rétine des chats [5, 6].

MESURES ALTERNATIVES ET COMPLÉMENTAIRES

Lors de kératite ulcérative, il convient de s'assurer de l'absence de facteurs de risque, notamment de sécheresse oculaire, et la combattre si nécessaire.
Le nettoyage, la désinfection et la tonte péri-oculaire des poils longs sont indispensables lorsque les sécrétions purulentes péri-oculaires sont abondantes et lorsqu'un érythème palpébral est noté. Ce lavage est réalisé 2 à 3 fois par jour, préférentiellement avec un sérum physiologique oculaire sans conservateur.
Certains traitements chirurgicaux cornéens (kératectomie, greffe de lambeau conjonctival, greffe de lambeau cornéen transposé, greffe de collagène ou de membrane amniotique, *cross linking*...) peuvent être effectués dans l'urgence en cas d'infection profonde, de kératomalacie ou de lyse cornéenne avec risque de perforation. Ces traitements sont réalisés sous anesthésie générale et sous microscope opératoire. Les greffons pédiculés de conjonctive représentent un apport vasculaire *in situ*, justifiant dans ce cas l'utilisation d'antibiotiques systémiques atteignant précisément le site ulcéré.
Le recouvrement par la membrane nictitante et la pose de lentille thérapeutique de collagène sont contre-indiqués lors d'infection cornéenne.

RETOUR AU SOMMAIRE

Georges de Geyer (GEMO)
Guillaume Payen (GEMO)
et collaborateurs
Sophie Cognard (GEMO)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. REGNIER A. Clinical pharmacology and therapeutics. Part 2 : antimicrobials, antiinflammatory agents, and antiglaucoma drugs. In : Gelatt KN, ed, Veterinary Ophthalmology. Fourth ed. Ames : Blackwell publishing ; 2007 : 288-331.

2. CHAUDIEU G. Thérapeutique et gestes chirurgicaux simples en ophtalmologie vétérinaire. Paris : Elsevier Masson ; 2008.

3. MAGGS DJ. Ocular pharmacology and therapeutics. In : Maggs DJ, Miller PE, Ofri R, eds, Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology. Fourth ed. Saint Louis : Saunders-Elsevier publishing ; 2008 : 33-43.

4. KERN TJ. Antibacterial agents for ocular therapeutics. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2004 ; 34 : 655-68.

5. REGNIER A ET COLL. Population pharmacokinetics of marbofloxacin in aqueous humor after intravenous administration in dogs. Am J Vet Res. 2003 ; 7 : 889-93.

6. GELATT KN, VAN DER WOERDT A, KETRING KL, ANDREW SE, BROOKS DE, BIROS DJ, DENIS HM, CUTLER TJ. Enrofloxacin-associated retinal degeneration in cats. Vet Ophthalmol. 2001 Jun ; 4 (2) : 99-106. Erratum in: Vet Ophthalmol 2001 Sep ; 4 (3) : 231

7. TSVETANOVA, A. Melting corneal ulcers (keratomalacia) in dogs : A 5-year clinical and microbiological study (2014–2018). Vet. Ophthalmol. 2021, 24 : 265-278.

8. GUYONNET A. Outcome of medical therapy for keratomalacia in dogs. J Small Anim Pract. 2020 Apr ; 61 (4) : 253-258.

9. PISELLA PJ. Anti-infectieux : Les antibiotiques en ophtalmologie. Rapport SFO 2015- Surface Oculaire. Partie III ; Chapitre 17.

RETOUR AU SOMMAIRE

Emilie Tessier (GENAC)
Adeline Linsart (GENAC)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

CONJONCTIVITES BACTÉRIENNES CHEZ LE LAPIN

OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

- **En présence d'une conjonctivite isolée d'origine bactérienne, une antibiothérapie locale est suffisante.**
- **Il convient de s'assurer de l'absence de dacryocystite associée, pouvant évoquer une origine dentaire, et modifier les recommandations thérapeutiques.**

SITUATION ACTUELLE [1-3]

> *Contexte*

Les conjonctivites sont fréquentes chez le lapin mais leurs causes sont variées (inflammation d'origine environnementale, traumatique, néoplasique, à médiation immune ou encore infectieuse : bactéries, virus, champignons). L'étude des conditions de vie du lapin est essentielle dans le recueil des commémoratifs car l'environnement agit comme un facteur favorisant les conjonctivites bactériennes. Elles peuvent également être associées à des signes respiratoires ou à une dacryocystite, celle-ci étant majoritairement d'origine dentaire.

La flore conjonctivale du lapin comprend des espèces bactériennes variables au cours du temps chez un même individu. Les staphylocoques sont fréquemment présents alors que *Micrococcus spp.*, *Bacillus spp.* ou *Corynebacterium spp.* ne le sont pas systématiquement. *Pasteurella multocida*, auparavant considérée comme principal agent de la conjonctivite bactérienne du lapin, est également identifiée dans la flore conjonctivale normale du lapin et n'est donc plus systématiquement incriminée [2,3].

Ces affections ne sont pas considérées comme zoonotiques.

> *Pratiques actuelles de traitement [1, 6, 8]*

Le traitement d'une conjonctivite bactérienne repose d'abord sur l'identification et la correction de la cause favorisante. L'utilisation non raisonnée des antibiotiques par voie topique en cas de conjonctivite peut conduire à des résistances bactériennes, modifier la flore commensale et affaiblir les défenses naturelles de la surface oculaire.
Chez le lapin, espèce particulièrement sensible à la toxicité de certaines familles d'antibiotiques, il convient de prendre en compte une possible résorption systémique après administration locale des antibiotiques. Il est particulièrement important de privilégier des molécules pour lesquelles des études de tolérance et de pharmacocinétique / pharmacodynamie sont disponibles.

Il est essentiel de bien caractériser la conjonctivite et d'en rechercher les différentes causes. Un examen oculaire approfondi permet de s'assurer qu'il n'y a pas d'inflammation intra-oculaire nécessitant une prise en charge bien spécifique. Il faut éliminer toute irritation mécanique (corps étranger végétal, cil ectopique, entropion...) ou défaut de production lacrymale.
L'examen du point lacrymal permet d'identifier une dacryocystite en massant le canthus médial de manière à y faire apparaître des productions mucopurulentes. Celle-ci peut aussi se manifester par une narine ou un carpe sales. Des signes respiratoires hauts (éternuements, écoulements du nez et des yeux) doivent faire suspecter une atteinte respiratoire haute accompagnée de manifestations oculaires plutôt qu'une simple conjonctivite bactérienne.

> *Pathogènes en cause [1, 7, 9]*

Les conjonctivites bactériennes sont le plus fréquemment provoquées par *Staphylococcus spp.*, *Bordetella spp.*, *Streptococcus spp.* et *Pasteurella spp.*

Emilie Tessier (GENAC)
Adeline Linsart (GENAC)

> Résistances connues [4]

Une étude menée sur des échantillons (non oculaires) prélevés sur des lapins malades ou décédés a mis en évidence la présence de staphylocoques chez 86/158 échantillons. 100 % des staphylocoques coagulase positive identifiés étaient résistants à la méticilline, 39,5 % à la tétracycline. Parmi les staphylocoques coagulase négative, les répartitions étaient respectivement de 83,3 % et 66,7 %. Des gènes de résistance bactérienne aux antibiotiques (icaA, sdrD, mecA...) ont également été régulièrement identifiés dans cette étude. Bien que celle-ci ne concernait pas des prélèvements oculaires, elle souligne le risque d'antibiorésistance chez le lapin de compagnie.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ? [1, 6, 8]

Une conjonctivite bactérienne isolée accompagnée d'un épiphora séreux peu abondant, sans atteinte des voies lacrymales ni atteinte dentaire ou respiratoire, ne nécessite pas de recourir à une antibiothérapie.

En cas de doute, un examen cytologique permet de confirmer une infection.

Chez le lapin, le traitement d'une conjonctivite par des antibiotiques est justifié dans les situations suivantes :

- présence de sécrétions conjonctivales purulentes ou muco-purulentes blanchâtres sur la surface des conjonctives et éventuellement de la cornée et des rebords palpébraux. Ces sécrétions sont associées à une hyperhémie conjonctivale et un à chémosis d'intensité variable dans les infections aigües. Des follicules ou des papilles sont retrouvés dans les infections chroniques. Une conjonctivite bactérienne *stricto sensu*, n'entraîne ni douleur importante (blépharospasme minime à modéré), ni trouble de la vision, ni photophobie ;
- éléments épidémiologiques et cliniques compatibles avec une infection par *Pasteurella multocida* ou *Bordetella bronchiseptica*. Une antibiothérapie systémique et éventuellement locale, selon l'intensité des lésions oculaires, est alors nécessaire ;
- en parallèle du traitement d'une cause prédisposante (sécheresse oculaire par déficit lacrymal, traitement prolongé par l'association sulfamides-triméthoprime, corps étranger conjonctival (foin...) ;
- ulcère de la cornée associé à la conjonctivite.

Selon l'intensité des signes observés et la présence ou non d'une maladie concomitante, l'antibiothérapie sera administrée par voie locale ou systémique.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S) LORS D'UNE CONJONCTIVITE BACTÉRIENNE [1, 6, 8]

L'examen cytologique est une méthode rapide permettant de confirmer une infection conjonctivale. Les colorations (RAL, Diff-Quick ou Gram) permettent d'obtenir des informations précieuses pour la mise en place d'un traitement initial.

Le prélèvement est peu invasif, sans effet secondaire et sans contre-indication. Il s'effectue avec une cytobrosse stérile, une spatule ou un applicateur médical (coton-tige®).

Le prélèvement est étalé sur lame. Si le praticien ne souhaite pas en faire la lecture, il peut envoyer une ou plusieurs lames non colorées à un laboratoire de biologie vétérinaire. Le praticien peut cependant interpréter lui-même la lame, à condition d'avoir réalisé un apprentissage préalable.

La lecture se fait à l'objectif 100 sous immersion. La présence d'hétérophiles dégénérés et de bactéries en grand nombre ou de bactéries intracellulaires confirme une infection. Les granules de pigments mélaniques des cellules épithéliales, les granules de granulocytes éosinophiles et les artefacts de colorant en position intra - ou extracellulaire peuvent être à l'origine de faux positifs.

La réalisation d'une culture bactérienne et d'un antibiogramme lors de conjonctivite bactérienne n'est pas justifiée en routine pour différentes raisons :

- les bactéries en cause sont, dans la plupart des cas, des germes opportunistes connus ;

Emilie Tessier (GENAC)
Adeline Linsart (GENAC)

- dans la grande majorité des cas, les antibiotiques locaux proposés dans la pharmacopée vétérinaire, associés à des soins de lavage ou à des antiseptiques, permettent de guérir la conjonctivite bactérienne dans un délai inférieur à 8 jours.

Un antibiogramme est justifié dans le cas exceptionnel d'une conjonctivite bactérienne réfractaire au traitement initial et après exclusion de toute autre affection concomitante (affections dentaires ou respiratoires notamment).

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Traitement antibiotique d'une conjonctivite bactérienne [1, 6, 8]*

Les topiques contenant des antibiotiques se présentent sous la forme de collyres, de gels ou de pommades.
La monothérapie est recommandée. La posologie est d'une goutte de collyre 4 fois par jour jusqu'à guérison (en général 5 à 8 jours) lors d'une forme aiguë et d'une goutte de collyre ou de pommade 2 à 4 fois par jour pendant 10 jours en cas de chronicité.

Les antibiotiques disponibles dans la pharmacopée vétérinaire sont :

- l'acide fusidique (AMEG* D), gel à 1 %, actif sur de nombreuses bactéries Gram + et particulièrement les staphylocoques avec une action de 12 heures ;
- la chlortétracycline (AMEG* D), pommade ophtalmique, antibiotique bactériostatique à large spectre incluant des bactéries Gram + et Gram -, aérobies et anaérobies ;
- la néomycine (AMEG* C), aminoside bactéricide pour les staphylocoques et les Gram - (à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa*). Les résistances sont nombreuses. Elle peut entraîner une réaction d'allergie lors de son utilisation à long terme ;
- le chloramphénicol (AMEG* C), pommade à 1 %, bactériostatique, actif sur un large spectre de Gram + et de Gram -, à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa*, et sur les mycoplasmes. Attention, cette molécule est interdite chez le lapin producteur de denrées. Elle est inscrite au tableau 2 des substances interdites du règlement LMR ;
- la gentamicine (AMEG* C), aminoside bactéricide pour les staphylocoques et les Gram - (dont *Pseudomonas aeruginosa*, sauf si résistance acquise) ;
- la polymyxine, (classification AMEG* B) bactéricide; action limitée aux Gram - (dont *Pseudomonas aeruginosa*). La polymyxine est le plus souvent associée à la néomycine (AMEG C).

***Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

Les antibiotiques catégorisés AMEG D doivent être privilégiés par rapport aux catégories C, voire B.

> *Mesures alternatives et complémentaires*

Un lavage conjonctival est un préalable indispensable à tout traitement antibiotique, par voie topique, d'une conjonctivite bactérienne.
Un simple lavage conjonctival (sérum physiologique oculaire) ou l'utilisation d'antiseptiques oculaires (ammonium quaternaire, acide borique), présents dans les solutions de lavage oculaire vétérinaires, peut suffire à traiter une prolifération bactérienne conjonctivale.
Le traitement de la cause sous-jacente d'une conjonctivite bactérienne (dacryocystite bactérienne, ophtalmie néonatale, sécheresse oculaire, blépharite marginale infectée, corps étranger, entropion, dermoïde, tumeur...) est indispensable.

Emilie Tessier (GENAC)
Adeline Linsart (GENAC)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BEDARD KM. Ocular surface disease of rabbits. Vet lin Exot Anim 2019 (22) : 1-14.

2. BOURGUET A, DESPREZ I ET COLL. Conjunctival bacterial and fungal flora and cutaneous fungal flora in healthy domestic rabbits *(Oryctolagus cuniculus)*. J Small Anim Pract. 2019 Jul ; 60 (7) : 417-422.

3. COOPER SC, MCLELLAN GJ, RYCROFT AN. Conjunctival flora observed in 70 healthy domestic rabbits *(Oryctolagus cuniculus)*. Vet Rec 2001 ; 149 (8) : 232–5.

4. EID S, HAFEEZ SAMIR A. Antimicrobial resistance attributes of staphylococci isolated from rabbits. Bioscience research. 2018, 15 (2) : 862-872.

5. KERN TJ. Antibacterial agents for ocular therapeutics. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2004 ; 34 : 655-68.

6. MAGGS DJ. Ocular pharmacology and therapeutics. In : Maggs DJ, Miller PE, Ofri R, eds, Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology. Fourth ed. Saint Louis : Saunders-Elsevier publishing ; 2008 : 33-43.

7. OKERMAN L, DEVRIESE LA, MAERTENS L, ET AL. Cutaneous staphylococcosis in rabbits. Vet Rec 1984 ; 114 (13) : 313–5.

8. REGNIER A. Clinical pharmacology and therapeutics. Part 2 : antimicrobials, antiinflammatory agents, and antiglaucoma drugs. In : Gelatt KN, ed, Veterinary Ophthalmology. Fourth ed. Ames : Blackwell publishing ; 2007 : 288-331.

9. SNYDER SB, FOX JG, CAMPBELL LH, ET AL. Disseminated staphylococcal disease in laboratory rabbits *(Oryctolagus cuniculus)*. Lab Anim Sci 1976 ; 26 (1) : 86–8.

RETOUR AU SOMMAIRE

Juan Hernandez (GEMI)
Olivier Dossin (GEMI)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

ENTÉRITES AIGÜES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

RÉSULTAT ATTENDU

1. Limiter au maximum l'utilisation des antibiotiques lors d'entérite aigüe en conformité avec les recommandations en vigueur ;

2. Connaître les critères cliniques et biologiques justifiant l'utilisation d'antibiotiques lors d'entérite aigüe ;

3. Citer les antibiotiques utilisables lors d'entérite aigüe lorsque l'antibiothérapie a été jugée indispensable.

SITUATION ACTUELLE

> Contexte

Les causes de diarrhée aigüe sont multiples chez le chien et le chat et regroupent :

- **des causes infectieuses** virales, parasitaires ou bactériennes ;
- **des causes alimentaires ;**
- **des causes toxiques ;**
- **des causes métaboliques** (insuffisance rénale, maladie d'Addison, pancréatite, insuffisance hépatique aigüe).

Dans la plupart des cas, aucune cause n'est identifiée (ou exhaustivement recherchée) et le syndrome diarrhée aigüe est qualifié d'idiopathique. Les causes alimentaires ou toxiques sont assez fréquentes et rétrocèdent spontanément ou avec de simples mesures d'hygiène. Les causes métaboliques nécessitent une prise en charge spécifique. C'est pourquoi lors de diarrhée, l'utilisation d'un antibiotique est souvent inutile, voire néfaste par ses effets sur le microbiote intestinal en favorisant la prolifération de populations bactériennes résistantes et l'installation d'une dysbiose intestinale.

> Pratiques actuelles de traitement

Les pratiques actuelles incluent des mesures diététiques (diète hydrique puis réalimentation hyperdigestible), l'administration de pansements intestinaux (montmorillonite, smectite,...) et, trop fréquemment, l'usage systématique mais inapproprié d'un antibiotique (sulfaguanidine, framycétine, amoxicilline en particulier). Des études récentes ont montré que même lors de syndrome de diarrhée aigüe hémorragique (sans signes d'infection), le recours à l'antibiothérapie n'améliorait ni le pronostic ni le temps de guérison [4 ; 6].

> Pathogènes en cause

Les entérites primitives bactériennes existent mais sont assez rares chez les carnivores domestiques *(Clostridium difficile, Clostridium perfringens, Salmonella spp., Campylobacter jejuni)* [2]. En revanche les entérites virales ou parasitaires restent d'actualité et nécessitent une vigilance diagnostique à cause du risque contagieux, (en particulier lors de parvovirose), mais également parce que les infestations parasitaires requièrent un traitement spécifique.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Les indications du recours à l'antibiothérapie lors de diarrhée aigüe sont les suivantes :

1. suspicion d'entérite bactérienne (rare) ;
2. parvovirose ;
3. présence de signes d'alerte (*cf infra*).

Signes d'alerte devant motiver la mise en place d'une antibiothérapie lors de diarrhée aigüe [5] :

1. **persistance de signes généraux après une réhydratation**, un traitement symptomatique et une prise en charge de la douleur (par exemple : abattement, tachycardie, tachypnée ou hypotension, voire état de choc) ;

Juan Hernandez (GEMI)
Olivier Dossin (GEMI)

2. **signes de réaction inflammatoire systémique :** fièvre, hyperleucocytose avec neutrophiles immatures (courbe d'Arneth déviée à gauche) ou toxiques, leucopénie ;
3. **contexte d'immunodépression** (traitement immunomodulateur, leucopénie) ;
4. **signes de dysfonctionnement hépatique** pouvant suggérer une mauvaise clairance des bactéries en cas de translocation (shunt porto-systémique, cytolyse hépatique importante).

À NOTER

Contrairement à une idée reçue fréquente, la seule présence de sang dans les selles n'est pas une raison pour avoir recours à une antibiothérapie lors de diarrhée aigüe [5 ; 6].

RECHERCHER ET IDENTIFIER UNE CAUSE BACTÉRIENNE

Les entérites bactériennes existent mais sont rares chez les carnivores domestiques et leurs méthodes d'identification sont souvent complexes à réaliser et/ou à interpréter [2]. La mise en évidence d'une bactérie potentiellement pathogène ne prouve pas son implication car les porteurs sains sont nombreux. Par ailleurs, certaines bactéries potentiellement pathogènes font partie du microbiote normal des chiens et des chats (*Clostridium perfringens* en particulier). Les tests de détection sont relativement peu utilisés à cause des difficultés d'interprétation. Les techniques diffèrent selon l'agent recherché :

- ***Clostridium difficile* :** mise en évidence de l'agent par culture ou ELISA antigène ou PCR, combinée à la recherche de la toxine par ELISA ou de son gène par PCR ;
- ***Clostridium perfringens* :** mise en évidence de l'agent par PCR, combinée à la recherche de la toxine par ELISA ou de son gène par PCR ;
- ***Salmonella spp.* :** mise en évidence de l'agent par PCR ou cultures répétées ;
- ***Campylobacter jejuni* :** observation directe par cytologie des selles, culture de la bactérie (milieux spéciaux car bactérie microaérophile), techniques moléculaires (PCR).

CONDUITE DU TRAITEMENT

La pierre angulaire du traitement dans les cas non spécifiques est une fluidothérapie massive et adaptée aux déséquilibres hydro-électrolytique et acido-basique. Une réévaluation fréquente est nécessaire pour adapter la nature et le rythme de la fluidothérapie à l'état du patient. En parallèle, les vomissements doivent être pris en charge.

> *Quel traitement antibiotique prescrire dans les cas où il est nécessaire ?*

L'antibiothérapie lors de diarrhée aigüe n'est indiquée que dans les cas où une cause infectieuse spécifique est identifiée et dans les autres cas **uniquement** quand un critère de gravité est identifié. L'objectif principal de l'antibiothérapie est alors de traiter ou prévenir un *sepsis* ou une bactériémie. Le traitement est nécessairement débuté par une antibiothérapie probabiliste. L'antibiothérapie ciblée n'est utilisée que dans les cas où l'animal ne répond pas correctement au premier traitement. En particulier, il est déconseillé de recourir aux fluoroquinolones* sauf dans les cas particulièrement graves et qui s'aggravent malgré le traitement. L'évolution clinique est alors le seul guide et aucun critère objectif ne peut être avancé. L'antibiothérapie doit être la plus courte possible (souvent le temps de l'hospitalisation). La dose est calculée au plus juste afin d'éviter tout sous-dosage. L'utilisation du métronidazole est actuellement très controversée car une étude n'a, d'une part, pas montré de bénéfice à l'associer à l'amoxicilline (AMEG** D) [3] et, d'autre part, parce qu'il induit une dysbiose qui persiste pendant au moins 4 semaines chez les chiens traités [1]. La dose de 10-15 mg/kg toutes les 12 heures en IV ou PO est actuellement empiriquement prescrite.

Juan Hernandez (GEMI)
Olivier Dossin (GEMI)

	MOLÉCULE	POSOLOGIE
Traitement initial	Amoxicilline/acide clavulanique (AMEG C)	12,5 mg/kg toutes les 12 heures, voie IV, IM ou PO
	Gentamicine (AMEG C) en association amoxicilline/ acide clavulanique (AMEG C)	6,6 mg/kg une fois par jour chez le chien ; 4,4 mg une fois par jour chez le chat par voie IV. Administration à réserver aux animaux bien hydratés, non azotémiques, non hypotendus - Surveiller la fonction rénale.
Cas particuliers	Triméthoprime-sulfamide (AMEG D)	15 mg/kg toutes les 12 heures, voie IV, IM, SC ou PO
	Enrofloxacine* (AMEG B)	5 à 20 mg/kg dose hors AMM, (ne pas dépasser la dose de 5 mg/kg chez le chat) toutes les 24 heures, voie IV, IM, PO
	Marbofloxacine* (AMEG B)	2 à 8 mg/kg (dose hors AMM) toutes les 24 heures, voie IV, SC ou PO

*** Antibiotique d'importance critique : réglementation spécifique et contraignante**
https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629
**** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

« Le respect des doses du RCP des spécialités utilisées est la règle jusqu'à éventuelle évolution et/ou réévaluation »

> *Mesures complémentaires*

Elles sont fondamentales et comprennent :

1. **Mesures alimentaires :** une diète hydrique (absence de nourriture mais eau à disposition à compter du contrôle des vomissements) pendant 24 heures est indiquée. La réintroduction de l'alimentation doit être rapide après ce délai et dans les cas les plus graves, une alimentation par sonde doit être envisagée.
2. **Probiotiques :** Des études récentes ont pu établir l'intérêt de certains probiotiques (Vivomixx®, [7] par exemple) ou de la transplantation de flore fécale [3]. A noter que tous les probiotiques ne sont pas équivalents et qu'il faut utiliser ceux pour lesquels des études cliniques sont disponibles. Ces actions sur la flore intestinale sont probablement plus appropriées que l'antibiothérapie dans la plupart des cas, mais les études cliniques font encore défaut.
3. **Pansements digestifs**
4. **Modificateurs de la motricité digestive :** il est recommandé de les éviter surtout dans les cas graves car la stase qu'ils induisent pourrait favoriser les translocations bactériennes.

RETOUR AU SOMMAIRE

Juan Hernandez (GEMI)
Olivier Dossin (GEMI)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. CHAITMAN J, ZIESE A-L RACHEL PILLA R, ET AL. Fecal Microbial and Metabolic Profiles in Dogs with Acute Diarrhea Receiving Either Fecal Microbiota Transplantation or Oral Metronidazole. Front Vet Sci 2020, 7 : 192.

2. MARKS SL. Enteric bacterial diseases. In :SJ Ettinger, EC Feldman and E Côté, eds, Textbook of Veterinary Internal Medicine. St Louis : Elsevier; 2017 : 957-962.

3. ORTIZ V, KLEIN L, CHANNELL S, ET AL. Evaluating the effect of metronidazole plus amoxicillin-clavulanate versus amoxicillin-clavulanate alone in canine haemorrhagic diarrhea: a randomised controlled trial in primary care practice. J Small AnimPract 2018;59(7):398–403.

4. SHMALBERG J, MONTALBANO C, MORELLI G, et al Randomized Double Blinded Placebo-Controlled Clinical Trial of a Probiotic or Metronidazole for Acute Canine Diarrhea. Front Vet Sci 2019, 6 : 163.

5. UNTERER S, BUSCH K. ACUTE Hemorrhagic Diarrhea Syndrome in Dogs. Vet Clin North Am Small AnimPract. 2020, in press.

6. UNTERER S, STROHMEYER K, KRUSE BD, ET AL. Treatment of aseptic dogs with hemorrhagic gastroenteritis with amoxicillin/clavulanic acid: a prospective blinded study. J Vet Intern Med 2011;25 : 973–9.

7. ZIESE AL, SUCHODOLSKI JS, HARTMANN K, ET AL. Effect of probiotic treatment on the clinical course, intestinal microbiome, and toxigenic Clostridium perfringens in dogs with acute hemorrhagic diarrhea. PLoS One 2018;13(9): e0204691.

RETOUR AU SOMMAIRE

Juan Hernandez (GEMI)
Olivier Dossin (GEMI)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

ENTÉROPATHIES CHRONIQUES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

OBJECTIFS

1. Éviter l'utilisation systématique des antibiotiques lors d'entéropathie chronique ;
2. Connaître les situations dans lesquelles un antibiotique peut être utilisé.

SITUATION ACTUELLE

> *Contexte*

L'appellation « entéropathie chronique » désigne l'ensemble des affections des animaux présentant de la diarrhée depuis au moins 3 semaines. La classification actuelle des entéropathies chroniques comprend des entéropathies idiopathiques qui sont les plus fréquentes et des entéropathies spécifiques.

Entéropathies non spécifiques

Ces entéropathies sont caractérisées par l'existence d'une inflammation intestinale pour laquelle aucune cause n'est identifiable (entérites chroniques idiopathiques – ECI). Elles sont divisées en quatre catégories, les trois premières étant définies par le traitement auquel elles répondent.

- ***Les entéropathies répondant au changement alimentaire***

Le traitement des ECI répondant à un changement alimentaire est *a priori* simple puisqu'il suffit de changer de type d'aliment. En pratique, il peut être assez compliqué à mettre en œuvre car il faut en fait trouver l'aliment qui convient à chaque cas et malheureusement il n'existe aucun test diagnostique fiable pour identifier les entéropathies répondant au changement alimentaire *a priori*.

L'essai thérapeutique est donc la seule possibilité et la progression suivante est conseillée :

1. si l'animal reçoit un aliment « bas de gamme », le passage à un aliment « premium » peut suffire à améliorer le dysfonctionnement intestinal ;
2. si l'animal reçoit déjà un aliment « premium », le passage à un aliment de type hyperdigestible ou hypoallergénique est l'étape logique ;
3. si l'animal reçoit un aliment hyperdigestible, le passage à un aliment hypoallergénique (hydrolysats protéiques ou véritable régime d'éviction ménager) est recommandé.

A noter que dans l'espèce canine, ces entéropathies répondant à l'alimentation représentent la grande majorité des cas d'ECI (environ 65% dans une étude anglaise) [1].

- ***Les entéropathies répondant aux antibiotiques***

Le mécanisme pathogénique de ces entéropathies n'est pas élucidé. Une étude rapporte une prévalence de 16% environ chez le chien en Angleterre [1]. Cette entité n'est pas reconnue chez le chat. Le traitement consiste en l'administration de métronidazole (AMEG* D : 10 à 15 mg/kg/j PO deux fois par jour) sur une durée limitée à quelques semaines. L'utilisation de la tylosine (AMEG C, 20 mg/kg PO deux à trois fois par jour, hors AMM) peut aider dans certains cas [7].

Récemment, un groupe d'experts a fortement remis en cause l'utilisation des antibiotiques lors d'ECI chez le chien [2], en particulier à cause du risque de sélection de bactéries multirésistantes mais aussi parce que les conséquences sur la flore digestive à moyen et long terme ne sont pas nécessairement bénéfiques. Leur recommandation est de limiter l'utilisation des antibiotiques aux cas ne répondant à aucun autre traitement y compris les immunosuppresseurs et de privilégier le métronidazole ou,

Juan Hernandez (GEMI)
Olivier Dossin (GEMI)

quand cela est nécessaire, la tylosine, en évitant absolument les quinolones fluorées** ou l'association amoxicilline-acide clavulanique (AMEG C) [2]. Une alternative actuellement à l'étude pourrait être la transplantation de flore fécale mais des études cliniques sont nécessaires pour en préciser l'intérêt [3]. Enfin, l'utilisation des probiotiques pourrait représenter une alternative aux antibiotiques. Attention, tous les probiotiques ne sont pas identiques et n'ont pas tous prouvé leur efficacité. Le Vivomixx® (Arkopharma) est efficace dans certaines formes d'ECI du chien [10]. Le produit s'appelait VSL#3 à l'époque de l'étude, il correspond au Vivomixx® actuel.

*** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

**** Antibiotiques d'importance critique :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

- ***Les entéropathies répondant aux immunomodulateurs***

L'administration de prednisolone est souvent nécessaire. La dose initiale de prednisolone est de 1-2 mg/kg/j lors d'ECI. Un protocole dégressif lent est réalisé sur plusieurs mois. Si la réponse clinique n'est pas satisfaisante et qu'une inflammation importante est identifiée sur les biopsies digestives, l'ajout d'un autre agent immunodépresseur est possible (ciclosporine, chlorambucil ou azathioprine). Chez le chat, le chlorambucil (Chloraminophène® 0,2 mg/kg/j ou 1 gélule de 2 mg tous les 2 ou 3 jours selon le poids du chat) est préféré lors de mauvaise réponse à la corticothérapie [7].

Une alimentation hyperdigestible et hypoallergénique est nécessaire pour réduire la stimulation du système immunitaire associée à la muqueuse intestinale. Un aliment diététique hypoallergénique utilisant une source de protéines originale et/ou des protéines fractionnées est souvent privilégié. Une ration ménagère constituée de protéines particulières (poisson, viande de cheval, porc, lapin, canard…) est une alternative. Enfin, l'utilisation concomitante de probiotiques peut être intéressante [10] et doit être préférée à l'antibiothérapie.

- ***Les entéropathies exsudatives***

Les entéropathies exsudatives se caractérisent par une fuite de protéines dans la lumière intestinale avec le plus souvent une diarrhée et un amaigrissement, une hypoalbuminémie secondaire qui peut entraîner l'apparition d'œdèmes déclives ou d'épanchement intra-cavitaires. Lors de lymphangiectasie idiopathique ou secondaire à un processus inflammatoire chronique, le traitement comporte les trois mêmes volets que lors d'entéropathie répondant aux immunomodulateurs. Quelques particularités sont toutefois à connaître : il faut donner une alimentation hyperdigestible et **pauvre en matière grasse** pour réduire la charge du système lymphatique intestinal et administrer de la prednisolone à la dose de 2-4 mg/kg/j. Un protocole dégressif lent est réalisé sur plusieurs mois avec suivi des protéines totales et de l'albumine sériques. L'utilisation de ciclosporine peut être indiqué dans les cas ne répondant pas aux corticoïdes. Enfin, une étude a suggéré l'intérêt de l'association prednisolone-chlorambucil [5].

Entéropathies spécifiques

- ***Les entéropathies parasitaires***

Fréquentes chez les jeunes animaux, les causes parasitaires de diarrhée chronique doivent être exclues dès les premières étapes de la démarche diagnostique y compris chez les animaux plus âgés. Pour cela, une analyse coprologique est essentielle (trois analyses augmentent la sensibilité diagnostique en particulier pour les giardias) mais bien souvent, un traitement empirique avec un vermifuge à large spectre est mis en place.

- ***La colite histiocytaire***

La colite histiocytaire est une affection inflammatoire chronique du côlon, caractérisée par une infiltration de sa muqueuse par de nombreux macrophages (PAS positifs en histologie). Cette inflammation entraine un épaississement et des ulcérations souvent importantes de la muqueuse colique, bien visibles à l'endoscopie. La cause de cette inflammation n'est pas totalement élucidée mais il semblerait que la colite histiocytaire soit la conséquence d'un envahissement de la muqueuse par une souche entéro-invasive d'*E. coli* dans le côlon chez certains chiens génétiquement prédisposés à une réponse phagocytaire locale insuffisante [8 ; 10].

Juan Hernandez (GEMI)
Olivier Dossin (GEMI)

La colite histiocytaire affecte principalement les boxers et les bouledogues français mais elle peut être rencontrée dans de nombreuses races [6]. Plus récemment, un cas a été rapporté chez le chat [9]. Les manifestations cliniques comprennent une diarrhée mucoïde avec du sang frais, des selles fréquentes, urgentes, de volume réduit et parfois douloureuses. Avec l'évolution, on peut observer une perte de poids et une baisse d'état général. Le décès peut survenir en l'absence de traitement. Une analyse sanguine est recommandée pour exclure des causes métaboliques de diarrhée, ainsi qu'une recherche de parasites digestifs dans les selles.

Le diagnostic de colite histiocytaire nécessite obligatoirement la réalisation d'une coloscopie qui révèle des lésions de colite proliférative et/ou ulcérative. Les biopsies coliques sont indispensables et montrent une infiltration histiocytaire positive à la coloration PAS qui est le seul critère diagnostique définitif. L'implication d'une souche invasive d'*Escherichia coli* ayant été prouvée [11], l'analyse bactériologique d'une biopsie, avec antibiogramme, est recommandée. En revanche, l'analyse bactériologique des selles ne présente aucun intérêt diagnostique. Enfin, une analyse histologique des biopsies par hybridation *in situ* pour caractériser les bactéries peut être utile dans les cas où la culture est négative [6].

• ***Les entéropathies tumorales***

Le diagnostic des entéropathies tumorales (lymphome, carcinome, GIST,...) requiert la réalisation d'examens d'imagerie (échographie) et de prélèvements pour analyses histopathologiques. Cette étape est essentielle chez le chat car dans cette espèce, à la différence du chien, la prévalence du lymphome à petites cellules est pratiquement aussi importante que celle des formes idiopathiques.

> *Pratiques actuelles de traitement*

La coproculture est un examen inutile lors d'ECI. Cet examen met naturellement en évidence des bactéries (*E. coli* le plus souvent) et l'écueil, parfois observé, consiste à prescrire un traitement antibiotique sur la base de l'antibiogramme fourni pour par le laboratoire. Outre l'inefficacité thérapeutique de cette pratique, le traitement prescrit expose l'ensemble du microbiote intestinal de l'animal à l'antibiotique, avec installation secondaire d'une dysbiose, et fait prendre le risque de sélection de germes résistants.

La seule justification d'un traitement antibiotique est la gestion des *entéropathies répondant aux antibiotiques* qui **devraient représenter un diagnostic d'exclusion**, après élimination de toutes les autres options thérapeutiques. Il convient donc de limiter l'usage des antibiotiques à l'utilisation exclusive du métronidazole ou, dans certains cas très sélectionnés, de la tylosine [2].

CONDUITE DU TRAITEMENT : TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

> *Entéropathies répondant aux antibiotiques*

Outre le métronidazole, de nombreux antibiotiques ont été jugés historiquement efficaces dans le contrôle des entéropathies répondant aux antibiotiques : la tylosine, les tétracyclines, la néomycine. À la lumière des arguments développés plus haut, dans les cas où l'antibiothérapie est jugée nécessaire après une démarche rigoureuse, le métronidazole à la dose de 10-15 mg/kg toutes les 12 heures par voie orale et pour une durée limitée peut être utilisé. Dans certains cas la tylosine peut être une option alternative.

> *Cas particulier de la colite histiocytaire*

Mis en place uniquement après confirmation du diagnostic par biopsie (histologie et culture), le traitement de la colite granulomateuse comprend une fluoroquinolone** (AIC, AMEG B) pendant au moins six semaines [6]. Il ne faut pas arrêter le traitement si l'animal n'est pas totalement guéri. Récemment des souches d'*E. coli* résistantes aux fluoroquinolones et à la plupart des antibiotiques ont été identifiées lors de colite granulomateuse. Leur présence était systématiquement associée à l'utilisation préalable de fluoroquinolones avec des protocoles inadaptés [4] . **C'est pourquoi l'utilisation des fluoroquinolones doit être strictement limitée à cette indication, après un diagnostic de certitude et selon le bon protocole.**

** **Antibiotiques d'importance critique : réglementation spécifique et contraignante :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

Juan Hernandez (GEMI)
Olivier Dossin (GEMI)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ALLENSPACH K, CULVERWELL C, CHAN D. Long-term outcome in dogs with chronic enteropathies: 203 cases. Vet Rec. 2016; 178: 368.

2. CERQUETELLA M, ROSSI G, SUCHODOLSKI JS, ET AL. Proposal for rational antibacterial use in the diagnosis and treatment of dogswith chronic diarrhoea. J Small AnimPract. 2020;61 : 211-215.

3. CHAITMAN, J., JERGENS, A. E., GASCHEN, F., ET AL. Commentary on key aspects of fecal microbiota transplantation in small animal practice. Vet Med. Res and Reports. 2016; 7: 71-74.

4. CRAVEN M, DOGAN B, SHUKKEN A ET AL. Antimicrobial resistance impacts clinical outcome of granulomatous colitis in boxer dogs. J Vet Intern Med. 2010; 24: 819-824.

5. DANDRIEUX JR, NOBLE PJ, SCASE TJ, ET AL. Comparison of a chlorambucil-prednisolone combination with an azathioprine-prednisolone combination for treatment of chronic enteropathy with concurrent protein-losing enteropathy in dogs: 27 cases (2007-2010). J Am Vet Med Assoc. 2013, 242: 1705-14.

6. HALL EJ AND DAY MJ. Diseases of the Small Intestine. In : SJ Ettinger, EC Feldman and E Côté, eds, Textbook of Veterinary Internal Medicine. St Louis : Elsevier; 2017 : 1516-1564.

7. HALL EJ. Diseases of the Large Intestine. In : SJ Ettinger, EC Feldman and E Côté, eds, Textbook of Veterinary Internal Medicine. St Louis : Elsevier; 2017 : 1565-1592.

8. HAYWARD JJ, CASTELHANO MG, OLIVEIRA KC, ET AL. Complex disease and phenotype mapping in the domestic dog. Nat Commun. 2016; 7: 10460.

9. LEAL RO, SIMPSON K, FINE M, ET AL. Granulomatous colitis: more than a canine disease? A case of Escherichia coli-associated granulomatous colitis in an adult cat. JFMS Open Rep. 2017; 3 : 2055116917731168.

10. ROSSI G, PENGO G, CALDIN M ET AL. Comparison of microbiological, histological, and immunomodulatory parameters in response to treatment with either combination therapy with prednisone and metronidazole or probiotic VSL#3 strains in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. PLOS One. 2014, 9 : e94699.

11. SIMPSON KW, DOGAN B, RISHNIW M, ET AL. Adherent and invasive Escherichia coli is associated with granulomatous colitis in boxer dogs. InfectImmun. 2006, 74 : 4778-92.

RETOUR AU SOMMAIRE

Juan Hernandez (GEMI)
Suzy Valentin (GEMI)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

AFFECTIONS HÉPATOBILIAIRES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

RÉSULTAT ATTENDU

1. Identifier les critères cliniques et biologiques justifiant l'utilisation d'antibiotiques lors d'affection hépato-biliaire chez le chien et le chat ;

2. Connaître les antibiotiques à utiliser en priorité lors d'infection hépato-biliaire chez le chien et le chat.

SITUATION ACTUELLE

> *Contexte*

Chez le chien, les infections hépato-biliaires (hépatites, cholécystites ou cholangites infectieuses) sont généralement attribuables à des germes d'origine intestinale, qui colonisent les voies biliaires de manière ascendante. Les cholécystites représentent environ 25 % des affections de la vésicule biliaire chez le chien [1], parmi lesquelles 50 % sont d'origine bactérienne [2].

Chez le chat, les cholangites (anciennement dénommées cholangio-hépatites) sont des affections hépato-biliaires relativement fréquentes. On distingue deux principales entités : les cholangites lymphocytaires et les cholangites neutrophiliques. Les formes neutrophiliques sont souvent d'origine infectieuse (infection ascendante d'origine intestinale, comme chez le chien) et justifient alors une antibiothérapie prolongée.

Les signes cliniques d'une affection hépato-biliaire sont peu spécifiques : dysorexie/anorexie, vomissements/diarrhée, abattement, ictère, ptyalisme. Des examens complémentaires d'orientation sont généralement nécessaires pour en préciser la localisation hépato-biliaire : augmentation de l'activité des enzymes hépatiques, élévation de la bilirubine plasmatique, bilirubinurie ; la numération formule sanguine peut révéler une leucocytose neutrophilique et/ou une anémie par consommation, cependant ces modifications ne sont pas systématiques. L'échographie abdominale est l'examen de choix.

> *Pratiques actuelles de traitement*

Lors de cholécystite chez le chien et lorsque les répercussions sur l'état général sont limitées, un traitement médical est généralement instauré, associant cholérétique (acide ursodésoxycholique), anti-oxydants hépatotropes (S-adénosylméthionine, silybine…) et antibiotiques. En cas d'échec du traitement médical, si les données cliniques et biologiques ou si l'imagerie médicale laissent craindre une rupture des voies biliaires, une prise en charge chirurgicale est indiquée.

Lors de cholangite, le traitement associe généralement traitement symptomatique (anti-émétiques, parfois stimulants d'appétit…), anti-oxydants hépatotropes (S-adénosylméthionine, silybine…), cholérétiques (acide ursodésoxycholique) et antibiotiques.

> *Pathogènes en cause*

Les bactéries les plus fréquemment isolées [1 ; 2] lors d'infection hépato-biliaire chez le chat et le chien sont les suivantes :

- **bacilles à Gram négatif :** *Escherichia coli ;*
- **coques à Gram positif :** *Enterococcus spp., Streptococcus spp. ;*
- **anaérobies :** *Bacteroides spp., Clostridium spp.*

> *Résistances connues [2]*

- ***E. coli* :** résistance aux aminopénicillines et aux céphalosporines de première génération chez 35 à 55 % des souches ;
- ***Bacteroides spp.* :** production fréquente de bêta-lactamases.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Les éléments cliniques et biologiques devant conduire à suspecter une cause bactérienne lors d'affection hépatobiliaire sont les suivants : fièvre,

Juan Hernandez (GEMI)
Suzy Valentin (GEMI)

leucocytose neutrophilique, déplacement à gauche de la courbe d'Arneth avec présence de métamyélocytes neutrophiles en circulation, présence de neutrophiles toxiques sur le frottis.

La confirmation de l'origine infectieuse est préférable, car le traitement d'une infection hépato-biliaire requiert une antibiothérapie prolongée. L'obtention de prélèvements à visée diagnostique est réalisable relativement aisément chez le chat, mais présente plus de difficultés chez le chien en l'absence d'indication chirurgicale (voir ci-dessous). Ce sont alors les données cliniques, biologiques et l'imagerie médicale qui doivent guider le clinicien dans la décision d'instaurer ou non une antibiothérapie.

L'usage des antibiotiques lors de shunt porto-systémique ne doit pas être systématique. Il doit se limiter aux cas cliniques présentant une encéphalose hépatique et ne répondant pas à l'administration d'une alimentation spécifique, associée à du lactulose. En effet, l'administration systématique d'antibiotiques est extrapolé de la médecine humaine et n'est soutenue par aucune publication vétérinaire. Au contraire, il a récemment été démontré l'absence d'intérêt des antibiotiques dans la stabilisation médicale des patients atteints de shunts porto-systémiques en pré-opératoire [6].

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

Chez le chat, la cholécystocentèse échorepérée est un geste réalisable assez aisément par un manipulateur expérimenté. Le prélèvement est effectué sous tranquillisation avec un risque faible de complications. Elle est donc fortement recommandée lorsqu'une affection hépatobiliaire est suspectée (sauf obstruction des voies biliaires ou suspicion de cholécystite emphysémateuse). Elle est généralement couplée à la réalisation de biopsies du parenchyme hépatique, requises pour caractériser la cholangite et écarter d'autres causes d'affection hépatique. La bile doit être soumise en priorité pour analyse bactériologique aérobie et anaérobie ; une biopsie hépatique peut également faire l'objet de l'analyse bactériologique mais avec une sensibilité inférieure [2].

Chez le chien, le risque de rupture de vésicule biliaire n'est pas négligeable en présence de cholécystite infectieuse [1]. La cholécystocentèse échorepérée apparaît donc comme un geste plus risqué que dans l'espèce féline et n'est pas recommandée en première intention. La réalisation d'une culture est en revanche indispensable si une exploration chirurgicale est réalisée. Des prélèvements de bile, de tissu hépatique et de paroi vésiculaire devraient alors être envoyés au laboratoire pour culture aérobie et anaérobie.

Il convient d'interpréter avec prudence un résultat bactériologique négatif, en raison de la présence fréquente et probablement sous-estimée de germes anaérobies pouvant être difficiles à cultiver.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Traitement antibiotique*

Les infections hépato-biliaires nécessitent généralement un traitement antibiotique prolongé (jusqu'à 4 à 6 semaines) [3], d'où l'intérêt d'identifier autant que possible l'agent bactérien et sa sensibilité aux antibiotiques.

Lorsqu'un traitement probabiliste doit être utilisé, le schéma suivant est recommandé : amoxicilline-acide clavulanique (AMEG* C) 10-20 mg/kg 2 fois par jour (ou 3 fois par jour en cas d'administration IV) en association avec du métronidazole (AMEG D) 10-15 mg/kg 2 fois par jour.

L'ajout d'une fluoroquinolone**, antibiotique d'importance critique (AIC) pour les santés humaine et animale, peut se justifier en l'absence d'efficacité du traitement initial ou d'emblée, en cas de *sepsis* grave.

La réglementation impose de procéder à un test de sensibilité indiquant, outre la sensibilité du germe incriminé à la fluoroquinolone, *l'absence de médicament ne contenant pas d'AIC qui soit suffisamment efficace ou adapté pour traiter l'affection***. **En cas d'urgence,** il est toutefois possible de recourir à une fluoroquinolone avant d'avoir obtenu le résultat de l'antibiogramme. Dans le cas où ce dernier mette en évidence une sensiblilté du germe à un ou plusieurs antibiotiques, *adaptés* et **non critiques,** il faut procéder à une « désescalade » et utiliser l'antibiotique au spectre le plus étroit possible.

RETOUR AU SOMMAIRE

Juan Hernandez (GEMI)
Suzy Valentin (GEMI)

Cependant, le recours aux AIC en général, et aux fluoroquinolones en particulier, est autorisé en l'absence de test de sensibilité si la *localisation de l'infection, le type d'infection ou l'état général de l'animal ne permettent pas le prélèvement.*

Les aminoglycosides peuvent également être envisagés en tenant compte de leur néphrotoxicité.

*** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*
**** Antibiotique d'importance critique :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

> *Mesures alternatives et complémentaires*

- Médicaments antioxydants hépatotropes (S-adénosylméthionine, silybine) et cholérétiques (acide ursodéoxycholique, contre-indiqué en cas d'obstruction biliaire, qui est fréquemment rapportée en particulier chez le chien atteint de cholangio-hépatite) [5].
- Prise en charge chirurgicale en cas de rupture ou obstruction des voies biliaires.
- Prise en charge des affections concomitantes chez le chat (pancréatite, inflammations chroniques de l'intestin).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. CREWS. ET COLL. Clinical, ultrasonographic, and laboratory findings associated with gallbladder disease and rupture in dogs: 45 cases (1997-2007). J Am Vet Med Assoc. 2009 ; 234 : 359-66.

2. WAGNER KA ET COLL. Bacterial culture results from liver, gallbladder, or bile in 248 dogs and cats evaluated for hepatobiliary disease: 1998-2003. J Vet Intern Med. 2007 ; 21 : 417-24.

3. RONDEAU MP. Intrahepatic biliary disorders. In: RJ Washabau, Day MJ, eds, Canine and Feline Gastroenterology. St Louis: Elsevier Saunders ; 2013 : 927-30.

4. SIMPSON KW ET WASHABAU RJ. Infection. In: RJ Washabau, Day MJ, eds, Canine and Feline Gastroenterology. St Louis : Elsevier Saunders ; 2013 : 628.

5. HARRISON JL ET AL., Cholangitis and cholangiohepatitis in dogs : a descriptive study of 54 cases based on histopathologic diagnosis (2004-2014), J Vet Intern Med. 2018 ; 32(1): 172-180

6. SERRANO G ET AL., Comparison of diet, lactulose, and metronidazole combinations in the control of pre-surgical clinical signs in dogs with congenital extrahepatic portsosystemic shunts.

RETOUR AU SOMMAIRE

Juan Hernandez (GEMI)
Suzy Valentin (GEMI)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

PANCRÉATITES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

RÉSULTAT ATTENDU

> *Objectifs spécifiques*

1. Éviter l'utilisation systématique des antibiotiques lors de pancréatite ;
2. Connaître les critères cliniques et biologiques justifiant l'utilisation d'antibiotiques lors de pancréatite ;
3. Connaître les antibiotiques utilisables lors de pancréatite lorsque l'antibiothérapie a été jugée nécessaire.

DIAGNOSTIC

> *Contexte*

Une pancréatite est une inflammation, la plupart du temps stérile, du pancréas. La distinction entre une pancréatite aigüe et une pancréatite chronique repose exclusivement sur des critères histologiques mais n'a pas vraiment d'importance dans la décision de traiter avec des antibiotiques ou pas. En effet, un animal atteint de pancréatite chronique peut présenter des signes cliniques marqués d'expression aigüe qui nécessitent un traitement antibiotique. *A contrario*, un animal atteint de pancréatite aigüe peut présenter des signes récurrents de faible intensité mimant une évolution chronique et ne nécessitant pas d'antibiothérapie. C'est essentiellement l'intensité des signes cliniques et biologiques qui guide la décision thérapeutique.

> *Pratiques actuelles de traitement*

Les antibiotiques sont actuellement trop fréquemment utilisés, alors que l'affection est initialement inflammatoire et non septique. Il convient donc ici de replacer les pancréatites dans leur contexte exclusivement inflammatoire et de n'envisager l'antibiothérapie que lorsqu'une complication septique est confirmée ou suspectée.

> *Pathogènes en cause*

Lors de complication septique, ce sont les bactéries commensales du tube digestif qui sont en cause, avec une prédominance d'*E. coli* et, en moindre proportion, des bactéries anaérobies.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

L'intensité clinique des pancréatites est très variable. Certains animaux ne présentent que des signes d'hyporexie passagère et des vomissements cycliques, alors que d'autres présentent de graves répercussions générales (abattement, anorexie, déshydratation, hypo- ou hyperthermie, ictère...).
Les complications qui assombrissent le pronostic incluent la survenue d'une insuffisance rénale aigüe, une détresse respiratoire, une CIVD, des troubles du rythme ou une nécrose pancréatique étendue. Dans les cas les plus complexes, une défaillance multi-organique s'exprime rapidement. La palpation abdominale ne révèle pas toujours de douleur. Chez le chien, l'ictère est moins fréquent que dans l'espèce féline lors d'un processus inflammatoire.

Le diagnostic différentiel inclut de nombreuses affections d'origine métabolique et toutes les maladies gastro-intestinales au sens large, ainsi que tout syndrome abdominal aigu. Le diagnostic étiologique ne peut être établi qu'au terme d'une prise en charge médicale impliquant une séquence complète d'examens complémentaires.

En effet, une numération formule sanguine reflétant une inflammation majeure (leucocytose neutrophilique, virage à gauche sur la courbe d'Arneth,...) associée à des images échographiques traduisant des lésions pancréatiques graves (épanchement péri-pancréatique, irrégularité / hétérogénéité et plages hyper et hypoéchogènes pancréatiques, adénopathie satellite,...), voire une atteinte biochimique hépatique, doit évoquer une atteinte aigue et potentiellement compliquée d'une infection.

Juan Hernandez (GEMI)
Suzy Valentin (GEMI)

En situation clinique aigüe, dès lors que les répercussions générales sont significatives et qu'un processus de translocation bactérienne paraît possible, une antibiothérapie systémique est indiquée. Les formes bénignes (pas ou peu de répercussions générales) de pancréatite ne nécessitent pas d'antibiothérapie.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

Dans les cas de complications septiques, les bactéries en cause ne sont cependant quasiment jamais recherchées, pour des raisons d'accessibilité. L'exception réside dans la découverte échographique d'abcès pancréatiques, qui font l'objet d'une vidange per-échographique ou per-opératoire, couplée à un examen bactériologique avec antibiogramme.

CONDUITE THÉRAPEUTIQUE

> *Traitement antibiotique*

L'utilisation des antibiotiques est assez controversée puisqu'il est admis que l'inflammation pancréatique découle d'un processus biochimique et non septique [1]. Toutefois, nombreux sont les auteurs qui s'accordent pour recommander la mise en place d'une antibiothérapie dans les situations à risque de translocation bactérienne digestive, ou encore lors de pancréatite nécrosante ou abcédée. Elle est donc réservée aux pancréatites avec répercussions cliniques significatives. L'administration d'une bêta-lactamine (amoxicilline AMEG* D 20 mg/Kg IV, TID, céfalexine AMEG C IV, 20 mg/kg BID) et de métronidazole AMEG D 12-15 mg/kg, IV BID est l'association la plus utilisée. L'élargissement du spectre Gram négatif par l'utilisation de la gentamicine ou des fluoroquinolones est réservé aux cas d'évolution aigüe, suspects de bactériémie pouvant évoluer vers un état de choc septique. L'usage des fluoroquinolones** doit réglementairement reposer sur un résultat d'antibiogramme, lorsqu'il est techniquement possible (cas d'un abcès pancréatique, état clinique autorisant l'anesthésie…). Dans les cas aigus pour lesquels un traitement avec d'autres familles d'antibiotiques serait insuffisamment efficace, le traitement initial par des fluoroquinolones est possible. Il peut être initié en l'attente d'un résultat d'antibiogramme, lorsqu'il est possible, et être adapté en fonction de l'évolution du contexte clinique et des résultats d'examens complémentaires (notion de désescalade).

*** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*
**** Antibiotique d'importance critique :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

> *Mesures alternatives et complémentaires*

Etant donné que l'antibiothérapie n'est pas indiquée dans la plupart des cas de pancréatite, les mesures listées ci-dessous constituent la pierre angulaire du traitement :

Eliminer un éventuel facteur favorisant
Même si de nombreuses pancréatites canines surviennent spontanément, des facteurs de risque ont été identifiés. Il convient donc de les rechercher afin de les éliminer :

- Si l'animal reçoit une alimentation trop riche en graisses, la ration alimentaire doit être corrigée. Ceci est particulièrement important chez les animaux présentant une hypertriglycéridémie ou une endocrinopathie ;
- L'interruption de médications potentiellement à l'origine de pancréatite est préconisée : azathioprine, bromure de potassium, L-asparaginase… Les corticoïdes ne semblent pas être clairement impliqués dans l'apparition de pancréatites ;
- la lutte contre une éventuelle hypercalcémie est également indiquée.

Maintenir la volémie : le maintien de la volémie grâce à la mise en place d'une perfusion adaptée est incontournable.

Lutter contre la douleur : cette étape est également cruciale car, outre le confort de l'animal, une importante douleur viscérale peut participer à l'état de choc et à la survenue de troubles du rythme cardiaque. L'analgésie est donc systématique lors de pancréatite aigüe. Les morphiniques sont souvent nécessaires.

Juan Hernandez (GEMI)
Suzy Valentin (GEMI)

Lutter contre les vomissements : Le maropitant (antagoniste de la neurokinine 1), voire le dolasetron et l'ondansetron (antagonistes des récepteurs de la sérotonine, spécialités humaines, recours à la cascade) ainsi que la chlorpromazine (phénothiazine, spécialité humaine), en cas d'absence d'efficacité du maropitant sont recommandés dans le traitement symptomatique des vomissements.

Utilisation d'antiacides : il n'existe à ce jour aucune recommandation officielle d'administration d'antiacides dans le cadre de pancréatite, qu'elle soit aigüe ou chronique. Cependant, il est connu et avéré, chez l'homme, qu'une hyperacidité gastrique, par perte de l'intégrité de la barrière muqueuse de l'estomac, est présente en situation d'hypovolémie (par hypo-perfusion gastrique). Cette hypovolémie étant fréquemment documentée lors de pancréatite aigüe, les antiacides font souvent partie de l'arsenal thérapeutique dans ce contexte.

Réalimenter : quand et comment ? En situation aigüe, la maladie est principalement prise en charge par des thérapies de soutien de l'organe et de ses fonctions. En situation chronique, la prise en charge vise à limiter les risques de récidive. L'alimentation fait partie intégrante de la thérapie médicale.
La réalimentation doit se faire **le plus rapidement possible,** dès que la réanimation médicale a été mise en place et a rétabli les désordres hydriques et électrolytiques.

Gestion de l'hypercoagulabilité : une des complications connues de la pancréatite aigue est l'hypercoagulabilité, menant dans certaines situations graves à une CIVD. Dans ce contexte, certains cliniciens administrent des anti-agrégants plaquettaires ou de l'héparine de bas poids moléculaire.

Transfusion de plasma : La transfusion de plasma frais apporte de nombreux éléments potentiellement bénéfiques au traitement des chiens atteints de pancréatite aigüe (alpha-macroglobuline, albumine, nombreux facteurs de la coagulation...).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. MARKS SL. DIARRHEA. In : Washabau RF, Day MJ, eds, Canine and Feline Gastroenterology. St Louis : Elsevier Saunders ; 2013 : 99-108.

2. FORMAN M. A., ET AL., ACVIM consensus statement on pancreatitis in cats, J Vet Intern Med.2021;35:703–723

RETOUR AU SOMMAIRE

Juan Hernandez (GEMI)
Julie Gallay (GEMI)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES LORS DE RHINITES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

RÉSULTAT ATTENDU

1. Être conscient que les rhinites primitives bactériennes sont exceptionnelles et que les rares agents bactériens *(Bordetella spp., Chlamydophila spp., Pasteurella multocida...)* qui peuvent infecter la cavité nasale sans cause sous-jacente sont à l'origine de rhinite aigüe.

2. Choisir un antibiotique lors du traitement d'une rhinite aigüe.

3. S'interdire de renouveler une antibiothérapie lors de rhinite chronique.

CONTEXTE

Les principales causes de rhinite chronique chez le chien et le chat sont les suivantes, par ordre de fréquence décroissante :

- tumeurs nasales ;
- rhinites inflammatoires lymphoplasmocytaires idiopathiques (chien) ;
- rhinosinusites chroniques (chat) ;
- corps étrangers ;
- aspergilloses ;
- fistules oro-nasales ;
- malformations congénitales ;
- rhinites parasitaires ;
- sinusite chronique.

Parmi les nombreuses causes de signes nasaux chroniques, seule une minorité peut nécessiter l'utilisation prolongée d'antibiotiques. L'antibiothérapie se justifie lors de sinusite chronique bactérienne ; elle peut avoir une place dans la prise en charge des rhino-sinusites chroniques félines. Dans tous les cas, le traitement nécessite l'identification de la cause avec la réalisation d'un examen d'imagerie en coupe (scanner ou IRM) et/ou de rhinoscopie.

Les principales causes de rhinite aigüe sont les suivantes :

- rhinites virales (chez le chat) ;
- rhinites bactérienne *(Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, Chlamydophila felis) ;*
- corps étrangers ;
- fistules oro-nasales.

Dans le cas de rhinite aigüe, seules les rhinites bactériennes justifient le recours à l'antibiothérapie.

PATHOGÈNES EN CAUSE

Les seules rhinites primitivement bactériennes sont aigües. Elles sont dues à *Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida* et *Chlamydophila felis.* Les rhinites bactériennes chroniques sont pratiquement toutes secondaires à une des causes énumérées plus haut et ne constituent que des surinfections.

Lors de rhino-sinusite chronique chez le chat, une infection par l'herpès virus félin est souvent considérée comme l'élément initiateur des lésions, mais le rôle joué par certains agents bactériens dans l'entretien de l'inflammation demeure incertain, notamment en présence de *Bordetella bronchiseptica* ou de mycoplasmes.

Juan Hernandez (GEMI)
Julie Gallay (GEMI)

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Lors de signes de rhinite bactérienne aigüe, une antibiothérapie probabiliste est possible. Elle est d'autant plus légitime s'il existe les signes classiquement associés à l'infection par *Bordetella spp.* chez le chien (toux quinteuse et sonore) ou par *Chlamydophila spp.* chez le chat (conjonctivite).

L'utilisation d'antibiotiques, répétée ou au long terme, est contre-indiquée lors de rhinite chronique même si une amélioration des signes cliniques est observée. Cette amélioration tient à la réduction de la surinfection bactérienne et non au traitement de la cause.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

L'intérêt d'un examen bactériologique du liquide de jetage ou d'un écouvillonnage nasal est très limité. Le plus souvent, il met en évidence une ou des bactéries commensales de la cavité nasale. Un traitement antibiotique améliore fréquemment les signes de rhinite chronique purulente, mais l'arrêt du traitement est suivi d'une récidive dès lors que la cause initiale n'a pas été identifiée et traitée. Ceci étant, il peut être intéressant dans certains cas, de pratiquer un prélèvement profond sur une zone suspecte comme c'est le cas lors de sinusite chronique. Le prélèvement est alors réalisé à la faveur d'une trépanation sinusale.

Lors de rhino-sinusite chronique chez le chat, il peut être utile de mettre en culture du matériel recueilli par rinçage nasal sous pression, ou par biopsie. Si un microorganisme, considéré comme pathogène nasal possible chez le chat *(Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida, E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Corynebacterium spp, Actinomyces spp, Mycoplasma spp., anaérobies*), est cultivé en culture pure et quantité importante, cela peut conforter l'hypothèse d'un rôle de ce germe dans la maladie et justifier l'usage ciblé d'un antibiotique après réalisation d'un antibiogramme.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> Traitement antibiotique

Lors de rhinite aigüe dont la cause n'a pas été identifiée mais dont l'étiologie bactérienne est fortement suspectée par un contexte clinique évocateur (infection à *Bordetella, Pasteurella* ou *Chlamydophila*), la doxycycline (AMEG* D), dont les propriétés anti-inflammatoires en majorent l'intérêt, l'amoxicilline sans acide clavulanique (AMEG D) ou avec acide clavulanique (AMEG C) sont indiqués en traitement curatif initial à la posologie du RCP. En cas d'absence d'amélioration ou de récidive (passage à la chronicité), une recherche étiologique est nécessaire pour pouvoir traiter la cause primitive.

Lors de sinusite chronique, le choix de l'antibiotique initial sera guidé par le résultat de l'antibiogramme obtenu suite à la mise en culture d'un prélèvement réalisé par trépanation sinusale ou flush nasal, tel qu'indiqué plus haut.

Dans les autres cas de rhinite chronique, l'usage répété d'antibiotiques est à proscrire.

*** Catégorisation AMEG :** https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf

MESURES ALTERNATIVES ET COMPLÉMENTAIRES

D'une manière générale, les soins locaux visant à favoriser l'élimination des sécrétions et à réduire les surinfections doivent être privilégiés : instillation de soluté physiologique par les narines, nébulisations...
Lors de rhinite lymphoplasmocytaire idiopathique (examen d'imagerie en coupe et biopsies en faveur), la prise en charge médicale est souvent frustrante. Un traitement immunomodulateur est le plus souvent mis en place avec une réponse clinique assez aléatoire. D'autres choix thérapeutiques sont actuellement exploités : phytothérapie, laser thérapeutique...
Chez le chat atteint de rhino-sinusite chronique, l'usage de rinçage nasal sous pression (« *flushing* ») peut être réalisé pour améliorer les signes d'obstruction nasale.

Juan Hernandez (GEMI)
Julie Gallay (GEMI)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BERRYLIN J F ET COLL. Prospective observational study of chronic rhinosinusitis : environmental triggers and antibiotic implications. Clin Infect Dis. 2012;54:62-8.

2. KUEHN NF. Chronic Nasal in cats : Diagnosis & Treatment. ACVIM 2010.

3. JOHNSON LR. Maximizing Diagnostic Yield from Rhinoscopic Specimens. ACVIM 2007.

4. LAPPIN MR, Diagnosis and Treatment of Rhinitis and Conjunctivitis in Shelter Cats (S23D). Western Veterinary Conference 2011 C.

5. KUEHN NF. Chronic Nasal Disease in Dogs : Diagnosis & Treatment. ACVIM 2010.

6. REED N. Chronic rhinitis in the cat – An update. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2020 ; 50 :311-329.

7. RÖSCHS ET COLL. Nasal discharge in dogs – are microbiological and histopathological examinations clinically useful ? Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere. 2019 ; 47:84-96.

RETOUR AU SOMMAIRE

Emilie Tessier (GENAC)
Adeline Linsart (GENAC)

RHINITES CHEZ LE RAT

Le rat est fréquemment affecté par des troubles respiratoires chroniques, parmi lesquels les rhinites constituent une présentation clinique majeure. Bien qu'une infection bactérienne soit souvent à l'origine des troubles, il est essentiel de ne pas négliger les facteurs favorisants dans la gestion au long cours.

Il convient de corriger les causes environnementales, nutritionnelles ainsi que celles liées au stress avant la mise en place d'une antibiothérapie. Lors de récidives, le praticien doit s'attacher à mettre en place un traitement de fond : aérosolthérapie, anti-inflammatoires, bronchodilatateurs. Litière, ventilation, hygrométrie, température doivent aussi être contrôlées.

SITUATION ACTUELLE

> *Caractéristiques physiologiques et anatomiques*

Le rat est un animal qui vit dans un environnement propice à favoriser les affections respiratoires : poussières, corps étrangers, courants d'air, émanations d'ammoniac (liées à l'urine), hygrométrie insuffisante... Des traumatismes, la forte fréquence des tumeurs et le portage sain de *Mycoplasma pulmonis* (+ de 90% selon certaines études) peuvent également être incriminés.

Chez le rat, la notion de complexe respiratoire chronique ou maladie respiratoire chronique est régulièrement évoquée. Elle correspond à une atteinte de l'ensemble de l'arbre respiratoire par différents agents parmi lesquels *Mycoplasma pulmonis* est prédominant. Les rhinites peuvent en constituer une présentation clinique.

> *Signes cliniques*

Jetage, épiphora, chromodacryorrhée, éternuements et bruits respiratoires hauts caractérisent une rhinite chez le rat. Une dyspnée, une respiration gueule ouverte et une cyanose peuvent être observées en cas d'obstruction des cavités nasales ou lorsque la rhinite est compliquée d'une bronchopneumonie grave.

Des troubles neurologiques peuvent fréquemment être identifiés du fait d'une atteinte de l'oreille moyenne concomitante à la rhinite. En effet, les bactéries impliquées se disséminent sur l'épithélium cilié qui recouvre les voies respiratoires et la bulle tympanique. Enfin, des troubles de la reproduction sont possibles : infertilité, endométrite...

Une radiographie du thorax doit être réalisée en cas de récidive ou lors de forte atteinte de l'état général. En effet, il est très difficile, cliniquement, d'être certain que l'atteinte respiratoire se limite aux cavités nasales.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

1. *MYCOPLASMA PULMONIS*

Bactérie Gram négatif dépourvue de paroi, qui est très présente chez les rats de compagnie, les souris et les rongeurs sauvages. Elle colonise les membranes des cellules apicales de l'épithélium respiratoire et interfère avec l'élimination mucociliaire. Elle peut être identifiée au sein des cavités nasales même en l'absence de signes cliniques. La mycoplasmose est exacerbée par les viroses (virus Sendai ou SeV) et les autres atteintes bactériennes *(Pasteurella pneumotropica, Actinobacillus spp., Streptococcus pneumoniae, Bordetella bronchiseptica,* CARB *(Cilia Associated respiratory bacillus)* et *Corynebacterium kutscheri).*

La réponse immune de l'hôte a une grande importance pour limiter la dissémination hématogène et les phases cliniques. Cet agent pathogène a une forte affinité pour les épithéliums ciliés (arbre respiratoire, oreille moyenne et endomètre).

Dans une étude de 2005 menée dans un élevage fournissant des rats de compagnie, 94% d'individus étaient positifs au CARB et 93% à *Mycoplasma pulmoni.* Dans une étude allemande de 2008, 88% des rats étaient positifs à la *M. pulmoni.*

Le degré de gravité clinique de la mycoplasmose respiratoire varie beaucoup en fonction de l'individu, de son environnement et de la présence d'autres pathogènes. Un taux environnemental élevé en ammoniac est un facteur favorisant.

- **Dépistage :** La mise en culture des mycoplasmes est décevante (25 à 30% des animaux infectés ont une culture négative. Le recours aux techniques PCR est bien plus fiable (17).

Emilie Tessier (GENAC)
Adeline Linsart (GENAC)

2. CARB

Chez le rat, les signes d'une infection au CARB sont très semblables à ceux d'une atteinte par *Mycoplasma pulmonis* et la distinction clinique est impossible. Le CARB pourrait agir comme facteur aggravant lors de mycoplasmose. Les rats atteints sont le plus souvent asymptomatiques mais des signes respiratoires peuvent survenir. L'inoculation expérimentale chez de jeunes rats montre une colonisation des voies respiratoires hautes dans les 14 jours. Des atteintes de l'oreille moyenne sont identifiées, ainsi que des foyers de bronchopneumonie (tropisme pour les cellules respiratoires ciliées à l'instar de *Mycoplasma pulmonis*). Le CARB est sensible à de nombreux antibiotiques mais la possibilité de l'éradiquer au sein d'une colonie n'est pas déterminée.

- **Méthodes de dépistage**

  sérologie : nombreux faux négatifs ;

  PCR sur écouvillon nasopharyngé ou trachéal ou LBA : technique de choix.

  Tout nouvel individu doit au minimum être isolé en quarantaine, voire dépisté avant son introduction dans un groupe.

3. *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Diplocoque Gram + présentant de nombreux sérotypes, c'est l'agent principal des pneumonies bactériennes du rat. Il est davantage identifié chez les jeunes animaux exposés au stress et à des changements environnementaux.

Il s'agit d'une zoonose potentielle. Cependant, si la transmission de l'homme au rat est possible, l'inverse n'a jamais été démontré.

Cet agent pathogène est responsable de rhinites suppurées, de pleurésies, d'otites moyennes, de péritonites fibrinopurulentes et inconstamment d'hématurie.

L'antibiothérapie ne permet pas de guérir l'animal ni d'éliminer définitivement la bactérie.

- **Dépistage :** Il faut pratiquer une autopsie quand l'animal décédé appartient à un groupe d'individus.

4. *CORYNEBACTERIUM KUTSCHERI*

Bacille Gram +, agent de la pseudotuberculose et considéré comme pathogène opportuniste chez les animaux affaiblis ou stressés. Les rats peuvent transmettre cette affection à leurs propriétaires : un cas de transmission à un nourrisson, par morsure, a été décrit. La forme aigüe est souvent létale, mais il existe une forme chronique asymptomatique ou à signes respiratoires frustes. Un rat infecté par le virus de la sialodacryoadénite ou par le parvovirus peut présenter une surinfection par cette bactérie.

> *Plus rarement*

5. *BORDETELLA BRONCHISEPTICA*

Bacille Gram - opportuniste chez le rat. Il tend à coloniser les cellules ciliées épithéliales et entraine donc rapidement une extension vers une bronchopneumonie suppurée. Il convient de chercher des contacts avec des lapins, des cobayes (fréquemment touchés) ou encore des chiens et des chats.

6. *HAEMOPHILUS SPP*

Mis en évidence chez 16,8% des rats dans une colonie infectée, la bactérie colonisait tout l'arbre respiratoire ainsi que le tractus génital des femelles. La prévalence dans l'espèce n'est pas connue.

7. *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Bacille Gram - anaérobie appartenant au groupe des entérobactéries. Il fait partie de la flore digestive normale du rat et est considéré comme un agent pathogène opportuniste.

8. *PASTEURELLA PNEUMOTROPICA*

Coccobacille Gram -, commensal des voies respiratoires, très fréquent chez les rats. Il agit comme agent opportuniste lors d'infections par le virus Sendai (SeV) ou par *Mycoplasma pulmonis*. Il est excrété dans les sécrétions nasales et dans les selles. Les voies génitales peuvent également être colonisées de façon asymptomatique ce qui entraine sa transmission à la descendance et à la colonie *via* les saillies. *P. pneumotropica* est responsable de rhinites, sinusites, conjonctivites, otites moyennes, et bronchopneumonies suppurées.

Emilie Tessier (GENAC)
Adeline Linsart (GENAC)

Dans tous les cas, l'intérêt d'un examen bactériologique du liquide de jetage ou d'un écouvillonnage nasal est très limité, d'autant que l'étroitesse des cavités nasales implique une anesthésie générale sur un animal qui présente des difficultés respiratoires. La bactériologie est le plus souvent décevante, se limitant à identifier des germes de la flore commensale. Les mycoplasmes étant très difficiles à cultiver, sérologie et PCR doivent être envisagés mais ces tests ne sont en réalité disponibles que pour les animaux d'expérimentation.

Le recours à l'imagerie (radiographie, scanner tête et thorax) est, à l'inverse, essentiel : l'imagerie permet de dresser un bilan précis de l'étendue des lésions respiratoires et des lésions associées (oreille moyenne notamment). Elle peut conduire à la réalisation d'une myringotomie ou d'une trépanation sinusale, en vue d'un examen bactériologique et d'un rinçage. Cette mesure est pertinente tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. Enfin, l'imagerie permet d'ajuster la durée des traitements antibiotiques.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Traitement antibiotique*

Les rhinites sont souvent observées dès le plus jeune âge chez le rat. Il est donc fréquent de devoir renouveler les traitements antibiotiques à différentes périodes de vie de l'animal, lorsque les phases aigües ne peuvent pas être traitées par les mesures adjuvantes classiques (mesures environnementales, correction de l'hygrométrie et nébulisations, anti-inflammatoires...). Il est essentiel d'adapter le schéma thérapeutique au cours de la croissance de l'animal, ainsi qu'à l'âge adulte, en fonction de sa courbe de poids. Certaines molécules peuvent être bien tolérées chez le jeune animal mais nécessiter des précautions lorsque l'individu vieillit.

Les antibiotiques choisis en traitement initial sont les :

- **TMP-Sulfamides (AMEG* D) :** 15 à 30 mg/kg BID SC, PO, pour leur excellente diffusion tissulaire. Ils sont prescrits lors de mycoplasmose pour traiter les surinfections secondaires. Cependant, il existe de nombreuses résistances bactériennes et cet antibiotique peut être inefficace en présence de sécrétions purulentes abondantes ;
- **doxycycline 2,5 à 5 mg/kg BID PO (AMEG D)** : très régulièrement utilisée du fait de son efficacité contre les mycoplasmes, ainsi que sur *Corynebacterium kutscheri*, elle est efficace à la posologie de 5 mg/kg BID. L'administration de tétracyclines dans l'eau de boisson n'est pas appropriée car les concentrations plasmatiques et tissulaires efficaces ne peuvent pas être atteintes par cette voie d'administration ;
- **amoxicilline-acide clavulanique (AMEG C) :** l'association peut être recommandée sur les présentations aigües, tout comme les tétracyclines, mais la classification de ces dernières en catégorie AMEG D les rend prioritaires. *Streptococcus pneumoniae* y est sensible ;
- **le recours à d'autres antibiotiques** est souvent nécessaire et devrait idéalement s'appuyer sur les résultats de la culture bactériologique en cas de surinfection. Pénicilline G 22000 U/kg SC SID (AMEG D), ampicilline 20 mg/kg TID PO SC IM (AMEG D), néomycine 25 mg/kg BID PO (AMEG C), gentamicine 20 mg/kg SID SC (AMEG C) peuvent être prescrits chez le rat ;
- **l'enrofloxacine, antibiotique d'importance critique (AIC**, AMEG B)** soumis à une réglementation spécifique, est souvent conseillée dans les cas de mycoplasmoses réfractaires : elle ne peut cependant être prescrite, sur la base d'un antibiogramme, qu'en l'absence de médicament ne contenant pas d'AIC suffisamment efficace ou adapté pour traiter la maladie diagnostiquée. L'enrofloxacine est prescrite à la posologie de 10 mg/kg BID, PO IM SC.

*** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

**** Antibiotiques d'importance critique :** *réglementation spécifique et contraignante https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

Concernant la mycoplasmose, malgré des taux d'anticorps et/ou des concentrations tissulaires en antibiotiques élevés, les animaux présentent généralement des infections persistantes. L'antibiothérapie diminue les signes cliniques mais ne permet pas d'éradiquer l'infection. Les bronchodilatateurs (terbutaline, théophylline ou aminophylline 5-10 mg/kg PO BID ou TID) sont souvent nécessaires en raison de la présence d'une fréquente bronchoconstriction chronique.

Les traitements complémentaires sont également importants : analgésie, soutien nutritionnel, mesures environnementales. *Mycoplasma spp* étant une bactérie peu résistante dans le milieu extérieur, de bonnes mesures d'hygiène doivent donc permettre son éradication de l'environnement, mais ceci est quasiment impossible à l'échelle de l'individu ou de la colonie entière.

RETOUR AU SOMMAIRE

Emilie Tessier (GENAC)
Adeline Linsart (GENAC)

> Mesures alternatives et complémentaires

Il est impératif de nettoyer la cage quotidiennement et de changer très régulièrement la litière. Il faut éviter un substrat poussiéreux et utiliser, par exemple, une litière en papier recyclé ou des granulés végétaux non résineux et non parfumés.

En situation d'urgence (dyspnée, respiration gueule ouverte…), l'oxygénothérapie, la fluidothérapie et les mesures de soutien nutritionnel sont aussi importantes que la mise en place d'une antibiothérapie. L'administration de butorphanol est indiquée, comme chez les carnivores domestiques, afin de limiter l'agitation liée à la dyspnée, aggravant l'hypoxie.

Les soins locaux (instillation de soluté physiologique par les narines et nébulisations) qui visent à favoriser l'élimination des sécrétions et réduire les surinfections doivent être privilégiés. Ces instillations, très bénéfiques, sont réalisées dans un premier temps sans antibiotiques, uniquement avec du NaCl 0,9%, afin d'hydrater les sécrétions respiratoires.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (meloxicam 0,5 à 1 mg/kg BID) sont nécessaires, tant que persiste une inflammation importante. Le recours aux anti-inflammatoires stéroïdiens est également possible, à dose anti-inflammatoire, pour contrôler la réaction lymphocytaire.

Les bronchodilatateurs sont indispensables en cas de forte réaction inflammatoire à l'origine d'une bronchoconstriction : la théophyline, la terbutaline (en nébulisation), ou l'aminophylline (5-10 mg/kg PO, BID ou TID) sont préconisées.

Dans tous les cas, l'alimentation doit être adaptée (plus molle, tiédie et très appétente). Une alimentation forcée doit être instaurée si le rat est anorexique. Un suivi quotidien du poids est important.

Lors de rhinite lymphoplasmocytaire idiopathique, confirmée par un examen tomodensitométrique et des biopsies, le traitement est souvent frustrant. Un traitement immunomodulateur peut être mis en place, mais la réponse clinique est aléatoire.

Les médecines alternatives ont enfin une vraie valeur ajoutée chez tous ces patients atteints de signes respiratoires chroniques : dans l'expérience des auteurs, la phytothérapie et la laserthérapie améliorent considérablement le confort de l'animal.

Emilie Tessier (GENAC)
Adeline Linsart (GENAC)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BARTHOLD SW, PERCY DH, GRIFFEY SM. Pathology of laboratory rodents and rabbits. Fourth edition. Ames, Iowa: John Wiley & Sons, Inc; 2016.

2. BERRYLIN J F ET COLL. Prospective observational study of chronic rhinosinusitis : environmental triggers and antibiotic implications. Clin Infect Dis. 2012;54:62-8

3. BROWN C, DONNELLY TM. Chapter 27 - Disease Problems of Small Rodents. In: Carpenter JW, ed. Ferrets, Rabbits, and Rodents (Third Edition). Saint Louis: W.B. Saunders; 2012:354–372.

4. DEEB B. Respiratory Diseases in Pet Rats. Exot DVM 2005;7:31–33.

5. DESJARDINS DR, KENNEDY LH, AGNEW DW. Pathology in Practice. J Am Vet Med Assoc 2012;240:155–157.

6. DONNELLY TM. Application of laboratory animal immunoassays to exotic pet practice. Exot DVM 2006;8:19.

7. GRAHAM JE, SCHOEB TR. Mycoplasma pulmonis in Rats. J Exot Pet Med 2011;20:270–276.

8. HOFSTETTER J, SUCKOW MA, HICKMAN DL. Morphophysiology. In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin DL, editors. The laboratory rat. 2nd edition. Orlando : Academic Press; 2002. p. 106–8.

9. HRAPKIEWICZ K, MEDINA L. RATS. In: Clinical laboratory animal medicine. 3rd edition. Ames: Blackwell Publishing; 2007. p. 81–2.

10. JOHNSON LR. Maximizing Diagnostic Yield from Rhinoscopic Specimens. ACVIM 2007.

11. KOHN DF, CLIFFORD CB. Biology and diseases of rats. In: Fox JG, Anderson LC, Loew FM, et al, editors. Laboratory animal medicine. 2nd edition. San Diego : Academic Press; 2002. p. 124–5.

12. KUEHN NF.Chronic Nasal in Cats : Diagnosis & Treatment. ACVIM 2010.

13. KUEHN NF. Chronic Nasal Disease in Dogs : Diagnosis & Treatment. ACVIM 2010.

14. LAPPIN MR, Diagnosis and Treatment of Rhinitis and Conjunctivitis in Shelter Cats (S23D). Western Veterinary Conference 2011 C .

15. O'MALLEY B. RATS. In: Clinical anatomy and physiology of exotic species. St Louis: Elsevier Saunders; 2005. p. 13.

16. PERCY DH, BARTHOLD SW. Rats. In: Pathology of laboratory rodents and rabbits. 3rd edition. Ames: Blackwell Publishing; 2007. p. 125–6.

17. SANCHEZ S. ET COLL. Comparison of a PCR-based diagnostic assay for Mycoplasma pulmonis with traditional detection Techniques. Lab Anim. 1994 : 249-256.

18. THIEL S, SCHMIDT R, SIESENOP U. Mykoplasmose des Ratten. Kleintierpraxis 2008;53:285–288.

RETOUR AU SOMMAIRE

Juan Hernandez (GEMI),
Julie Gallay (GEMI)

BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES LORS DE TRACHÉOBRONCHITE AIGÜE (« TOUX DE CHENIL ») CHEZ LE CHIEN

RÉSULTAT ATTENDU

1. Lors de toux d'apparition aigüe, connaître les situations cliniques où une antibiothérapie probabiliste est indiquée.

2. Éviter l'utilisation abusive des fluoroquinolones dans cette indication.

SITUATION ACTUELLE

> *Contexte*

Divers agents pathogènes sont impliqués dans le syndrome « toux de chenil » :

- **virus :** virus *parainfluenza*, adénovirus canin, virus herpès canin, virus de la maladie de Carré, mais aussi des virus émergents comme le *Coronavirus* respiratoire canin, le Pneumovirus canin ou l'*Influenzavirus* canin ;
- **bactéries :** principalement *Bordetella bronchiseptica*, mais d'autres bactéries peuvent être mises en cause, notamment *Mycoplasma cynos*, ou certains streptocoques.

La plupart des cas sont d'origine virale mais les co-infections ou surinfections bactériennes sont fréquentes.

PATHOGÈNES EN CAUSE

> *Bordetella bronchiseptica*

Bactérie Gram -, *B. bronchiseptica* est l'agent bactérien le plus souvent isolé chez des chiens atteints de trachéobronchite infectieuse (entre 15 et 80% des cas dans les études européennes les plus récentes). Elle présente un tropisme pour les cellules ciliées de l'appareil respiratoire du chien mais aussi du chat et de l'Homme.

Les chiens de tout âge sont susceptibles d'être infectés, mais les chiots et les animaux immunodéprimés semblent plus sensibles ; beaucoup de chiens restent asymptomatiques. *B. bronchiseptica* est transmise par contact direct avec un animal infecté (malade ou porteur asymptomatique), par le biais d'aérosols et d'expectorations. Il a également été prouvé que cette bactérie pouvait survivre et se répliquer dans l'eau douce pendant au moins trois semaines à 37 °C, une contamination par le milieu extérieur (gamelles...) est donc possible.

Une fois dans l'appareil respiratoire, *B. bronchiseptica* développe des facteurs à l'origine de sa virulence et acquiert des propriétés lui permettant d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte. Après colonisation de l'épithélium respiratoire, *B. bronchiseptica* produit plusieurs exotoxines capables de léser le tractus respiratoire et de limiter la réponse immunitaire de l'hôte. L'action combinée de ces facteurs serait responsable des signes du syndrome « toux du chenil », la durée d'incubation étant de 6 jours en moyenne. *B. bronchiseptica* a longtemps été considérée comme une bactérie extracellulaire stricte ; cependant, des études récentes ont permis de montrer qu'en fonction des conditions environnementales et de l'hôte, elle serait capable de « délivrer » des protéines bactériennes directement dans le cytosol des cellules hôtes *via* un système d'intégrine (protéine présente à la surface des cellules de l'hôte). Ainsi, *B. bronchiseptica* pourrait échapper aux défenses immunitaires de l'hôte, et cette position intracellulaire serait responsable d'infection et de portage chroniques (elle peut en effet persister jusqu'à 14 semaines dans les prélèvements nasaux ou trachéaux de chiens non immunisés infectés expérimentalement). *B. bronchiseptica* peut à elle seule être responsable des signes de la trachéobronchite infectieuse, mais en général, un agent viral initiateur ou co-infectant est incriminé : on parle de synergie viro-bactérienne.

Juan Hernandez (GEMI),
Julie Gallay (GEMI)

> *Mycoplasma cynos*

Les mycoplasmes sont des bactéries fragiles, dépourvues de parois, de culture difficile, dont certaines espèces font partie de la flore commensale des voies respiratoires chez le chien, notamment au niveau des voies respiratoires supérieures. La mise en évidence de mycoplasmes dans les voies respiratoires basses relève plus fréquemment d'une contamination du prélèvement ou d'une colonisation à partir de l'appareil respiratoire supérieur. Toutefois, l'espèce *Mycoplasma cynos* semble toutefois pouvoir se comporter comme un agent pathogène primaire et provoquer des trachéobronchites chez le chien. Les données épidémiologiques récentes suggèrent cependant que le rôle de *M. cynos* dans le syndrome « toux de chenil » en Europe reste assez minime actuellement.

TRAITEMENTS ACTUELS

Actuellement, l'utilisation d'antibiotiques lors de syndrome « toux de chenil » est répandue. Le choix s'oriente souvent vers la doxycycline (AMEG* D) voire, en seconde ligne, l'association amoxicilline-acide clavulanique (AMEG C, plus à risque de favoriser des résistances bactériennes). Le choix est pertinent puisque ces deux antibiotiques sont généralement efficaces. L'utilisation de fluoroquinolones** (antibiotiques d'importance critique) est moins judicieuse (AMEG B). Certes efficaces, le recours à ces antibiotiques critiques n'est pas justifié en traitement initial, d'autant plus qu'ils sont potentiellement toxiques chez les jeunes animaux.

Catégorisation AMEG : https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf

****Antibiotiques d'importance critique :*** https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Une trachéobronchite infectieuse doit être suspectée dès lors qu'un chien ayant fréquenté une collectivité canine est présenté avec une toux sèche, sonore et quinteuse. L'état général n'est généralement pas atteint, sauf si une broncho-pneumonie est présente.

La décision d'instaurer ou non une antibiothérapie doit être prise en fonction des signes cliniques et des conditions de vie de l'animal.

Lors de jetage, d'hyperthermie, d'abattement, de signes d'atteinte de l'appareil respiratoire profond et chez les chiens vivant en collectivité, l'antibiothérapie est fortement conseillée.

En revanche, lors de forme simple, le plus souvent auto-résolutive, l'antibiothérapie peut sembler inutile ; elle est pourtant recommandée par la majorité des auteurs, notamment chez les individus très jeunes. En effet, bien que celle-ci ne diminue pas la durée des signes cliniques, elle vise à prévenir la survenue de surinfections bactériennes.

La réalisation de prélèvements pour analyse bactériologique n'est pas indispensable en traitement initial (signes aigus, absence de traitement préalable pour ces symptômes). Compte tenu de l'implication fréquente de *B. bronchiseptica* et de sa sensibilité habituelle à la doxycycline (AMEG D) ou à l'association amoxiclline/acide clavulanique (AMEG C), l'usage de l'un ou l'autre de ces antibiotiques est préconisé en traitement initial (en privilégiant toutefois l'antibiotique appartenant à la catégorie AMEG D, présentant moins de risque en matière d'antibiorésistance).

Si les signes persistent au-delà de 3 semaines, récidivent ou s'aggravent, une exploration radiographique et endoscopique respiratoire avec analyse cytobactériologique du liquide de lavage trachéo-bronchique ou broncho-alvéolaire est indiquée. L'utilisation de fluoroquinolones (AIC) avant la réalisation de ces prélèvements est déconseillée.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

La réalisation de prélèvements respiratoires profonds est indiquée lorsque les symptômes persistent après le traitement initial (3 semaines de doxycycline ou amoxicilline-acide clavulanique).

Juan Hernandez (GEMI),
Julie Gallay (GEMI)

La radiographie du thorax peut révéler une augmentation de taille du champ pulmonaire (hyperinsufflation consécutive à la dyspnée) et des éléments évocateurs d'une affection bronchopulmonaire (opacification broncho-interstitielle voire alvéolaire, diffuse ou lobaire, dyssymétrique et ventrale).

L'analyse du liquide de lavage trachéal ou broncho-alvéolaire permet ensuite de confirmer l'atteinte de l'appareil respiratoire profond et autorise un diagnostic étiologique.

Dans le cadre d'une trachéo-bronchite infectieuse compliquée, l'examen cytologique est en faveur d'un phénomène inflammatoire neutrophilique (cette modification n'est bien sûr pas spécifique). Les granulocytes neutrophiles apparaissent souvent dégénérés et peuvent contenir des bactéries en position intracellulaire si un agent bactérien, et en particulier *B. bronchiseptica,* est impliqué. Lors de bordetellose, des bactéries adhérant aux cellules épithéliales ciliées peuvent également être visualisées.

L'examen bactériologique permet de confirmer l'implication de *B. bronchiseptica* ou de tout autre agent bactérien de surinfection et de choisir une antibiothérapie adaptée. L'usage du diagnostic moléculaire (qPCR) est plus sensible que la culture pour la mise en évidence de *B. bronchiseptica.* Attention toutefois à son interprétation, puisque *B. bronchiseptica* a été retrouvée chez une proportion élevée de chiens sains, avec des prélèvements nasaux ou pharyngés.

La PCR est également nécessaire pour la recherche des mycoplasmes, car la culture de ces agents est difficile. Si une infection par ce type de bactérie est suspectée, la recherche spécifique de *M. cynos* est recommandée puisque les autres espèces sont plutôt considérées comme commensales ou colonisatrices des voies respiratoires du chien. On peut également procéder à l'isolement d'agents viraux, et en particulier du virus *parainfluenza* et de l'adénovirus de type 2. Les techniques d'isolement et de conservation des échantillons étant spécifiques à chaque laboratoire, un contact avec celui-ci est préférable avant la réalisation des prélèvements.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Traitement antibiotique*

La voie parentérale est conseillée lors de forme compliquée. La voie orale est utilisée en traitement initial lors de forme simple, et en relais de la voie parentérale lors de forme compliquée.

L'antibiotique est choisi en fonction des résultats de l'antibiogramme si un prélèvement a été effectué, et de sa capacité à diffuser dans le parenchyme pulmonaire et les sécrétions bronchiques.

Une étude portant sur 78 souches de *Bordetella bronchiseptica* a montré que 100 % d'entre elles étaient sensibles à la doxycycline et l'amoxicilline-acide clavulanique. D'autres études ont mis en évidence un pourcentage élevé de résistance à l'enrofloxacine**.

Pour le traitement initial, la doxycycline est l'antibiotique de choix pour le traitement de la trachéobronchite infectieuse canine. Par rapport à l'association amoxicilline-acide clavulanique, elle présente l'avantage d'avoir une diffusion intracellulaire permettant d'atteindre les bactéries dans cette position, et diffuse efficacement dans les sécrétions respiratoires.

L'antibiothérapie est instaurée pendant une durée de 2 à 4 semaines.

Selon certains auteurs, l'administration d'antibiotiques en nébulisation serait indiquée chez les animaux ne répondant pas à l'antibiothérapie orale ou parentérale. En effet, une étude (Bemis D 1977) a permis de montrer que la nébulisation de gentamicine (AMEG C) chez des chiens infectés expérimentalement par *Bordetella bronchiseptica* permettait de réduire la population bactérienne et l'importance des signes. Une étude récente a comparé deux protocoles utilisant la gentamicine diluée ou non par nébulisation : l'utilisation de gentamicine 5% non diluée en nébulisation 2 fois par jour permettait une guérison chez une majorité de patients après 3 à 4 semaines de traitement.

L'impact environnemental de ce type de traitement est cependant **controversé** (résidus antibiotiques dans l'environnement).

Juan Hernandez (GEMI),
Julie Gallay (GEMI)

MESURES ALTERNATIVES ET COMPLÉMENTAIRES

Tout animal suspect de trachéobronchite infectieuse doit être confiné et mis au repos. On veillera également à limiter tous les facteurs tussigènes (excitation, port d'un collier...) susceptibles de perpétuer l'inflammation de l'appareil respiratoire.

L'utilisation des AINS est encore aujourd'hui controversée.

Les corticoïdes utilisés à dose anti-inflammatoire permettent de limiter la toux induite par l'inflammation. La dose conseillée est de 0,25 à 0,5 mg/kg *PO SID* ou *BID* pendant une durée maximale de 5 jours. L'utilisation en parallèle d'antibiotiques est obligatoire.

La **vaccination** est recommandée dès qu'un séjour en collectivité est programmé. Un vaccin administré par voie nasale et un vaccin administré par voie parentérale sont disponibles. Ils peuvent être administrés dès l'âge de 3 semaines en prévoyant 2 administrations à 2 ou 3 semaines d'intervalle lors de forte pression infectieuse dans un élevage. Plus classiquement, la vaccination est débutée à l'âge de 6 semaines avec une deuxième injection 2-3 semaines plus tard. La voie intranasale est privilégiée lors d'urgence d'immunisation (exposition très prochaine) ou lors de vaccination chez de très jeunes animaux possédant sans doute encore des anticorps maternels.

Juan Hernandez (GEMI),
Julie Gallay (GEMI)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BEMIS DA. Bordetella and Mycoplasma respiratory infections in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1992 ; 22 : 1173-86.

2. BEMIS DA ET APPEL MJG. Aerosol, parenteral and oral antibiotic treatment of Bordetella bronchispetica infections in dogs. J Am Vet Med Assoc. 1977 ; 170 : 1082-6.

3. CADORE JL ET LECOINDRE P. Trachéobronchite infectieuse canine. In : Encyclopédie Vétérinaire, Paris, 1992, Respiratoire, 1300, 4 p.

4. CANNONE AM ET COLL. Quantitative PCR and cytology of BAL fluid in dogs with Bordetellabronchiseptica infection. J Vet Inter Med. 2016 ; 30 : 1204-1209.

5. CANONNE AM ET COLL. Clinical response to 2 protocols of aerosolized gentamicin in 46 dogs with Bordetella bronchiseptica infection (2012-2018). J Vet Intern Med . 2020(early view) ; https://doi.org/10.1111/jvim.15843.

6. CHALKER VJ ET COLL.Mycoplasmas associated with canine infectious respiratory disease. Microbiology. 2004 ; 150 : 3491-37.

7. CHANDLER JC ET LAPPIN MR. Mycoplasmal respiratory infections in small animals : 17 cases (1988-1999). J Am Anim Hosp Assoc. 2002 ; 38 : 111-9.

8. CLERCX C. Diseases of the trachea and small airways. In : Ettinger & Feldman, eds, Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the dog and cat. 8th ed. St Louis : Elsevier Saunders ; 2017 : 1093-1107.

9. DAY MJ ET COLL. Aetiology of canine infectious respiratory disease complex and prevalence of its pathogens in Europe. J Comp Path. 2020 ; 176 : 86-108.

10. ELLIS JA. Effect on vaccination on experimental infection with Bordetella bronchispetica in dogs. J Am Vet Med Assoc. 2001 ; 218 : 367-75.

11. ELLIS JA.Comparative efficacy of an injectable vaccine and an intranasal vaccine in stimulating Bordetella bronchiseptica-reactive antibody responses in seropositive dogs. J Am Vet Med Assoc. 2002 ; 220 : 43-8.

12. FORD R. ET VADEN SL. Canine infectious tracheobronchitis. In : Greene CE, ed, Infectious diseases of the dog and the cat. 2nd edition. Philadelphia : W.B. Saunders Company ; 1998.

13. GORE T ET COLL.Intranasal kennel cough vaccine protecting dogs from experimental Bordetella bronchiseptica challenge within 72 hours. Vet Rec. 2005 ; 156 : 482-3.

14. JAMBHEKAR A. ET COLL. A systematic review and meta-analyses of the association between 4 mycoplasma species and lower respiratory tract disease in dogs. J Vet Intern Med. 2019 ; 33 : 1880-1891.

15. KEIL DJ ET FENWICK B. Strain- and growth condition-dependant variability in outer membrane protein expression by Bordetella bronchiseptica isolates from dogs. Am J Vet Res. 1999 ; 60 : 1016-21.

16. KEIL DJ ET FENWICK B. Canine respiratory bordetellosis : keeping up with an evolving pathogen. In : Carmichael LE, ed, Recent advances in canine infectious siseases. Publisher : International Veterinary Information Service (www.ivis.org).

17. MITCHELL JA ET COLL. European surveillance of emerging pathogens associated with canine infectious respiratory disease. Vet Microbiol. 2017 ; 212 ; 31-38.

18. SCHULZ BS ET COLL. Detection of respiratory viruses and Bordetella bronchiseptica in dogs with acute respiratory tract infections. Vet J. 2014 ; 201 : 365-369.

19. SPEAKMAN AJ ET COLL. Antibiotic susceptibility of canine Bordetella bronchiseptica isolates. Vet Microbiol. 2000 ; 71 : 193-200.

20. SYKES JE. Canine infectious respiratory disease complex. In : Bonagura & Twedt, eds, Kirk's Current Veterinary Therapy XV. St Louis : Elsevier Saunders ; 2014 : 632-635.

21. TOSHACH K ET COLL.Hepatocellular necrosis associated with the subcutaneous injection of an intranasal Bordetella bronchiseptica-canine Parainfluenza vaccine. J Am Anim Hosp Assoc. 1997 ; 33 : 126-8.

RETOUR AU SOMMAIRE

Juan Hernandez (GEMI),
Fanny Bernardin (GEMI)

BRONCHOPNEUMONIES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

RÉSULTAT ATTENDU

1. Éviter de multiplier les traitements antibiotiques sans s'être interrogé sur l'existence d'une cause sous-jacente.

2. Réduire la durée des traitements antibiotiques.

SITUATION ACTUELLE

> *Contexte*

En clinique, la bronchopneumonie bactérienne est diagnostiquée plus fréquemment chez le chien que chez le chat, même si elle semble largement sous-diagnostiquée chez le chat. Les infections virales compliquées d'une invasion bactérienne sont fréquentes chez les chiens jeunes, alors que les pneumonies par aspiration et sur corps étranger sont plus courantes chez les chiens plus âgés. Chez le chien et le chat, les bronchopneumonies secondaires sont plus fréquentes que les primaires mais, dans de rares cas, des pneumonies bactériennes primaires peuvent survenir après une infection par *Bordetella bronchiseptica, Mycoplasma spp., Streptococcus equizooepidemicus,* et *Streptococcus canis.*

Chez un adulte, on s'interrogera donc systématiquement sur une cause sous-jacente telle qu'une dysphagie ou une dysmotilité laryngée. L'accent doit aussi être mis sur la grande difficulté de distinction clinique et radiographique entre une bronchopneumonie bactérienne et d'autres maladies broncho-pulmonaires comme les infestations parasitaires, les tumeurs, ou les pneumonies éosinophiliques. On s'interrogera donc systématiquement sur une possible cause sous-jacente et on évitera de multiplier les traitements antibiotiques probabilistes sans avoir exploré les autres hypothèses diagnostiques.

> *Pratiques actuelles de traitement*

La durée de l'antibiothérapie est trop souvent excessive (plusieurs semaines à plusieurs mois) alors que nombre de bronchopneumonies sont guéries en moins de 10 jours.

> *Flore normale respiratoire*

Que ce soit chez le chien ou chez le chat, de très nombreux germes peuvent être isolés à tous les étages de l'appareil respiratoire des animaux sains. Pour des raisons multiples, certains germes peuvent se développer et être responsables de réelles infections respiratoires. Ainsi peuvent constituer la flore normale *Acinetobacter, Bordetella bronchiseptica, Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella spp., Moraxella, Mycoplasma spp., Pseudomonas, Pasteurella spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp.* La flore est surtout Gram + aérobie dans les cavités nasales et les sinus, pharynx et larynx, Gram + et Gram – dans la trachée et les bronches, surtout Gram + dans les bronches et les alvéoles. L'interprétation des résultats bactériologiques doit donc toujours se faire en parallèle avec un examen cytologique en faveur d'une inflammation suppurée.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

L'indication de traitement des bronchopneumonies bactériennes varie selon la gravité de la maladie. Dès lors que les signes cliniques (syndrome fébrile, toux, dyspnée) et des lésions radiographiques de broncho-pneumonie sont présents, un traitement antibiotique est indiqué. Idéalement le choix de tout antibiotique doit être basé sur une culture et un antibiogramme sur lavage broncho-alvéolaire (LBA) car une résistance à des antibiotiques choisis empiriquement a été rapportée dans 26% des

Juan Hernandez (GEMI),
Fanny Bernardin (GEMI)

antibiogrammes effectués à partir de bactéries cultivées chez des chiens atteints de pneumonie bactérienne (Proulx 2014). Cependant, si le diagnostic est récemment établi et qu'aucun traitement n'a jamais été mis en place pour cette affection, un traitement probabiliste peut être envisagé. Une antibiothérapie ciblée est néanmoins essentielle dans les cas graves. La Société Internationale des Maladies Infectieuses des Animaux de Compagnies *(International Society for Companion Animal Infectious Diseases* (ISCAID)) a publié récemment des recommandations qu'il convient de suivre pour le traitement des infections respiratoires chez le chien et le chat (Lappin 2017). Pour les patients stables présentant une maladie sans signe de gravité, un traitement basé sur un antibiotique unique oral est souvent suffisant. Si la réponse au traitement ne semble pas satisfaisante dans les 5 à 7 jours après l'initiation du traitement, ou dans les cas de bronchopneumonie grave, une exploration est recommandée et un traitement empirique initial peut être mis en place en attendant les résultats du lavage broncho-alvéolaire (LBA), qui doit être effectué avant la mise en place du traitement. L'exploration vise à écarter une autre maladie dont l'expression clinique et radiographique peut mimer une bronchopneumonie (ex : tumeur, pneumonie éosinophilique). Pour cela, il est nécessaire :

1. d'identifier une cause sous-jacente (ex : corps étranger, dysphagie, déficit immunitaire) ;
2. de réaliser un prélèvement broncho-alvéolaire pour analyse cytobactériologique.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

La bronchopneumonie bactérienne implique une infection des voies respiratoires basses et des poumons. Le LBA est l'examen complémentaire de choix pour confirmer la broncho-pneumonie et identifier le ou les agents en cause. Il est le plus souvent réalisé à l'occasion d'une bronchoscopie et consiste à instiller du soluté physiologique stérile dans les bronches terminales et à récupérer ce liquide par aspiration. Il peut également être réalisé en aveugle si les radiographies montrent que l'affection est étendue. Le liquide récolté est réparti dans un tube EDTA pour l'analyse cytologique et dans un tube sec pour l'analyse bactériologique aérobie (voire également anaérobie, sur milieu de transport spécifique, en présence de sécrétions purulentes en quantité marquée, d'un historique de fausse route ou de corps étranger inhalé). Une recherche d'agent bactérien (notamment mycoplasme) ou viral par PCR ou par test antigénique peut également être demandée. Les contre-indications tiennent à l'état de l'animal (œdème pulmonaire, bronchospasme, cyanose ou dyspnée ne répondant pas à une administration d'oxygène pur). Les complications sont rares si la technique est maitrisée : hypoxie transitoire, à combattre rapidement par apport d'oxygène, bronchospasme chez le chat, que l'on peut prévenir par administration d'un bronchodilatateur en prémédication.

Le diagnostic de bronchopneumonie nécessite la présence concomitante d'une inflammation suppurative septique à l'examen cytologique et d'une culture positive. La flore pathogène retrouvée le plus souvent dans les premières voies respiratoires est *Bordetella bronchiseptica, Pasteurella multocida* et *Mycoplasma spp.* Lors de corps étrangers inhalés, notamment d'épillets, les bactéries les plus souvent isolées sont *Pasteurella, Streptococcus, Nocardia, Actinomyces* et d'autres bactéries anaérobies. La mise en culture doit être réalisée le plus rapidement possible après la réalisation du prélèvement, et par un laboratoire compétent en bactériologie vétérinaire.

Certaines bactéries sont difficilement cultivables, et il peut être intéressant de préciser au laboratoire la bactérie recherchée en particulier, afin qu'il adapte les milieux de culture. Dans certains cas, l'association avec des recherches PCR (notamment pour *Bordetella bronchiseptica* et *Mycoplasma spp)* est intéressante. Les résultats doivent cependant être interprétés avec précaution, la présence de ces germes ne signifiant pas systématiquement leur implication dans les signes cliniques observés.

Juan Hernandez (GEMI),
Fanny Bernardin (GEMI)

Il est admis classiquement, selon les travaux de Peeters, qu'en dehors de la confrontation avec l'analyse cytologique, un résultat bactériologique est considéré comme positif quand on compte plus de 1,7 x 10^3 colonies formant unité par mL. Les germes les plus fréquemment mis en évidence sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : *Principaux germes isolés dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire de chiens atteints de broncho-pneumonie*

GERMES	ISOLEMENTS CHEZ 468 CHIENS
E. coli	77
Pasteurella spp.	69
Bordetella bronchiseptica	50
Anaérobies obligatoires	41
Steptococcus spp.	40
Staphylococcus spp. coag+	37
Klebsiella pneumoniae	21
Moraxella spp.	17
Enterococcus spp.	17
Pseudomonas aeruginosa	15

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Traitement antibiotique*

Les experts ISCAID considèrent la doxycycline comme un choix empirique raisonnable chez les chiens et les chats présentant des signes sans gravité de bronchopneumonie potentiellement secondaire à une infection par *B. bronchiseptica* ou *Mycoplasma spp.* (ex : sur un animal provenant d'un chenil ou en contact avec des chiots), en l'absence de fièvre, déshydratation, léthargie, ou détresse respiratoire.

Chez les chiens et chats suspects de pneumonie aigüe par aspiration, une infection bactérienne n'est pas toujours présente. Les bactéries aspirées peuvent cependant provoquer une infection secondaire à une inflammation chimique. Si l'animal est affecté de façon aigüe sans évidence de *sepsis*, les experts ISCAID proposent 2 options : un traitement symptomatique digestif sans antibiotique ou l'utilisation d'antibiotiques bêta-lactamines (ampicilline, céphalosporine de 1ère génération). Si un méga-œsophage ou tout autre dysmotilité œsophagienne est suspectée, une administration parentérale est à privilégier.

Si l'examen clinique et biologique évoque un *sepsis* (notamment des muqueuses congestives, une hypoglycémie), les experts ISCAID recommandent l'administration concomitante parentérale d'une fluoroquinolone*, antibiotique d'importance

Juan Hernandez (GEMI),
Fanny Bernardin (GEMI)

critique, catégorisé AMEG** B (réglementation spécifique et contraignante, à restreindre) et d'un antibiotique efficace contre les Gram + et anaérobies (ex : ampicilline AMEG D, métronidazole AMEG D, clindamycine AMEG C) jusqu'à la réception des résultats de l'antibiogramme.

Antibiotiques d'importance critique : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629

****Catégorisation AMEG :*** https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf

Des travaux déjà anciens ont établi la relation entre la concentration sérique et celle dans les secrétions bronchiques. Les résultats sont présentés dans le Tableau 2.

L'administration d'antibiotiques par aérosol est à proscrire en l'absence d'étude contrôlée sur leur sécurité et leur efficacité.

Traditionnellement, les antibiotiques étaient administrés pendant 3 à 6 semaines, et au moins 1 à 2 semaines après la résolution des signes cliniques et/ou radiographiques, même s'il n'existe pas de preuve justifiant cette pratique. Les recommandations ISCAID suggèrent des durées plus courtes. Une étude a montré des guérisons radiographiques et cliniques similaires chez des chiens traités par antibiothérapie inférieure à 14 jours et chez des chiens traités avec des cures plus longues. Quelle que soit la durée de traitement, une réévaluation est nécessaire dans les 5 à 7 jours après l'initiation du traitement pour déterminer la réponse et adapter ce traitement.

Tableau 2 : *Concentration de différents antibiotiques dans les sécrétions bronchiques*

ANTIBIOTIQUE	POURCENTAGE DU PIC SÉRIQUE ATTEINT DANS LES SECRÉTIONS BRONCHIQUES
Ampicilline	4-10
Érythromycine	5
Amoxicilline	2-6
Céfoxitine	20
Doxycycline	20
Gentamicine	40
Clindamycine	60
Fluoroquinolones	70
Métronidazole	100

Juan Hernandez (GEMI),
Fanny Bernardin (GEMI)

CAS PARTICULIER DU SYNDROME DE TRACHÉOBRONCHITE INFECTIEUSE CANINE (ANCIENNEMENT APPELÉE TOUX DE CHENIL)

Il est le plus souvent causé par une infection virale primaire éventuellement compliquée d'une surinfection bactérienne. Les virus impliqués sont l'adénovirus canin 2, le virus de la maladie de Carré, le coronavirus respiratoire canin, les virus *influenza* canins, le virus herpès canin, le pneumovirus canin, et le virus *parainfluenza* canin. Lorsqu'il est primitivement bactérien, les germes impliqués sont principalement *B. bronchiseptica*, et moins fréquemment *Str. equi zooepidemicus*, et *Mycoplasma spp*. La plupart des chiens présentant des signes cliniques tels qu'un jetage mucopurulent sans atteinte de l'état général guérissent spontanément en 10 jours sans traitement antibiotique. Les experts ISCAID recommandent d'envisager une antibiothérapie uniquement si une fièvre, un abattement, ou une dysorexie sont également présents.

Si une forme bactérienne est suspectée, les experts ISCAID recommandent l'utilisation empirique de doxycycline pendant 7 à 10 jours, pour son action sur *Mycoplasma* et *B. bronchiseptica* et son effet anti-inflammatoire non antibiotique dépendant. Si une bonne réponse est observée, le traitement doit être poursuivi une semaine après la résolution des signes cliniques. En l'absence de réponse, un LBA doit être envisagé pour rechercher des agents bactériens secondaires tels que *Pasteurella spp., Streptococcus spp., Staphylococcus spp.,* et des germes anaérobies.

S'agissant de *Pasteurella spp*. et *Streptococcus spp.,* l'amoxicilline est en général efficace, alors que pour *Staphylococcus spp.,* l'administration d'amoxicilline/acide clavulanique est souvent nécessaire.

> Mesures alternatives et complémentaires

***Oxygénothérapie :** les bronchopneumonies induisent une altération des échanges gazeux et une inadéquation entre les secteurs ventilés et les secteurs perfusés. Une hypoxie peut en résulter. Elle est cliniquement manifeste lors de détresse respiratoire avec cyanose des muqueuses. Une supplémentation en oxygène doit être apportée si la saturation en oxygène est inférieure à 94 % ou si la pression partielle artérielle en oxygène (PaO2) est inférieure à 80 mmHg. La supplémentation en oxygène peut ne pas suffire à améliorer l'oxygénation des animaux gravement atteints. La persistance d'une hypoxémie malgré une supplémentation adaptée en oxygène est une indication de ventilation mécanique assistée. Elle doit être envisagée lorsque la PaO2 reste inférieure à 50 mmHg malgré la supplémentation en oxygène ou si la PaCO2 est supérieure à 50 mmHg (hypoventilation).

***Fluidothérapie :** la mise sous perfusion est fréquemment nécessaire et vise à maintenir la volémie mais également à optimiser l'hydratation. Lors de déshydratation, la qualité du mucus respiratoire est altérée et l'efficacité de l'escalator muco-ciliaire est diminuée. Une attention particulière sera portée au fait de ne pas provoquer de surcharge volumique surtout chez le chat et les chiens souffrant de cardiopathie concomitante.

***Nébulisations :** les nébulisations de soluté physiologique stérile sont indiquées pour fluidifier les sécrétions et favoriser leur élimination. Selon la viscosité des sécrétions, des séances de 15 à 20 minutes 2 à 4 fois par jour peuvent être indiquées. De courtes promenades après les séances de nébulisation sont recommandées pour favoriser le décrochage des sécrétions. Des séances de kinésithérapie respiratoire après chaque nébulisation permettent de favoriser l'élimination du mucus. Ces mesures de kinésithérapie respiratoire ne peuvent être mises en œuvre que sur les animaux stables. Les séances de coupage ne doivent pas être réalisées sur les patients souffrant de régurgitations, l'augmentation de pression intrathoracique pouvant favoriser une exacerbation de ces régurgitations et une fausse route secondaire.

***Mucolytiques** (ex : N-acétylcystéine). Cliniquement, l'administration orale d'agents mucolytiques peut diminuer la rétention de sécrétions respiratoires épaisses, surtout chez des patients présentant une bronchiectasie modérée à marquée, prédisposés alors aux pneumonies chroniques ou récurrentes. Aucune publication ne permet cependant d'appuyer leur utilisation. L'administration de N-acétylcystéine en nébulisation est contre-indiquée par le risque de bronchoconstriction et de toxicité épithéliale.

Juan Hernandez (GEMI),
Fanny Bernardin (GEMI)

***Traitement à visée digestive.** Des repas en hauteur, de consistance molle ou en boulettes sont indiqués pour diminuer le risque de récidive, lorsqu'une pneumonie par aspiration est suspectée. Une alimentation faible en graisse permet d'accélérer la vidange gastrique. Chez les patients présentant des vomissements, un anti-émétique et un prokinétique sont à envisager (maropitant, voire ondansetron, spécialité humaine, en l'absence d'efficacité du maropitant). Le rôle des anti-acides est controversé. En neutralisant le pH des sécrétions gastriques, le risque de lésion chimique par aspiration est diminué, mais la concentration en bactérie du régurgitât est plus élevée.

***Molécules contre-indiquées :** antitussifs (afin de ne pas réduire l'expectoration des germes), diurétiques tels que le furosémide (afin de limiter le risque de déshydratation et un épaississement associé des mucosités trachéobronchiques).

Cas particulier des mycobactérioses

Le caractère zoonotique et le risque de contribuer à l'apparition de nouvelles résistances amènent à contester la mise en place de l'antibiothérapie, bien qu'en pratique, il ne soit pas toujours aisé de convaincre les propriétaires, en l'absence de réglementation officielle.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. CHANDLER JC, LAPPIN MR. Mycoplasma respiratory infections in small animals : 17 cases (1988-1999). J Am Anim Hosp Assoc. 2002;38:111-9.

2. DAVIES O ET COLL. Results of bacterial culture from 135 bronchoalveolar lavage (BAL) samples. BSAVA, 2010.

3. FOSTER SF ET COLL. A retrospective analysis of feline bronchoalveolar lavage cytology and microbiology (1995-2000). J Feline Med Surg. 2004;6:189-98.

4. GUNN-MOORE DA ET COLL. Mycobacterial disease in a population of 339 cats in Great Britain : II. Histopathology of 225 cases, and treatment and outcome of 184 cases. J Feline med Surg. 2011;13:945-52.

5. JAMESON PH ET COLL. Comparison of clinical signs, diagnostic findings, organisms isolated and clinical outcome in dogs with bacterial pneumonia : 93 cases (1986-1991). J Am Vet Med Assoc. 1995;206:206-9.

6. KOGAN DA ET COLL. Etiology and clinical outcome in dogs with aspiration pneumonia: 88 cases (2004-2006). J Am Vet Med Assoc. 2008;233:1748-55.

7. KOGAN DA ET COLL. Clinical, clinicopathologic, and radiographic findings in dogs with aspiration pneumonia: 88 cases (2004-2006). J Am Vet Med Assoc. 2008;233:1742-7.

8. OLSEN JD. Rational antibiotic therapy for respiratory disorders in dogs and cats. Vet Clin North Amer Small Anim Pract. 2000;30:1337-55.

9. PAPICH MG. Antibiotic therapy : what to do befor microbiologist arrives. IVECC symposium, 2007.

10. PEETERS DE ET COLL. Quantitative bacterial cultures and cytological examination of bronchoalveolar lavage specimens in dogs. J Vet Intern Med. 2000;14:534-41.

11. PENNINGTON JE. Penetration of antibiotics in the respiratory secretions. Rev Infec Diseases. 1981;3:67-73.

12. RANDOLPH JF ET COLL. Prevalence of mycoplasma and ureoplasma recovery from tracheobronchial lavages and of mycoplasmal recovery from pharyngeal swab specimens in cats with or without pulmonary disease. Am J Vet Res. 1993;54:897-900.

13. SCHULZ B ET COLL. Bacterial distribution in the respiratory tract of 800 dogs with respiratory signs. ECVIM, 2006.

14. PROULX A, HUME DZ, DROBATZ KJ, ET AL. In vitro bacterial isolate susceptibility to empirically selected antimicrobials in 111 dogs with bacterial pneumonia. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio) 2014;24(2):194–200.

15. LAPPIN ET COLL. Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. J Vet Intern Med. 2017;31:279-94.

RETOUR AU SOMMAIRE

Juan Hernandez (GEMI),
Yannick Bongrand (GEMI)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES LORS D'AFFECTIONS PLEURALES BACTÉRIENNES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

RÉSULTAT ATTENDU

1. Décrire les critères diagnostiques d'une pleurésie septique (pyothorax).
2. Identifier les bactéries les plus fréquemment incriminées chez le chien et chez le chat.
3. Choisir une antibiothérapie probabiliste en attendant le résultat de l'examen bactériologique.

SITUATION ACTUELLE

> Contexte et pratiques actuelles de traitement

- **Résistances connues**

L'origine de l'infection pleurale est souvent indéterminée. Elle peut être variée : migration d'un corps étranger ingéré ou inhalé, plaie thoracique pénétrante (morsure,...), extension d'un autre foyer infectieux (infection respiratoire haute, pneumonie bactérienne ou fongique, discospondylite, abcès pulmonaire), tumeur pulmonaire, médiastinite, perforation œsophagienne, traumatisme pulmonaire ou de la paroi thoracique, dissémination par voie hématogène ou lymphatique, ou encore iatrogène). L'extension d'un foyer infectieux bronchopulmonaire semble être la cause majoritaire chez le chat, et la migration d'un corps étranger représenterait la cause principale chez le chien. L'origine de l'infection est déterminée dans 14 à 67 % des cas [1-3].

> Pathogènes en cause (tableau I)

De nombreux germes peuvent être incriminés lors de pyothorax, notamment des germes anaérobies. Selon les auteurs, les principaux germes pour chacune des deux espèces sont variables. Chez le chien, on retrouve généralement des germes anaérobies obligatoires ou des germes filamenteux Gram + *(Actinomyces spp., Nocardia spp.). Escherichia coli* est également bien représentée dans certaines études. Chez le chat, les principaux germes mis en évidence sont des anaérobies obligatoires *(Clostridium spp.)* et/ou *Pasteurella spp.* Dans la plupart des cas, des infections mixtes sont observées et les germes présents dans l'espace pleural sont ceux rencontrés dans l'environnement et dans les flores oro-pharyngées et cutanées des chiens et des chats. L'identification d'*Actinomyces spp.* est souvent associée à la présence d'un corps étranger.

Juan Hernandez (GEMI), **Yannick Bongrand** (GEMI)

Tableau 1 : *principaux germes isolés lors de pyothorax selon [1-3]*

GERMES	CARACTÉRISTIQUES	GRAM	FRÉQUENCE CHEZ LE CHIEN (1) (2)		FRÉQUENCE CHEZ LE CHAT (2) (3)	
Actinomyces spp.	Anaérobie facult. à oblig. non acido-résistant	+	3 %	11 %	15 %	9 %
Bacillus spp.	Aérobie	+	2 %			
Bacteroides spp.	Anaérobie oblig.	-	5 %	**36 %**	15 %	**44 %**
Clostridium spp.	Anaérobie oblig.	+	6 %	0 %	**38 %**	2 %
Corynebacterium spp.	Aérobie, anaérobie facult.	+	**11 %**			
Enterobacter spp.	Aérobie, anaérobie facult.	-	1 %	4 %		0 %
Escherichia coli	Aérobie, anaérobie facult.	-	**10 %**	6 %		2 %
Fusobacterium spp.	Anaérobie oblig.	-	3 %	**30 %**	17 %	**31 %**
Klebsiella spp.	Aérobie, anaérobie facult.	-	6 %	2 %		0 %
Nocardia spp.	Aérobie, anaérobie facult. acido-résistant	+	2 %	2 %		0 %
Pasteurella spp.	Aérobie, anaérobie facult.	-	3 %	11 %	**40 %**	**29 %**
Peptostreptococcus spp.	Anaérobie obligatoire	+	5 %	**38 %**		**38 %**
Pseudomonas spp.	Aérobie	-	1 %	2 %		0 %
Staphylococcus spp.	Aérobie, anaérobie facult.	+	**10 %**	2 %		2 %
Streptococcus spp.	Aérobie, anaérobie facult.	+	6 %	6 %		0 %

(1) : étude sur 87 cultures bactériennes issues de 46 chiens.
(2) : étude sur 47 chiens et 45 chats.
(3) : étude sur 52 chats.
facult. : facultatif ; oblig. : obligatoire.

L'examen cytologique du liquide pleural est la pierre angulaire du diagnostic. Il a pour objectif de déterminer si le liquide est inflammatoire et septique ou s'il contient des cellules suspectes de malignité. Il faudra toujours tenir compte des ponctions antérieures pouvant modifier le liquide natif.

Juan Hernandez (GEMI),
Yannick Bongrand (GEMI)

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Une antibiothérapie par voie générale, probabiliste, est instaurée une fois les prélèvements bactériologiques réalisés. Compte tenu des contraintes de diffusion des antibiotiques dans l'espace pleural et des bactéries fréquemment incriminées, le traitement initial varie selon l'espèce, l'aspect du liquide et les observations cytologiques.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

La thoracocentèse est un geste à la fois diagnostique et thérapeutique. Les premiers millilitres doivent être prélevés et conservés dans un tube sec et un tube EDTA pour les analyses (physico-chimique, cytologique et bactériologique). L'ensemencement d'un milieu de transport adapté doit être réalisé en complément, en vue d'une culture de germes anaérobies. Les prélèvements doivent être rapidement acheminés au laboratoire d'analyses.

Macroscopiquement, le liquide est généralement opaque et trouble ; la couleur est variable (de blanc à rouge ou ambre). Parfois, des granules de sulfure sont présents (grains jaunes) et sont évocateurs d'une infection à *Actinomyces spp.* ou *Nocardia spp.*. Une odeur nauséabonde suggère la présence de germes anaérobies.

À l'analyse cytologique, les polynucléaires neutrophiles dégénérés sont le plus souvent majoritaires, mais des neutrophiles non dégénérés peuvent prédominer. Des macrophages et des cellules mésothéliales réactives peuvent également être observés, notamment lors d'épanchement chronique. Des bactéries intra ou extracellulaires sont souvent présentes (leur absence ne permet pas d'exclure un pyothorax, notamment si un traitement antibiotique a déjà été mis en place). Des éléments filamenteux peuvent être observés en cas de présence *d'Actinomyces spp.* ou *Nocardia spp.* La probabilité de mettre en évidence ces germes est augmentée en cas d'analyse cytologique réalisée à partir des granules de sulfure. Plus rarement, des éléments fongiques sont présents en cas d'extension de maladie fongique pulmonaire.

L'analyse bactériologique du liquide d'épanchement peut rester stérile (30 % des cas), notamment lors de présence de germes anaérobies ou bien lorsqu'un traitement antibiotique a été mis en place avant la réalisation du prélèvement.

Dans tous les cas, une culture bactériologique aérobie et anaérobie doit être demandée avec la réalisation d'un antibiogramme.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Drainage pleural*

C'est une étape fondamentale du traitement.

Dans certains cas, une première thoracocentèse associée à l'instauration du traitement antibiotique suffit à limiter la « réaccumulation » de fluide pleural. Néanmoins la plupart des cas nécessitent la pose d'un ou de deux drains thoraciques.

En cas d'épanchement bilatéral, situation la plus fréquente, il est recommandé de placer un drain de chaque côté afin d'optimiser le drainage (la communication entre les deux hémithorax pouvant être altérée par les remaniements pleuraux et par la viscosité du fluide). Leur placement est vérifié à l'aide d'une radiographie thoracique. Le drainage doit être effectué toutes les 2 à 6 heures selon la production au cours des premières 48 heures.

La mise en place de drains thoraciques permet également le rinçage de la cavité pleurale. L'intérêt de ces rinçages n'a pas été définitivement établi. Ils pourraient faciliter le drainage en limitant l'obstruction des drains et en favorisant le débridement des plèvres par rupture des adhérences et de la fibrine, et permettraient de diluer les bactéries et les médiateurs de l'inflammation. Ils diminueraient également le temps de maintien des drains. Les rinçages sont réalisés à l'aide d'un soluté physiologique stérile. Une étude a permis de montrer l'intérêt d'ajouter de l'héparine à la solution de rinçage afin de favoriser les ruptures d'adhérences [3].

Juan Hernandez (GEMI), **Yannick Bongrand** (GEMI)

> *Traitement antibiotique*

L'International Society for Company Animal Infectious Diseases (ISCAID) a rédigé des recommandations concernant le traitement des maladies infectieuses respiratoires du chien et du chat, publiées dans le *Journal of Veterinary Internal Medicine* en 2017 [6]. Lors de pyothorax, le groupe de travail recommande l'administration en traitement initial de fluoroquinolone* (enrofloxacine* ou marbofloxacine* par voie parentérale) associée soit à une pénicilline (amoxicilline ou ampicilline potentialisées ou non) soit à la clindamycine, dans l'attente des résultats de culture de l'épanchement pleural.

Compte-tenu de l'évolution de la réglementation et du classement des fluoroquinolones en antibiotiques d'importance critique (AIC), il convient de réserver la prescription de fluoroquinolones aux animaux en état clinique critique (signes de *sepsis*) et/ou à ceux dont l'examen cytologique de l'épanchement pleural révèle la présence de bacilles Gram -.

Cette dernière situation apparait plus fréquente dans l'espèce canine. Le décret 2016-317 du 16 mars 2016 précise les conditions d'utilisation d'un AIC*.

Dans la situation particulière de pyothorax d'aspect floconneux avec granules de sulfures et l'identification de coques en chapelets à l'examen cytologique, les sulfamides constituent le traitement de choix.

Le traitement antibiotique est ensuite adapté en fonction des résultats de la culture et de l'antibiogramme. Cependant, l'antibiotique dirigé contre les anaérobies doit être maintenu même si la culture n'en a pas mis en évidence (la culture des germes anaérobies est difficile). En moyenne, la durée du traitement est de 4 à 6 semaines, et certains auteurs recommandent de le poursuivre 2 semaines après la disparition des signes radiographiques de pyothorax.

*** Antibiotique d'importance critique** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

Tableau 2 : *Posologie des principaux antibiotiques utilisés lors de pleurésie bactérienne*

	MG/KG	VOIE	FRÉQUENCE
Ampicilline (AMEG** D)	20-30	PO IV SC	12 heures
Amoxicilline + ac clav (AMEG C)	12,5	PO SC	12 heures
Céfalexine (AMEG C)	20-30	PO SC IM	12 heures
Doxycycline (AMEG D)	5-10	PO	12 heures
Gentamicine (AMEG C)	Chien : 9-14 Chat : 5-8	IM IV	24 heures
Marbofloxacine* (AMEG B)	2,7-5,5	PO IM SC IV	24 heures
Enrofloxacine* (AMEG B)	Chien : 5-10 Chat : 5	PO IM IV	24 heures
Triméthoprime/ sulfaméthoxazole (AMEG D)	15	PO IM SC IV	12 heures
Clindamycine (AMEG C)	Chien : 10 Chat : 10-15	PO	12 heures
Métronidazole (AMEG D)	10-15	PO IV	12 heures

**** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

Juan Hernandez (GEMI),
Yannick Bongrand (GEMI)

> Mesures alternatives et complémentaires

L'approche chirurgicale du pyothorax a pris de plus en plus d'importance ces dernières années avec le développement des techniques d'imagerie et d'intervention mini-invasive. Elle peut être conseillée dans différentes situations :

- après une première prise en charge médicale, lorsque le traitement médical seul n'apporte pas d'amélioration significative après 2 à 3 jours ;
- chez le chien, certaines études ont montré une amélioration très significative du pronostic lorsqu'une approche chirurgicale était décidée en première intention ;
- lorsque l'origine du pyothorax est identifiée et localisée par les différentes techniques d'imagerie (corps étranger, abcès pulmonaire, torsion de lobe,...) ;
- certains auteurs recommandent également une approche chirurgicale en cas de mise en évidence d'*Actinomyces spp.* dans l'épanchement (généralement associé à la présence d'un corps étranger).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BARRS VR, BEATTY JA. Feline pyothorax - new insights into an old problem: part 1. Aetiopathogenesis and diagnostic investigation.Vet J. 2009;179:163-70.
2. BARRS VR, BEATTY JA. Feline pyothorax - new insights into an old problem: part 2. Treatment recommendations and prophylaxis.Vet J. 2009;179:171-8.
3. BOOTHE HW ET COLL. Evaluation of outcomes in dogs treated for pyothorax: 46 cases (1983-2001).J Am Vet Med Assoc. 2010;236:657-63.
4. CADORÉ JL. Diagnostiquer et traiter, une pleurésie bactérienne chez le chien et le chat. Nouveau Prat Vét. Hors série2006;371:27-32.
5. DEMETRIOU, JL ET COLL. Canine and feline pyothorax: a retrospective study of 50 cases in the UK and Ireland. J Small AnimPract. 2002;43:388-94.
6. LAPPIN MR ET COLL. Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. J Vet Intern Med. 2017;31(2):279-294.
7. MELLANBY RJ ET COLL.Canine pleural and mediastinal effusions : a retrospective study of 81 cases. J Small AnimPract. 2002 ;43 :447-51.
8. OLSEN JD. Rational antibiotic therapy for respiratory disorders in dogs and cats. Vet Clin North Am Small AnimPract. 2000;30:1337-55.
9. PAPICH MG. Antibiotic therapy : what to do befor microbiologist arrives. IVECC symposium, 2007.
10. ROONEY MB, MONNET E. Medical and surgical treatment of pyothorax in dogs: 26 cases (1991-2001).J Am Vet Med Assoc.2002;221:86-92.
11. SCOTT JA, MACINTIRE DK. Canine Pyothorax: Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. Compend Contin Educ Pract Vet. 2003;25:180-94.
12. STILLION JR, LETENDRE JO. A clinical review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pyothorax in dogs and cats. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).2015;25:113-29
13. SWINBOURNEFET COLL. Computed tomographic findings in canine pyothorax and correlation with findings at exploratory thoracotomy. J Small AnimPract. 2011;52:203-8.
14. WALKER AL ET COLL. Bacteria associated with pyothorax of dogs and cats: 98 cases (1989-1998). J Am Vet Med Assoc. 2000 ; 216 :359-6.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

PROPOSITION DE CATÉGORISATION DES ANTIBIOTIQUES POUR UNE PRESCRIPTION RAISONNÉE EN REPRODUCTION CANINE ET FÉLINE

BUFF Samuel - DUMON Christian - GOGNY Anne - LEMOINE Françoise - LEVY Xavier - MIMOUNI Philippe ROSSET Emilie - SEGUELA Jérome - TOPIE Emmanuel

Le traitement antibiotique des infections de l'appareil reproducteur et des produits de la reproduction du chien et du chat nécessite une approche particulière. Ce document a pour objectif de fournir des outils au praticien pour l'aider dans sa démarche thérapeutique, face aux affections de l'appareil génital et à celles susceptibles d'interférer avec le développement du fœtus et du jeune chien ou chat.
Il ne se substitue pas à un raisonnement médical, et doit être intégré à une démarche thérapeutique raisonnée globale, qui prend en compte la balance risques/bénéfices au cas par cas, selon le profil de l'animal à traiter, l'organe affecté et l'agent pathogène en cause.

Ce document présente les spécificités de l'utilisation des antibiotiques en reproduction.

Avertissements sur les règles générales d'utilisation

- respect de la dose (ne jamais sous-doser), de la fréquence
- respect de la durée d'administration (nécessité d'un suivi clinique à prévoir dès la première consultation)
- respect de la règle dite de la « cascade » (article L-5143-4 du CSP)
- respect de la prescription-délivrance (décret 2007-596 du 24 Avril 2007).
- respect du décret 2016-317 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique ***https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629***
- respect de la catégorisation et des recommandations de l'AMEG pour une utilisation prudente et responsable des antibiotiques à usage vétérinaire ***Catégorisation AMEG :*** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*
- respect du règlement européen 2019/6 « médicament vétérinaire » du 11 décembre 2018 (JOUE 7/1/19) interdisant le recours à l'antibioprophylaxie sauf cas exceptionnels.

SPÉCIFICITÉS DE L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES EN REPRODUCTION CANINE ET FÉLINE

> *Les contraintes de l'utilisation des antibiotiques en reproduction*

En reproduction, l'utilisation des antibiotiques doit tenir compte de plusieurs particularités :

1. Les maladies de l'appareil génital mâle et femelle sont principalement liées à des désordres hormonaux. Des infections bactériennes peuvent cependant apparaître d'emblée, ou secondairement à des remaniements induits par un déséquilibre hormonal qui favorisent le développement bactérien. **Dans ces conditions, une antibiothérapie, même bien conduite, ne suffit généralement pas à traiter la maladie.**

En parallèle au traitement antibiotique, la suppression de la source hormonale, par des moyens chirurgicaux ou médicaux, s'avère donc indispensable dans la plupart des cas.

2. Les organes génitaux internes et externes du mâle et de la femelle possèdent une flore bactérienne propre, qui n'est pas pathologique dans les conditions normales. Aussi, identifier un agent bactérien dans un prélèvement issu de l'un de ces organes ne permet pas automatiquement d'établir le diagnostic étiologique. Le choix d'un traitement antibiotique doit donc **tenir compte des spécificités de la flore bactérienne locale.**

3. Le diagnostic étiologique est compliqué par la difficulté d'obtenir des prélèvements qui soient un reflet représentatif de l'atteinte locale. C'est le cas dans les affections de la prostate ou de l'utérus, qui sont des organes peu accessibles.

4. La plupart des principes actifs diffusent mal dans les tissus génitaux et mammaires, relativement isolés du reste de l'organisme. De plus, les propriétés de ces tissus subissent des variations en fonction de la situation clinique (augmentation de la perméabilité, modifications du pH, ...), qui modifient le comportement des principes actifs. Il est donc indispensable de confronter les propriétés pharmacologiques des molécules utilisables avec les caractéristiques locales du tissu-cible en fonction de la situation clinique et de l'organe affecté.

Il en résulte que le choix d'entreprendre un traitement antibiotique doit **d'abord reposer sur une démarche diagnostique raisonnée.** Celle-ci doit s'attacher à cerner le degré d'implication des valences hormonale et bactérienne dans la maladie observée, identifier la ou les bactéries potentiellement responsables lorsque c'est possible, et établir un lien de causalité entre la présence de ces agents infectieux et la maladie dans son contexte clinique. Une fois établie la pertinence d'un traitement antibiotique, l'antibiotique choisi doit être adapté au germe identifié, diffuser suffisamment dans le tissu cible et atteindre des concentrations thérapeutiques pendant toute la durée du traitement.

En outre, il doit être dépourvu de toxicité, notamment quand la durée prévisible du traitement est longue, ou que le traitement concerne - ou est susceptible de retentir sur - des animaux dont le métabolisme est immature ou modifié (fœtus, nouveau-nés, animaux âgés, animaux obèses, etc.).

> *Raisonner l'antibiothérapie dans le traitement des maladies infectieuses de l'appareil génital*

Limiter la sélection de résistances bactériennes

L'antibiothérapie vise avant tout à éliminer les germes pathogènes chez un individu donné. Cependant, les spectres d'action des antibiotiques, souvent assez étendus, ne permettent pas une bonne discrimination, et l'action des antibiotiques ne se limite donc pas aux seuls germes pathogènes : les bactéries non pathogènes qui entrent dans leur spectre d'action sont également concernées. Ceci a pour conséquence de provoquer des mutations à l'origine de résistances chez certaines bactéries, dont l'impact le plus négatif est le risque potentiel sur la santé humaine (bactéries zoonotiques).

Plus la population bactérienne est importante, et plus le risque d'apparition de résistances est multiplié. Le système génital est donc particulièrement concerné, car il représente un réservoir important en raison du grand nombre de bactéries commensales qui y séjournent. C'est aussi le cas des systèmes cutanés et digestifs, dans lesquels ce risque a été clairement évalué.

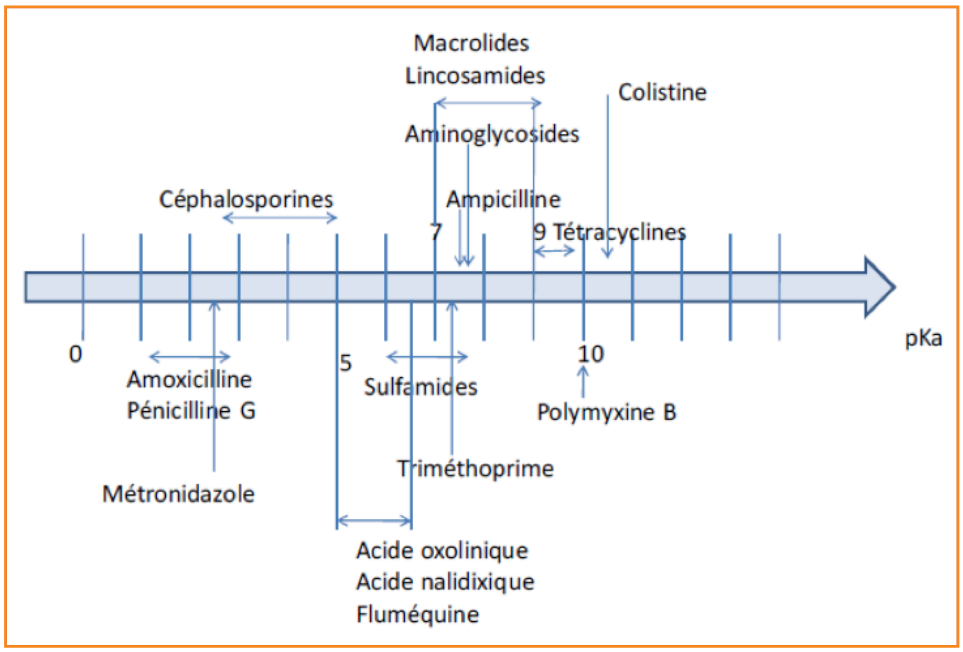
Les antibiotiques diffusent assez mal dans les organes reproducteurs. Pour les résistances bactériennes, ceci représente donc un risque supplémentaire puisqu'elles apparaissent entre autres dans les situations où les doses d'antibiotiques ne sont pas suffisantes. Comme la distribution des antibiotiques ne se limite pas au seul organe visé, il est probable que ce risque existe dès lors que l'animal reçoit un antibiotique susceptible de diffuser dans l'appareil reproducteur, même si celui-ci n'est pas visé par le traitement.

L'aptitude d'un antibiotique à traverser une membrane est conditionnée par sa liposolubilité et, secondairement, sa taille. Les substances qui pénètrent le plus rapidement à travers les membranes sont les substances liposolubles, donc les molé-

cules non polaires, non ionisées. A l'inverse, les molécules hydrosolubles diffusent très peu de part et d'autre des membranes. La pharmacocinétique d'une molécule dépend aussi de son caractère hydrosoluble, l'antibiotique étant dans une phase aqueuse avant sa résorption (dans le tube digestif ou au site d'injection) et au site d'infection.
Pour une molécule polaire (hydrosoluble), le degré d'ionisation dépend de son pKa et du pH du milieu (pH du plasma = 7,4) :

- un acide faible sera d'autant moins ionisé que le milieu est plus acide, d'où une pénétration facilitée à travers les membranes à pH bas
- pour une base faible, l'influence du pH se fait en sens contraire : c'est en milieu à tendance basique que la diffusion est favorisée.

FIGURE 1 : Echelle des pKa des différents antibiotiques (Prescott et al., 2000)



Les antibiotiques très lipophiles traversent facilement les membranes cellulaires et sont retrouvés dans les liquides péritonéal, synovial, prostatique, les sécrétions bronchiques et, pour certains, dans le liquide céphalorachidien (LCR). Les antibiotiques très peu lipophiles, que ce soient des acides forts ou des bases fortes ou polaires, ne traversent pas les membranes cellulaires facilement et des concentrations efficaces ne sont en général pas atteintes.

Liposolubilité élevée	Modérée	Faible / Nulle
Macrolides Lincosamides Triméthoprime Doxycycline Minocycline Phénicolés	Oxytétracycline Chlortétracycline Sulfamides Quinolones Fluoroquinolones* Nitroimidazolés	Aminocyclitols (nulle) ß-lactamines Polymyxines (très faible) Sulfaguanidine, Succinylsulfathiazole, Phtalylsulfathiazole

Acide	Bases	Neutres	Amphotères
Forts : Pénicillines, Céphalosporines **Faibles :** Sulfamides, Acide oxolinique, Acide nalidixique	**Fortes :** Polymyxines, Erythromycine **Faibles ou fortes :** Aminocyclitols **Faibles :** Macrolides sauf Erythromycine, Lincosamides, Triméthoprime	Phénicolés	Tétracyclines Fluoroquinolones*

**** Antibiotiques d'importance critique :*** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

Les bases faibles et les antibiotiques amphotères non ionisés au pH considéré et plus ou moins lipophiles traversent généralement très bien les membranes cellulaires.

La capacité à traverser les membranes cellulaires des sulfamides dépend beaucoup de leurs propriétés physico-chimiques qui sont très variables d'une molécule à l'autre. Par exemple, certaines molécules comme la phtalylsulfathiazole sont ionisées dans l'estomac et le duodénum et leur résorption après administration orale est nulle. La plupart des sulfamides, comme la sulfadiazine, passent néanmoins bien par diffusion.

> Le choix du schéma posologique

Le choix du schéma posologique dépend de chaque couple « bactérie / antibiotique ». Dans la plupart des cas, il a été déterminé en fonction de critères pharmacocinétiques chez l'animal sain, et de données pharmacodynamiques obtenues *in vitro*.

Ces données ont été ensuite confrontées à la réponse thérapeutique obtenue lors d'essais cliniques de terrain.

L'approche pharmacologique dite PK/PD (pharmacocinétique/pharmacodynamique, voir fiche dédiée) consiste à confronter *in vivo,* chez l'animal malade ou dans des modèles expérimentaux, l'exposition effective de l'agent pathogène à l'antibiotique, mesurée par des données pharmacocinétiques, à la sensibilité de l'agent pathogène à l'antibiotique, évaluée par des critères pharmacodynamiques. Cette approche présente l'avantage de mesurer *in situ* l'efficacité de l'antibiotique étudié sur une bactérie donnée, au sein d'un système ou d'un organe défini. Plus pertinente, cette approche ne s'applique pourtant pas à toutes les situations cliniques, notamment celles où les organes sont protégés par une « barrière » physiologique, ce qui est le cas des organes reproducteurs (prostate, testicule, utérus, mamelle...). Elle est également plus difficile à appliquer dans les

situations où les infections sont dues à des bactéries extracellulaires *(E. coli, Klebsiella pneumoniae, Pasteurella multocida, Bordetella bronchiseptica...)*. Or, les bactéries extra-cellulaires sont majoritairement en cause dans les infections de la mamelle, de l'utérus, du vagin et, chez le mâle, de la prostate.

Les schémas thérapeutiques actuellement établis sur la base de l'approche PK/PD concernent donc un nombre restreint d'appareils, dans un nombre restreint d'espèces (dont l'Homme). Concernant les traitements des maladies infectieuses de l'appareil génital, il n'existe pas de preuves solides étayées par des études contrôlées sur le choix de schémas thérapeutiques pertinents.
En première approche, les doses d'antibiotiques sont donc à déterminer en suivant les règles de conduite générales proposées ci-après. Pour un antibiotique donné, il convient de choisir la dose en fonction des études établies pour chaque molécule et publiées dans le RCP (résumé des caractéristiques du produit). Concernant les durées de traitement, en médecine vétérinaire, les pratiques reposent sur des choix le plus souvent empiriques faute d'études contrôlées menées dans les domaines d'intérêt. Par extrapolation des données issues de la médecine humaine, il semble cependant recommandé de limiter la durée des traitements antibiotiques, en respectant une durée minimum pour les antibiotiques temps-dépendants, afin de diminuer la pression de sélection exercée sur la flore commensale. Ceci permet en outre de réduire les effets indésirables et d'améliorer l'observance du traitement.

Dans ce contexte, il apparaît donc indispensable de respecter les règles suivantes :

1. **Maintenir les concentrations les plus élevées possibles :**
   - utiliser des antibiotiques à demi-vie longue
   - pour les antibiotiques à demi-vie courte, utiliser des voies d'absorption lente (IM ou SC) ou maintenir une fréquence élevée d'administration avec des formulations à absorption rapide
   - l'administration des antibiotiques par voie locale (vagin, utérus) n'a fait l'objet d'aucune étude chez le chien bien que cette voie soit intéressante dans d'autres espèces.

2. **Prévenir les résistances bactériennes :**
   - dans les traitements pris en charge tardivement, ou dans les cas où la quantité de bactéries est très importante, utiliser les doses les plus élevées possibles pour lesquelles l'innocuité a été démontrée (se référer au RCP)
   - dans les traitements pris en charge précocement, commencer le traitement antibiotique le plus rapidement possible
   - prévoir une durée de traitement la plus courte possible.

> *Choisir un antibiotique : ancienne ou nouvelle génération ?*

Le degré de gravité clinique ne justifie pas l'utilisation de l'antibiotique le plus récent. Par ailleurs, il convient de garder des antibiotiques « de réserve » pour être en mesure de faire face à des résistances majeures, notamment celles affectant des germes zoonotiques.
L'AMEG *(Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group)* qui est une émanation de l'EMA *(European Medicine Agency)* a établi un tableau de recommandations en fonction de la classification de l'antibiotique dans 4 catégories. Celles-ci sont hiérarchisées selon le potentiel de l'antibiotique à générer une antibiorésistance et son risque pour la santé publique. Cette catégorisation doit être considérée comme un outil d'aide à la décision destiné aux vétérinaires pour le choix de l'antibiotique à utiliser (cf. fiche « modalités d'utilisation des antibiotiques »).

Catégorisation AMEG : *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

Les antibiotiques de dernière génération actuellement sur le marché vétérinaire appartiennent aux céphalosporines et aux fluoroquinolones, deux familles d'antibiotiques dans lesquelles les résistances apparaissent rapidement et qui sont soumises aux contraintes du décret n° 2016-317 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique.

Inversement, les résistances ont moins de possibilité de se développer lorsque l'antibiotique choisi est efficace.

Le choix de l'antibiotique doit donc être raisonné au cas par cas sur la base de la balance risques/bénéfices mais le recours à un antibiotique d'importance critique n'est possible, entre autres contraintes, qu'en l'absence de médicament, ne contenant pas ces substances, suffisamment efficace ou adapté pour traiter la maladie diagnostiquée.

> Choisir un antibiotique à spectre large ou non ?

Un antibiotique à spectre large a plus de chances d'être efficace sur le germe visé, surtout si celui-ci n'est pas identifié au moment du traitement. En outre, il offre plus de chances d'être efficace sur les (rares) infections dues à plusieurs bactéries.

En revanche, il détruit une large part de la population bactérienne locale, y compris la flore commensale, qui est un moyen de défense naturel contre les germes pathogènes.

En outre, le risque d'inefficacité sur certaines populations bactériennes est plus élevé. Or, une action partielle sur certaines bactéries, notamment celles de la flore commensale, conduit aussi à augmenter le risque d'apparition de résistances. De plus, l'utilisation d'un antibiotique à spectre large complique l'interprétation d'un antibiogramme pratiqué en cours de traitement. Là encore, le recours aux recommandations de l'AMEG s'avère capital.

Il semble donc plus cohérent de tenter d'identifier la ou les bactéries en cause dès que le diagnostic de la maladie est établi. Ceci suppose de connaître les principaux germes en cause dans l'infection à cerner, et les antibiotiques auxquels ces agents sont le plus susceptibles d'être sensibles, pour orienter les recherches du laboratoire qui réalise l'antibiogramme.

Choisir un antibiotique concentration-dépendant ou temps-dépendant ?

L'activité d'un antibiotique temps-dépendant est fonction de la durée pendant laquelle sa concentration au site d'intérêt est supérieure ou égale à la CMI (concentration minimale inhibitrice). Celle d'un antibiotique concentration-dépendant est proportionnelle à la concentration maximale, très au-dessus de la CMI, qu'il est susceptible d'atteindre dans l'organe visé.

Compte tenu de la nature des germes rencontrés dans les organes reproducteurs, et de la mauvaise diffusion des principes actifs dans ces tissus, les antibiotiques temps-dépendants sont donc souvent plus adaptés au traitement des affections de l'appareil génital. Cependant, la nature de leur activité impose de renouveler leur administration à une fréquence élevée, de façon à ce que la concentration dans l'organe cible reste supérieure à la CMI. De plus, **il est important de les administrer pendant une durée suffisante.**

Cas particulier des chiots ou des chatons en développement

Dans le cas particulier de l'embryon, du fœtus, des nouveau-nés, et des jeunes animaux jusqu'au sevrage, les données avérées sont encore plus rares que chez l'adulte. Elles sont quasiment toutes empiriques, et extrapolées des données issues d'autres espèces, dont l'homme et le rat.

Cependant, les informations avérées issues de quelques études de toxicité justifient de prendre en compte cet aspect dans le choix des antibiotiques, en intégrant au raisonnement les effets indésirables potentiels de ces médicaments sur des organismes en croissance, directement ou à travers le traitement de la femelle en gestation (passage transplacentaire associé à une toxicité embryonnaire ou fœtale) ou de la femelle en lactation (passage dans le lait associé à une toxicité chez le jeune).

Les prises en charge thérapeutiques obligatoirement associées à l'antibiothérapie

Les affections de l'appareil reproducteur ont presque toujours une valence hormonale. Les modifications induites par les déséquilibres hormonaux provoquent des remaniements anatomiques et histologiques, qui représentent des terrains favorables au développement bactérien. **Les infections sont donc le plus souvent secondaires, et dues à des germes opportunistes.**

Il est donc indispensable de traiter en premier lieu la cause de l'affection, et non l'infection elle-même. Dans certains cas, et notamment les affections prostatiques ou le pyomètre de la chienne ou de la chatte, le succès du traitement repose même avant tout sur l'élimination de la cause hormonale primaire.

Ainsi, les affections prostatiques sont presque toutes jugulées par la castration, et l'ovariohystérectomie est le traitement de référence du pyomètre. Dans ce contexte, il peut ne pas être nécessaire de mettre en œuvre un traitement antibiotique. Seul un tableau clinique mettant objectivement en évidence un début de réponse inflammatoire systémique, ou un risque très prononcé de ***sepsis*** (par exemple, chez un animal immunodéficient, ou lorsque le volume des abcès prostatiques ou d'un pyomètre à col fermé est très importants) peut justifier une antibiothérapie.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Anne Gogny (GERES)
Émilie Rosset (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

VAGINITE CHEZ LA CHIENNE ET CHEZ LA CHATTE

RÉSULTAT ATTENDU

L'objectif est de connaître les principales causes de vaginites chez la chienne et la chatte afin de les dépister et de proposer une démarche thérapeutique adaptée.

SITUATION ACTUELLE

> Contexte

La vaginite est une inflammation du vagin, principalement causée par un dérèglement de la flore vaginale commensale [1,2]. Cette affection peut être également liée à un défaut de conformation génitale ou périnéale, à un corps étranger ou à une cystite [2-5]. Elle est rare chez la chatte [1,2,4]. La vaginite se traduit par des pertes vulvaires purulentes, permanentes ou intermittentes, parfois très discrètes et souvent liées à une infertilité [1,2].

Chez la chienne, il existe une entité pathologique particulière : la vaginite de la chienne prépubère [1,2]. Si la vaginite est causée par une infection, elle est due le plus souvent à des bactéries opportunistes de la flore vaginale, mais des agents non bactériens peuvent également être responsables de symptômes de vaginite *(Herpesvirus, par exemple)* [1,2,6,7].

> Pratiques actuelles de traitement

Le traitement des vaginites de la chienne et de la chatte repose en général sur une administration d'antibiotiques durant quelques jours lorsque des pertes vulvaires, sans atteinte de l'état général, sont observées. Les antibiotiques classiquement employés sont l'amoxicilline - acide clavulanique (AMEG*C) et la céfalexine (AMEG C). Deux voies d'administration sont généralement utilisées (voie locale et voie générale). L'antibiothérapie devrait toujours être associée à l'élimination d'une autre cause (*Herpesvirus*, corps étranger, défaut de conformation génitale, cystite...).

***Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

> Pathogènes en cause [6,7]

Chienne

- *Streptococcus spp. ;*
- *E. coli ;*
- *Pasteurella multocida ;*
- *Enterococcus faecalis ;*
- *Streptococcus haemolyticus ;*
- *Klebsiella pneumoniae ;*
- *Proteus mirabilis ;*
- *E. coli haemoliticus ;*
- *Arcanobacterium pyogenes ;*
- *Staphylococcus spp.*

Chatte

- *E. coli ;*
- Staphylocoques ;
- Streptocoques.

> Résistances connues

Résistances naturelles. Pas de résistances spécifiques connues.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Il n'est pas recommandé de traiter les vaginites de la chienne prépubère. Dans les autres cas, le choix du traitement est conditionné par l'agent en cause préalablement diagnostiqué. En cas de vaginite infectieuse, le choix de l'antibiotique est effectué en fonction des résultats de l'antibiogramme. La durée de traitement ne doit pas excéder - sauf exception - 3 semaines, au risque d'une modification de la flore vaginale en faveur des mycoplasmes.

Antibiothérapie

Le choix de l'antibiotique est à effectuer en fonction de la bactérie en cause et Il est préférable de s'appuyer sur les résultats d'un antibiogramme.

Il faut tenir compte des difficultés d'interprétation de l'antibiogramme car les agents pathogènes sont quasi systématiquement issus de la flore commensale. Une pousse polymicrobienne est considérée comme normale et c'est uniquement lorsqu'une souche majoritaire est abondante qu'un antibiogramme devra être demandé et un traitement antibiotique par voie générale instauré.

Anne Gogny (GERES)
Émilie Rosset (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

L'identification du pathogène responsable est un défi pour le praticien :

- il est difficile d'effectuer des prélèvements significatifs dans le vagin ;
- la culture de certains germes est réservée à des laboratoires spécialisés (ainsi que leur quantification dans le cas des mycoplasmes).

Les prélèvements en vue d'un examen bactériologique sont réalisés dans le vagin crânial. Les contaminations sont limitées par une désinfection de la vulve et l'utilisation d'un speculum stérile.

CONDUITE DU TRAITEMENT

Traitement antibiotique et traitement complémentaire

Le respect du RCP des spécialités utilisées dans le traitement de cette affection bactérienne est la règle jusqu'à éventuelle évolution et/ou réévaluation [8].

Tableau 1 : Paramètres thérapeutiques et approche recommandée pour l'antibiothérapie des vaginites bactériennes chez la chienne et chez la chatte.

SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE	**Préférer la voie générale à la voie locale (intravaginale) en traitement initial** (résultats identiques, mais moins de risques d'apparition de résistances bactériennes). **Durée du traitement** Cas général : 10 jours. Mycoplasmes : 3 semaines **1. En traitement initial** - Amoxicilline et acide clavulanique (AMEG C, 12.5 mg/kg deux fois par jour pendant 6 jours) ; - Céfalexine (AMEG C, 15 mg/kg deux fois par jour pendant 6 jours). **2. Après résultats de l'antibiogramme, selon le germe isolé et les résultats obtenus** **Tenir compte des difficultés d'interprétation de l'antibiogramme** (bactéries souvent issues de la flore commensale). **Penser à explorer les autres causes possibles** (*Herpesvirus*, corps étranger, défaut de conformation génitale, cystite...).
TRAITEMENTS ASSOCIÉS INDISPENSABLES	**Ne pas utiliser de désinfectants gynécologiques localement :** irritants et peu efficaces. **Chez la chienne pubère et chez la chatte** - **Corriger la cause primaire éventuelle de la vaginite** (défaut de conformation vulvaire ou périnéale, corps étranger) **ou les causes associées** (cystite). - **Associer un traitement local anti-inflammatoire en cas de vaginite récalcitrante : par exemple, benzydamine (Opalgyne 0,1 % ND, spécialité humaine : recours à la cascade).** **Chez la chienne impubère** - Attendre 2 mois après les premières chaleurs avant de procéder à une ovariectomie si la stérilisation est souhaitée par le propriétaire.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. JOHNSTON SD ET COLL. Canine and feline theriogenology. 1st Edition. Philadelphia : W.B. Saunders Company ; 2001.

2. FELDMAN EC, NELSON RW. Canine and feline endocrinology and reproduction. Third Edition. Saint Louis : W.B. Saunders Company ; 2004.

3. KYLES AE ET COLL. Vestibulovaginal stenosis in dogs : 18 cases (1987-1995). J Am Vet Med Assoc. 1996 ; 209 : 1889-93.

4. NICASTRO A, WALSHAW R. Chronic vaginitis associated with vaginal foreign bodies in a cat. J Am Anim Hosp Assoc. 2007 ; 43 : 352-5.

5. SNEAD EC, PHARR JW, RINGWOOD BP, BECKWITH J. Long-retained vaginal foreign body causing chronic vaginitis in a bulldog. J Am Anim Hosp Assoc. 2010 ; 46 : 56-60.

6. WHITHEAR KC. Uterine, cervical and vaginal microflora of the normal bitch throughout the reproductive cycle. J Small Anim Pract 1996 ; 37 : 54.

7. STRÖM HOLST B ET COLL. Characterization of the bacterial population of the genital tract of adult cats. Am J Vet Res 2003 ; 64 : 963-8.

8. WIEBE JW, HOWARD JP. Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. Topics in Companion Animal Medicine 2009 ; 24 : 71-99.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Françoise Lemoine (GERES)
Anne Gogny (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

MÉTRITE INFECTIEUSE CHRONIQUE CHEZ LA CHIENNE ET CHEZ LA CHATTE

RÉSULTAT ATTENDU

L'objectif est de connaître les principaux agents infectieux à l'origine des métrites chroniques chez la chienne et la chatte afin de savoir les rechercher et proposer une démarche thérapeutique adaptée.

SITUATION ACTUELLE

> Contexte

La forme chronique de la maladie se traduit par des pertes vulvaires purulentes et intermittentes parfois très discrètes et très souvent liées à une infertilité [1]. Ces métrites sont des affections chroniques de l'utérus. Les lésions touchent plus particulièrement l'endomètre.
Les lésions histologiques les plus fréquentes sont les endométrites et les modifications kystiques [2,3]. Elles surviennent le plus souvent pendant la phase d'anœstrus.
La réalisation de biopsies utérines permet de mieux qualifier les lésions. Les images d'endométrite sont présentes chez environ 50 % des chiennes subfertiles (c'est-à-dire des chiennes qui reproduisent mais qui sont peu prolifiques) [3-5]. Un *scoring* (4 catégories) est proposé en fonction de la présence, de la distribution, de la gravité et de la nature des infiltrats cellulaires inflammatoires, du contenu de la lumière utérine, de l'état de l'épithélium, de la présence ou non d'un œdème, d'hémorragies, de kystes, de fibrose, de lésions vasculaires ou de nécrose [1,2].

Une recherche des autres causes d'infertilité doit être systématiquement pratiquée : échographie de l'appareil reproducteur, voire vaginoscopie, bilan virologique [5].

> Pratiques actuelles de traitement

Le traitement des métrites chroniques de la chienne et de la chatte reproductrices repose sur l'antibiothérapie. Dans certains élevages, la pratique systématique de l'antibioprophylaxie durant les chaleurs est de mise pour prévenir cette affection, mais elle est réglementairement interdite (réglement européen 2019/6 « médicament vétérinaire : JOUE 7/1/19 ») et ne repose sur aucune donnée scientifique.

> Pathogènes en cause

- *E. coli* est le pathogène le plus fréquent ;
- Staphylocoques ;
- Streptocoques ;
- Pasteurelles ;
- *Proteus spp.* ;
- *Corynebacterium spp.* ;
- *Pseudomonas aeruginosa* ;
- *Klebsiella spp.* ;
- Mycoplasmes ;
- *Brucella canis*, autres brucelles.

> Résistances connues

Il n'y a pas de résistances spécifiques connues.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

L'ovario-hystérectomie entraîne la guérison définitive, mais si le potentiel reproducteur doit être conservé, le choix de l'antibiotique est fait en fonction des résultats de l'antibiogramme. L'absence de répercussion immédiate de l'affection sur l'état général doit en effet inciter à privilégier cet examen complémentaire avant d'initier un traitement antibiotique. La durée de traitement ne doit pas excéder - sauf exception - 3 semaines au risque d'une modification de la flore vaginale favorable au développement des mycoplasmes [1,2,6,7].

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

L'identification du pathogène responsable est un défi pour le praticien :
- il est difficile d'effectuer les prélèvements significatifs dans l'utérus ;

Françoise Lemoine (GERES)
Anne Gogny (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

- la culture de certains germes est réservée à des laboratoires spécialisés (ainsi que la quantification dans le cas des mycoplasmes).

Les prélèvements sont réalisés par :

- biopsie utérine obtenue chirurgicalement ou par endoscopie transcervicale (technique de référence) ;
- rinçage de l'utérus et collecte des liquides à l'aide d'une sonde transcervicale ;
- écouvillonnage (stérile) des pertes utérines dans le vagin crânial.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Traitement antibiotique et traitement complémentaire*

L'ovario-hystérectomie représente le traitement de choix si la chienne ou la chatte n'est pas destinée à la reproduction. Dans le cas contraire, l'antibiothérapie est nécessaire.

Tableau 1 : Paramètres thérapeutiques et approche recommandée pour l'antibiothérapie des métrites bactériennes chroniques chez la chienne et chez la chatte.

SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE	**L'absence de répercussion sur l'état général permet, dans la majorité des cas, de s'appuyer sur les résultats d'un antibiogramme avant de prescrire un antibiotique.** **Tenir compte des difficultés d'interprétation de l'antibiogramme,** qui tiennent à ce que : - les agents pathogènes peuvent être des bactéries issues de la flore commensale ; - d'autres agents peuvent être incriminés (virus, mycoplasmes) ; - le prélèvement vaginal n'est qu'un reflet indirect de la flore de l'utérus, ce qui limite la représentativité du prélèvement. **Schéma posologique** Les antibiotiques diffusent mal dans l'utérus ce qui justifie d'administrer la dose la plus élevée autorisée par l'AMM. **Fréquence d'administration** La plus élevée possible dans le cas d'antibiotiques temps-dépendant. **Durée du traitement** 7 à 10 jours. Absence de consensus actuellement mais *a priori* moins de 3 semaines pour ne pas favoriser une mycoplasmose.
TRAITEMENTS ASSOCIÉS INDISPENSABLES	**Exploration exhaustive de la fonction reproductrice** pour éliminer les causes d'infertilité éventuellement associées (kystes ovariens, corps étranger).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. SCHLAFER DH ET AL. Diseases of the canine uterus. Reprod Domest Anim. 2012 ; 47 : 318-322.

2. GIFFORD AT ET AL. Histopathologic findings in uterine biopsy samples from subfertile bitches : 399 cases (1990-2005). J Am Vet Med Assoc. 2014 ; 244 : 180-6.

3. MIR F ET AL. Findings in uterine biopsies obtained by laparotomy from bitches with unexplained infertility or pregnancy loss: an observational study. Theriogenology. 2013 ; 79 : 312-22.

4. FREEMAN SL ET AL. Uterine fluid from bitches with mating induced endometritis reduces the attachment of spermatozoa to the uterine epithelium. Vet J. 2013 ; 198 : 76-80.

5. FREEMAN SL ET AL. Prevalence and effect of uterine luminal free fluid on pregnancy and litter size in bitches. Theriogenology. 2013 ; 80 : 73-6.

6. FONTAINE E ET AL. Diagnosis of endometritis in the bitch: a new approach. Reprod Domest Anim. 2009 ; 44 : 196-9.

7. WATTS JR ET AL. New techniques using transcervical uterine cannulation for the diagnosis of uterine disorders in bitches. J Reprod.Fertil. 1997 ; 51 : 283-93.

8. ENGLAND GCW, MOXON R, FREEMAN SL. Delayed uterine fluid clearance and reduced uterine perfusion in bitches with endometrial hyperplasia and clinical management with postmating antibiotic. Theriogenology. 2012 ; 78 : 1611-7.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Françoise Lemoine (GERES)
Anne Gogny (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

MÉTRITE INFECTIEUSE AIGÜE CHEZ LA CHIENNE ET CHEZ LA CHATTE

RÉSULTAT ATTENDU

L'objectif est de connaître les principaux agents infectieux à l'origine de métrite chez la chienne et chez la chatte afin de savoir les rechercher et proposer une démarche thérapeutique adaptée.

SITUATION ACTUELLE

> *Contexte*

Les métrites sont des inflammations des différents tissus de l'utérus : endomètre mais aussi myomètre. La forme aigüe de la maladie correspond le plus souvent à une affection d'apparition brutale dans la période du *post-partum* immédiat [1,2].
La contamination de l'utérus se produit généralement de façon ascendante par les bactéries opportunistes du vagin puisque le col utérin est ouvert après la mise-bas.
La métrite apparait suite à des rétentions placentaires ou fœtales, des macérations fœtales, un part languissant, après des manœuvres obstétricales ou lors d'hygiène insuffisante de l'environnement [1-3]. Elle se manifeste par des pertes vulvaires purulentes et/ou hémorragiques.
Une atteinte importante de l'état général (hyperthermie, anorexie, vomissements), voire un *sepsis*, complètent le tableau clinique [1-3].

> *Pratiques actuelles de traitement*

L'ovariohystérectomie associée à une antibiothérapie ciblant les bactéries aéro-anaérobies Gram+ et Gram– est généralement le traitement mis en œuvre. La vidange utérine est par ailleurs nécessaire si l'on veut conserver l'utérus.

> *Pathogènes en cause [4, 5]*

Une colonisation ascendante de bactéries opportunistes du bas appareil uro-génital est le plus souvent responsable de l'affection. *Escherichia coli,* les staphylocoques, les streptocoques, *Proteus spp.,* *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella spp.* sont les germes les plus fréquemment isolés chez la chienne et la chatte.

> *Résistances connues*

Ce sont celles associées à *Staphylococcus aureus, E.coli* et au streptocoque bêta-hémolytique.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Une antibiothérapie est à entreprendre systématiquement et rapidement. Le contexte (*post-partum* immédiat) et la clinique sont évocateurs d'une métrite *post-partum*.
Un frottis vaginal (coloration de May-Grünwald Giemsa) présentant des images de phagocytose bactérienne permet de confirmer la pertinence du traitement.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

En supplément du frottis vaginal, un examen bactériologique doit être effectué sur le pus provenant de l'utérus qui est prélevé dans le vagin crânial. Les contaminations sont limitées par une désinfection de la vulve et l'utilisation d'un speculum stérile [1-2].

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Traitement antibiotique et traitement complémentaire*

Le respect du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités utilisées dans le traitement de cette affection bactérienne est la règle.
Le traitement de la métrite aigüe de la chienne et de la chatte repose *a minima* sur l'antibiothérapie :

- chez la femelle non reproductrice dont l'état général est conservé, l'ovario-hystérectomie associée à une antibiothérapie est le **traitement de choix ;**

Françoise Lemoine (GERES)
Anne Gogny (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

- chez la femelle reproductrice en bon état général, une vidange utérine peut être tentée en traitement adjuvant de l'antibiothérapie ;
- chez la femelle en état de choc, il est probable qu'une vidange utérine ou une intervention chirurgicale réalisée en urgence serait mal tolérée. Lors de *sepsis,* une correction des troubles hydro-électrolytiques doit être rapidement instaurée [1,2,6], en complément de l'antibiothérapie.

Antibiothérapie

Le choix de l'antibiotique est déterminé en fonction de la bactérie en cause. Compte tenu de la nature du germe majoritairement responsable *(Staphylococcus aureus)* et du risque de résistances bactériennes associées, une identification bactérienne et un antibiogramme doivent être réalisés systématiquement avant tout traitement antibiotique.

La durée du traitement antibiotique est à adapter aux caractéristiques de l'antibiotique choisi.
En attendant les résultats des examens bactériologiques et compte tenu des signes cliniques et du risque de *sepsis* associé à la maladie, un antibiotique ciblé sur les germes majoritairement retrouvés doit être administré dès le diagnostic (cf. *infra*) [1,2,6].

Vidange utérine

L'ocytocine dans les 48 premières heures *post-partum* et les prostaglandines PgF2α à faible dose (effets secondaires à surveiller), utilisées pour leurs propriétés sur la contractilité de l'utérus, permettent l'élimination des résidus utérins en cause au début de l'infection [1,6,7].
Dans l'hypothèse d'une préservation de l'utérus, sa vidange est nécessaire.

Tableau 1 : Paramètres thérapeutiques et approche recommandée pour l'antibiothérapie de la métrite aigüe chez la chienne et chez la chatte.

SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE	**Tenir compte des difficultés d'interprétation de l'antibiogramme,** qui tiennent à ce que : - les agents pathogènes sont des bactéries opportunistes issues de la flore commensale ; - le prélèvement vaginal n'est qu'un reflet indirect de la flore de l'utérus ; - l'isolement de plus de 2 germes ou une pousse peu abondante n'est pas interprétable (flore commensale). **Traitement antibiotique immédiat requis,** en raison du risque élevé de *sepsis*. **1. En traitement initial en attendant les résultats de l'antibiogramme :** **en l'absence de signes de *sepsis*,** utiliser : - sulfamide et triméthoprime (AMEG* D) sauf en cas d'atteinte rénale associée ou d'état général très dégradé ; - amoxicilline et acide clavulanique (AMEG C) ; - céfalexine (AMEG C) . - éviter les aminosides (toxicité rénale) et les tétracyclines (nombreuses résistances chez *E. coli*). **Si la femelle présente des signes de *sepsis* :** - céfalexine ou amoxicilline et acide clavulanique ; - administration IV (recours à la cascade : pharmacopée humaine) ; - le plus rapidement possible ; - aux doses les plus élevées possibles pour les antibiotiques concentration-dépendants ex : fluoroquinolones** ; - toutes les 8 à 12 heures en fonction de l'antibiotique utilisé (fréquence d'administration augmentée pour les antibiotiques temps-dépendants, voire perfusion continue). **2. Après résultats de l'antibiogramme, selon le germe isolé et les résultats obtenus :** - sulfamide et triméthoprime (AMEG D) ; - amoxicilline et acide clavulanique (AMEG C) ; - céphalosporines première génération (AMEG C) ; - enrofloxacine** (AMEG B) ; - marbofloxacine** (AMEG B).

Françoise Lemoine (GERES)
Anne Gogny (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

TRAITEMENTS ASSOCIÉS INDISPENSABLES	- **Identifier et éventuellement corriger la cause primaire** de la métrite (dystocie, hygiène défaillante, etc.) ; - **si *sepsis*, corriger les troubles associés ;** - selon le degré de l'atteinte maternelle, **séparer les animaux allaités de la mère** et procéder à un allaitement artificiel.
TOXICITÉ SPÉCIFIQUE	**Bêta-lactamines, céphalosporines** - Troubles digestifs possibles chez la femelle et/ou les chiots ou les chatons allaités. **Fluoroquinolones**** - En l'absence de sevrage : toxicité potentielle sur les chiots allaités de grande race. Se référer aux RCP pour évaluation du rapport bénéfice/risque par le vétérinaire responsable.

***Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

****Antibiotique d'importance critique : réglementation spécifique et contraignante :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. JOHNSTON SD ET COLL. Periparturient disorders in the bitch. In : Johnston SD, Root-Kustritz MV, Olson PNS, eds, Canine and Feline Theriogenology. Philadelphia : Elsevier ; 2001 : 129-45.

2. FELDMAN EC, NELSON RW. Periparturient diseases. In: Feldman EC, Nelson RW, eds, Canine andFeline Endocrinology and Reproduction. 3rd ed. Philadelphia : Elsevier ; 2007 : 827-8.

3. GRUNDY SA, DAVIDSON AP. Acute metritis secondary to retained fetal membranes and a retained nonviable fetus. Theriogenology question of the month. J Am Vet Med Assoc. 2004 ; 224 : 844-7.

4. WATTS JR ET COLL. Uterine, cervical and vaginal microflora of the normal bitch throughout the reproductive cycle. J Small AnimPract. 1996 ; 37 : 54.

5. STRÖM HOLST B ET COLL. Characterization of the bacterial population of the genital tract of adult cats. Am JVet Res. 2003 ; 64 : 963-8.

6. WIEBE JW, HOWARD JP. Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. Topics in Companion Animal Medicine. 2009 ; 24 : 71-99.

7. GÁBOR G ET COLL. Intravaginal prostaglandin F2 alpha for the treatment of metritis and pyometra in the bitch. Acta Vet Hung. 1999 ; 47 : 103-8.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Anne Gogny (GERES)
Émilie Rosset (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

PYOMÈTRE CHEZ LA CHIENNE ET CHEZ LA CHATTE

RÉSULTAT ATTENDU

L'objectif est de connaître les principaux agents infectieux à l'origine du pyomètre chez la chienne et la chatte afin de savoir les rechercher et proposer une démarche thérapeutique adaptée.

SITUATION ACTUELLE

> Contexte

Le pyomètre (ou métrite post-œstrale) correspond à une accumulation de pus dans l'utérus qui peut survenir à n'importe quel moment de la vie de l'animal. C'est une affection fréquente chez les chiennes non stérilisées âgées de plus de 6 ans.
Chez la chatte, l'âge moyen d'apparition du pyomètre est de 7 ans. Cette affection chronique est sous la dépendance des stéroïdes sexuels, survenant principalement en *di-œstrus*. Elle s'accompagne souvent d'hyperplasie glandulo-kystique de l'utérus [1-3].
Le pyomètre se caractérise par des pertes vulvaires purulentes permanentes ou intermittentes, un abattement avec déshydratation, une dysorexie, un amaigrissement et une température corporelle normale ou augmentée. Lors de pyomètre à col fermé, l'accumulation de pus dans l'utérus entraîne parfois une distension abdominale et une atteinte de l'état général plus marquée [4-6].
Elle est due, le plus souvent, à des bactéries opportunistes, notamment des *E. coli* possédant des facteurs d'attachement spécifiques, capables de coloniser la muqueuse utérine [6].
Une infection polybactérienne est possible. En l'absence de traitement, la maladie se complique fréquemment d'une insuffisance rénale, parfois mortelle, secondaire à une endotoxémie [1, 4].

> Pratiques actuelles de traitement

Actuellement, le traitement du pyomètre est l'ovariohystérectomie associée à des mesures de réanimation (réhydratation de l'animal, correction des troubles électrolytiques, traitement des troubles digestifs) et à une antibiothérapie à large spectre.

Une antibiothérapie isolée n'est jamais curative car elle n'élimine pas la cause de l'infection.

> Pathogènes en cause [1, 4, 6-8]

- *E. coli* (le plus fréquent) ;
- Staphylocoques ;
- Streptocoques ;
- *Proteus spp.* ;
- *Pseudomonas aeruginosa* ;
- *Klebsiella spp.*

> Résistances connues

Résistances associées à *Staphylococcus aureus*, *E.coli* et Streptocoque bêta-hémolytique.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

L'antibiothérapie n'est pas nécessaire en l'absence de signes objectifs de *sepsis* (leucocytose > 25 000). Si la femelle présente des signes de *sepsis*, une antibiothérapie à large spectre est conseillée par voie *intraveineuse* le plus rapidement possible, pendant 5 à 7 jours (relais *per os* dès que l'animal est stabilisé) [9-10].

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

Un frottis vaginal (coloration de May-Grunwald Giemsa le plus souvent) permet de confirmer la présence de bactéries en très grande quantité. Des images de phagocytose par des polynucléaires neutrophiles confirment l'infection.
Dans le cas d'une femelle faisant l'objet d'une antibiothérapie (femelle reproductrice par exemple), si les pertes vaginales perdurent plus de 3 semaines ou si l'état général de la femelle n'est pas satisfaisant, il est possible d'effectuer une bactériologie dans le vagin crânial, reflet de la flore bactérienne de l'utérus. Les contaminations sont limitées par une désinfection de la vulve et l'utilisation d'un speculum stérile [1].

Anne Gogny (GERES)
Émilie Rosset (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Traitements antibiotique et traitement complémentaire*

Le respect du RCP des spécialités utilisées dans le traitement de cette affection bactérienne est la règle jusqu'à éventuelle évolution et/ou réévaluation.
Le traitement du pyomètre demeure l'ovario-hystérectomie car il supprime la cause de l'infection et permet de stériliser l'animal. Chez un animal présentant des signes de *sepsis*, il est nécessaire d'ajouter une couverture antibiotique à large spectre (association amoxicilline-acide clavulanique AMEG* C) à l'ovario-hystérectomie ainsi qu'une réhydratation de l'animal et une correction des troubles électrolytiques.
Si la femelle est en bon état général (ou trop faible pour être anesthésiée), il est possible de recourir à un traitement médical. Il repose sur l'administration d'aglépristone, de prostaglandines (cependant contre-indiquées si l'animal est atteint de cardiopathie ou présente un état général trop altéré) éventuellement associée à une antibiothérapie.

***Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

Antibiothérapie

Compte tenu de la nature du germe quasi-systématiquement en cause (*Escherichia coli* dans 80 % des cas), l'identification bactérienne n'est généralement pas réalisée lors de pyomètre. Chez un animal présentant des signes de *sepsis*, il est recommandé d'administrer un antibiotique actif sur *E. coli*. Le recours à des antibiotiques critiques n'est pas nécessaire.

Vidange utérine

Dans l'hypothèse d'une conservation de l'utérus, la vidange de l'utérus s'impose. L'injection d'aglépristone en SC à J0 (1er jour de traitement), J2, J7 et éventuellement à J14 permet d'ouvrir le col et de stimuler la vidange utérine. L'association à des prostaglandines PgF2alpha à faible dose complète l'action de l'aglépristone sur la contractilité de l'utérus [1-4, 6].

Tableau 1 : Paramètres thérapeutiques et approche recommandée pour l'antibiothérapie des métrites d'origine hormonale et pyomètres chez la chienne et chez la chatte [9-10].

SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE	**En l'absence de signes objectifs de *sepsis* :** - L'antibiothérapie n'est pas nécessaire ; - Procéder à une ovario-hystérectomie ou à un traitement médical du pyomètre. **Si la femelle présente des signes de *sepsis* :** - Amoxicilline et acide clavulanique (AMEG C), céfalexine (AMEG C), sulfamides-TMP (AMEG D) ; - Administration intraveineuse ; - Le plus rapidement possible ; - Aux doses les plus élevées possible ; - Administration toutes les 8 heures pour les bêta-lactamines (temps-dépendants). **Durée du traitement** 5-7 jours
TRAITEMENTS ASSOCIÉS	**Traitement de référence : ovario-hystérectomie** **Traitement médical conservatoire possible** avec un antagoniste de la progestérone (aglépristone), éventuellement associé à des PGF2 alpha (cloprosténol) (attention aux effets indésirables des PFG2alpha). **Si *sepsis* :** corriger les troubles associés.

Anne Gogny (GERES)
Émilie Rosset (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. JOHNSTON SD ET COLL. Canine and feline theriogenology. 1st Edition. Philadelphia : W.B. Saunders Company ; 2001.

2. PRETZER SD. Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: a review. Theriogenology. 2008 ; 70 : 359-63.

3. FELDMAN EC, NELSON RW. Canine and feline endocrinology and reproduction. Third Edition. Saint Louis : W.B. Saunders Company; 2004.

4. DEAN R ET COLL. A retrospective study of pyometra at five RSPCA hospitals in the UK: 1728 cases from 2006 to 2011. Vet Rec. 2013 ; 173 : 396.

5. HAGMAN R. Clinical and molecular characteristics of pyometra in female dogs. Reprod Domest Anim. 2012 ; 47 Suppl 6 : 323-5.

6. SMITH FO. Canine Pyometra. Theriogenology. 2006 ; 66 : 610-2.

7. STRÖM HOLST B ET COLL. Characterization of the bacterial population of the genital tract of adult cats. Am J Vet Res. 2003 ; 64 : 963-8.

8. WATTS JR ET COLL. Uterine, cervical and vaginal microflora of the normal bitch throughout the reproductive cycle. J Small Anim Pract. 1996 ; 37 : 54

9. YATES DG. The antimicrobial sensitivity of bacteria isolated from 30 cases of pyometra in the bitch. Irish Vet J. 1996 ; 49 : 709-10.

10. WIEBE JW, HOWARD JP. Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. Topics in Companion Animal Medicine. 2009 ; 24 : 71-99.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Anne Gogny (GERES)
Émilie Rosset (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

MAMMITES CHEZ LA CHIENNE ET CHEZ LA CHATTE

RÉSULTAT ATTENDU

L'objectif est de connaître les principaux agents infectieux à l'origine des mammites chez la chienne et la chatte afin de savoir les rechercher et proposer une démarche thérapeutique adaptée.

SITUATION ACTUELLE

> *Contexte*

Les mammites sont des inflammations peu fréquentes de la mamelle chez le chien ou chez le chat. Elles peuvent être d'origine infectieuse, tumorale ou traumatique et évoluent, selon leur origine, de façon aigüe ou chronique. Les mammites infectieuses, qui représentent la majorité des cas, correspondent à une infection ascendante liée à une contamination par l'environnement. Elles évoluent de façon généralement aigüe. Les mammites infectieuses sont associées à une sécrétion lactée, et surviennent donc pendant une période de lactation ou une pseudo-gestation. En l'absence de traitement, elles peuvent conduire à un *sepsis* et entrainer éventuellement la mort de l'animal [1,2,3].

> *Pratiques actuelles de traitement*

Le traitement des mammites infectieuses de la chienne et de la chatte repose sur l'antibiothérapie. La plupart du temps, les jeunes sont séparés de la femelle et alimentés par du lait de remplacement. La lactation de la chienne est alors stoppée brutalement à l'aide d'un anti-laiteux (cabergoline ou métergoline) et d'un antibiotique à large spectre est administré par voie générale pendant une dizaine de jours.

> *Pathogènes en cause*

Les germes le plus souvent en cause sont *S. aureus* et *S. pseudintermedius* (80 % des cas chez la chienne) et *Escherichia coli*, mais d'autres staphylocoques ou des streptocoques peuvent aussi être impliqués [1,3,4].

> *Résistances connues*

Ce sont principalement les résistances associées à *Staphylococcus spp.*

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Une antibiothérapie est à entreprendre systématiquement en présence d'une inflammation mammaire associée à des signes généraux (hyperthermie, abattement...) plus ou moins marqués, **dans un contexte de sécrétion lactée** [1,3,5].

A l'inverse, les affections tumorales (tumeurs, carcinome inflammatoire mammaire), parfois très proches cliniquement des mammites infectieuses, ne nécessitent pas d'antibiothérapie. C'est également le cas de l'inflammation mammaire associée à la fibro-adénomatose féline, qui a un support hormonal et qui ne nécessite pas d'antibiothérapie. Ces deux derniers types d'affection peuvent parfois donner lieu à une ulcération locale. Dans ce cas, un traitement antiseptique local suffit généralement à éviter les infections ascendantes [3].

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

Avant le recueil du lait, la mamelle doit être au préalable nettoyée et désinfectée à l'aide de compresses imbibées de chlorhexidine. Les analyses bactériologiques sont ensuite à effectuer à partir de prélèvements de lait recueilli par pression des mamelles sur un écouvillon stérile.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Traitement antibiotique et traitements complémentaires*

Le traitement des mammites infectieuses de la chienne et de la chatte repose sur l'antibiothérapie. Lorsqu'une seule glande mammaire est atteinte, et

Anne Gogny (GERES)
Émilie Rosset (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

en l'absence de retentissement général marqué, les jeunes peuvent être laissés avec la mère. La présence éventuelle de jeunes susceptibles de consommer le lait sécrété par une femelle sous traitement est à prendre en compte dans le choix de l'antibiotique. Dans les cas les plus graves, les jeunes sont séparés de la femelle et alimentés par du lait de remplacement [3].
Ce choix est à effectuer en fonction de la bactérie en cause, et si possible en fonction du pH du lait. Lors d'inflammation mammaire, la majorité des antibiotiques diffuse dans la mamelle.
Compte tenu de la nature du germe majoritairement en cause *(Staphylococcus spp.)* et du risque de résistances associées, **une identification bactérienne et un antibiogramme doivent être réalisés systématiquement avant tout traitement antibiotique.**

La durée du traitement antibiotique est à adapter à la nature de l'antibiotique choisi et de l'évolution clinique. En attendant les résultats des examens bactériologiques et compte tenu des signes cliniques et du risque de *sepsis* associé à la maladie, un antibiotique à spectre large doit être administré dès le diagnostic [1,3,5].

Tableau 1 : Paramètres thérapeutiques et approche recommandée pour l'antibiothérapie des mammites bactériennes chez la chienne et chez la chatte.

TYPE DE PRÉLÈVEMENT	- **Lait** pour identification bactérienne et antibiogramme - **Lait** pour mesure du pH local
ANTIBIOTIQUES UTILISABLES *(à demander dans l'antibiogramme)*	**pH du lait > 7,4 :** - céfalexine (AMEG* C) - amoxicilline-acide clavulanique (AMEG C) **pH du lait < 7,4 et bactéries Gram + :** - macrolides (ex : spiramycine) (AMEG C) **pH du lait < 7,4 et bactéries Gram - :** - sulfamides-triméthoprime (AMEG D) - enrofloxacine** (AMEG B) - marbofloxacine** (AMEG B)
STRATÉGIE CLINIQUE	**Commencer le traitement le plus rapidement possible** **Réaliser systématiquement un antibiogramme** au moment du diagnostic de mammite **Mesurer le pH du lait** **1. En traitement initial, en attendant les résultats de l'antibiogramme :** Utiliser un antibiotique actif contre *Staphylococcus spp.* qui tient compte du pH local - papier pH ou pH-mètre - sur lait recueilli (cf. supra) **2. Après résultats de l'antibiogramme, selon le germe isolé et les résultats obtenus** - Ajuster l'antibiotique en fonction des résultats de l'antibiogramme ; - Vérifier que les mesures associées ont bien été mises en œuvre ; - Au besoin, appliquer les mesures recommandées pour la lutte contre *Staphylococcus aureus* ou *pseudintermedius* résistants à la méticilline.
SCHÉMA POSOLOGIQUE	**Doses** Utiliser les doses les plus élevées permises par l'AMM **Fréquence d'administration** Toutes les 12 heures, **au moins,** pour les bêta-lactamines et les céphalosporines (temps-dépendants). **Durée du traitement** Continuer le traitement jusqu'à 2 jours après la fin des signes cliniques (8 à 10 jours en moyenne)

RETOUR AU SOMMAIRE

Anne Gogny (GERES)
Émilie Rosset (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

TRAITEMENTS ASSOCIÉS INDISPENSABLES	- **Séparer les jeunes de la femelle,** si la lésion est importante (procéder au sevrage ou à un allaitement artificiel) ou si un risque est identifié pour les jeunes (« lait toxique ») - Si l'allaitement doit être stoppé, **antiprolactiniques** pour stopper la sécrétion lactée - **Prévenir la stimulation de la sécrétion lactée par la femelle** (en l'absence de jeunes, port d'une collerette pour éviter le léchage) ou par les personnes (**ne pas stimuler la production de lait** par « vidange » ou massage des mamelles). - Traiter les signes généraux éventuels (anti-inflammatoires non stéroïdiens).
TOXICITÉ SPÉCIFIQUE	**Sulfamides** - Interférences possibles sur l'absorption des acides foliques conduisant à des carences (chat) ; - Néphrotoxicité (très rare) (chien). **Fluoroquinolones** (antibiotiques d'importance critique, AMEG B)** - En l'absence de sevrage : toxicité cartilagineuse potentielle sur les chiots allaités (grandes races) **Bêta-lactamines, céphalosporines** - Troubles digestifs possibles chez la femelle et/ou les jeunes

***Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*
****Antibiotique d'importance critique :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ARUS MJ, FERNANDEZ S. Clinical approach to mammary gland disease. In : England G, Von Heimendahl A, eds, BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatalogy. 2d ed. Gloucester : BSAVA ed ; 2010 : 155-60.

2. BURSTYN U. Management of mastitis and abscessation of mammary glands secondary to fibroadenomatous hyperplasia in a primiparturient cat. J Am Vet Med Assoc. 2010 ; 236 : 326-9.

3. JOHNSTON SD ET COLL. Disorders of the mammary glands of the bitch. In : Johnston SD et coll, eds, Canine and feline theriogenology. Philadelphia : WB Saunders ; 2001 : 243-6.

4. SCHÄFFER-SOMIS ET COLL. Bacteriological status of canine milk and septicaemia in neonatal puppies- a retrospective study. J Vet Med B. 2003 ; 50 : 343-6.

5. WIEBE JW, HOWARD JP. Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. Topics in Companion Animal Medicine. 2009 ; 24 : 71-99.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Xavier Levy (GERES)
Anne Gogny (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

PROSTATITES BACTÉRIENNES DU CHIEN

RÉSULTAT ATTENDU

L'objectif est de connaître les principaux agents infectieux à l'origine des prostatites chez le chien afin de savoir les rechercher et de proposer une démarche thérapeutique adaptée.

SITUATION ACTUELLE

> Contexte

La prostatite est une inflammation du parenchyme prostatique évoluant sous forme «aigüe» ou «chronique» chez le chien. Elle est souvent une complication inflammatoire d'une autre affection prostatique qui fragilise le parenchyme prostatique (hyperplasie, métaplasie squameuse, tumeur...).
La prostatite peut aussi être la complication d'une affection testiculaire (orchi-épididymite). L'origine bactérienne aérobie ou anaérobie de la prostatite ne représente qu'un tiers des prostatites en France où la brucellose est exceptionnelle [1, 2, 3]. Les prostatites à mycoplasme sont potentiellement sous-estimées par manque de recherche systématique chez le chien (milieu de culture spécifique, coût élevé de l'analyse).
Les affections prostatiques sont à l'origine d'environ 3 % des motifs de consultation du chien mâle tous âges confondus, 8 % des chiens de plus de 10 ans et moins de 1 % des chiens de moins de quatre ans [1]. Les chiens entiers représentent la grande majorité des cas, mais des chiens castrés peuvent présenter une prostatite bactérienne (chien castré qui souffrait préalablement d'une infection prostatique sans avoir bénéficié d'une antibiothérapie adaptée) ou encore une tumeur prostatique.

> Pratiques actuelles de traitement

Actuellement, les prostatites bactériennes sont traitées, par la castration ou par des anti-androgènes (progestatifs ou osatérone), en association à des antibiotiques administrés pendant plusieurs semaines ainsi qu'à des AINS.
Les anti-androgènes sont parfois oubliés au profit de l'antibiothérapie seule, qui ne traite que les effets du trouble initial, et non la cause primaire.

> Pathogènes en cause

- *Escherichia coli ;*
- *Proteus mirabilis ;*
- *Staphylococcus spp. ;*
- *Streptococcus canis ;*
- *Enterococcus faecalis ;*
- *Pseudomonas aeruginosa ;*
- *Mycoplasma spp. ;*
- *Brucella canis.*

> Résistances connues

Résistances naturelles uniquement.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

L'antibiothérapie seule n'est jamais indiquée.

Les prostatites d'origine bactérienne (germes aérobies ou/et anaérobies) représentent uniquement un tiers des cas des affections de la prostate présentant une manifestation inflammatoire. Il est difficile, sans signe d'infection urinaire ou systémique associé, d'évaluer la composante infectieuse lors de syndrome prostatique ou d'infertilité associés à une prostatite, du fait de la difficulté de réaliser un prélèvement permettant une identification bactérienne et un antibiogramme. Une antibiothérapie prolongée est indispensable lors d'infection mais celle-ci doit être justifiée avant la mise en œuvre d'un traitement de longue durée.

Lors de suspicion de prostatite sans signe de cystite associée, une antibiothérapie systématique de courte durée est à proscrire.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

La biopsie est le seul examen complémentaire de choix permettant de diagnostiquer avec certitude une infection prostatique (examen bactériologique et antibiogramme). La biopsie requiert la maîtrise de sa mise en œuvre mais elle reste la technique de référence. Elle permet de diagnostiquer l'ensemble des affections prostatiques par analyse anatomo-pathologique.

Xavier Levy (GERES)
Anne Gogny (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

Uroculture
Les prostatites aigües infectieuses sont fréquemment compliquées par une cystite consécutive à un ensemencement bactérien de la vessie par voie rétrograde.
Ainsi, lors de signes compatibles avec une cystite, les bactéries présentes dans la vessie semblent être un bon reflet des bactéries présentes dans le parenchyme prostatique (sensibilité de 85,7 % ; spécificité de 78,6 %).
En l'absence de signe évocateur de cystite, l'examen bactériologique des urines n'apporte aucune information sur le caractère infectieux de la prostatite (avec une sensibilité nulle).

Autres techniques de prélèvements
En cas de syndrome prostatique, sans atteinte du bas appareil urinaire, les prélèvements permettant l'analyse bactériologique sont le recueil de liquide obtenu par massage prostatique ou la ponction échoguidée.
Le **massage prostatique** est un examen difficile à pratiquer correctement (prostate basculée et de grande taille, difficile à masser, douleur induite). Néanmoins, selon une étude menée à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort (sur un faible nombre de cas : 14 chiens), le massage permet de confirmer la présence d'une prostatite aiguë (présence de nombreux polynucléaires et de macrophages) dans 80 % des cas et d'exclure une infection prostatique dans 89 % des cas [2]. Lors d'un résultat bactériologique positif, la spécificité de l'analyse semble insuffisante pour confirmer avec certitude le germe responsable (spécificité de 50 % à 70 %) [2].

La ponction échoguidée du parenchyme prostatique permet de confirmer une inflammation avec fiabilité, voire une infection, mais la quantité de cellules prélevées ne permet généralement pas de réaliser une culture et un antibiogramme.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Traitements associés indispensables*

Le traitement antibiotique seul ne permet pas la résolution complète.

Traitement de la cause hormonale : réduction du volume prostatique (anti-androgène ou castration).

Traitement des cavités volumineuses associées : drainage échoguidé, omentalisation chirurgicale.

> *L'antibiothérapie*

Pour traverser la capsule prostatique intègre, l'antibiotique doit être liposoluble, faiblement lié aux protéines plasmatiques, avec un pKa élevé. Ainsi, seuls l'association **sulfamide-triméthoprime, les macrolides, et les fluoroquinolones*** se concentrent fortement dans la prostate [3, 6, 7].
De plus, le traitement antibiotique doit être long pour permettre la destruction de l'ensemble des bactéries. Ainsi, l'antibiothérapie doit durer de 4 à 6 semaines chez un chien castré et au moins 9 semaines chien un chien non castré. Une durée inférieure est inefficace car de nombreuses bactéries restent présentes et se multiplieront progressivement dès l'arrêt du traitement. Le caractère brutal de la prostatite aigüe impose la mise en place d'une antibiothérapie à large spectre dès le diagnostic. Cependant, considérant le faible nombre d'antibiotiques à disposition et la durée importante du traitement, il paraît nécessaire de toujours réaliser un prélèvement bactériologique préalablement à l'initiation du traitement antibiotique afin de confirmer une infection et de connaître la sensibilité des bactéries aux antibiotiques.

Xavier Levy (GERES)
Anne Gogny (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

Tableau 1 : Paramètres thérapeutiques et approche recommandée pour l'antibiothérapie de la prostatite chronique chez le chien.

SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE	**1. En première approche (si liquide prostatique récolté)** - Sulfamides-triméthoprime **2. Après résultats de l'antibiogramme, selon le germe isolé et les résultats obtenus** **Remarque : l'interprétation des mises en culture bactériennes est délicate :** les germes identifiés font partie de la microflore normale du tractus urogénital : nécessité d'observer une culture pure, ou abondante, avec un ou deux germes largement prédominants. • Sulfamides-triméthoprime (AMEG** D) : 12, 5 mg/kg deux fois par jour pendant 4 à 6 semaines lors de réduction de l'activité prostatique associée ou 4 à 6 semaines chez un chien déjà castré ou 9 semaines chez un chien non castré ; • Céfalexine (AMEG C) : 15 mg/kg deux fois par jour pendant 4 à 6 semaines lors de réduction de l'activité prostatique associée ou 4 à 6 semaines chez un chien déjà castré ou 9 semaines chez un chien non castré ; • Amoxicilline-acide clavulanique (AMEG C) : 12, 5 mg/kg deux fois par jour pendant 4 à 6 semaines lors de réduction de l'activité prostatique associée ou 4 à 6 semaines chez un chien déjà castré ou 9 semaines chez un chien non castré ; • Enrofloxacine* (AMEG B) : 5 mg/kg/jour en une prise pendant 4 à 6 semaines lors de réduction de l'activité prostatique associée ou 4 à 6 semaines chez un chien déjà castré ou 9 semaines chez un chien non castré ; • Marbofloxacine* (AMEG B) : 2 mg/kg/jour en une prise pendant 4 à 6 semaines lors de réduction de l'activité prostatique associée ou 4 à 6 semaines chez un chien déjà castré ou 9 semaines chez un chien non castré. **Cas particulier de la brucellose** Thérapie combinée : sulfamides ou fluoroquinolones* et aminosides **associés à une castration** (caractère zoonotique) **Durée du traitement** 4 à 6 semaines lors de réduction de l'activité prostatique associée.

*** Antibiotiques critiques : réglementation spécifique et contraignante :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

**** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

La réduction de l'activité prostatique.

La « réduction de la fonction prostatique » est indispensable dans le traitement des prostatites.
Elle est souvent suffisante pour faire régresser rapidement les symptômes cliniques (5 à 7 jours), et permet une réduction significative de la durée de l'antibiothérapie en cas d'infection : de 9 semaines (sans réduction d'activité de la fonction prostatique) à 4-6 semaines en cas de traitement associé visant une réduction de la fonction prostatique.

Lors de prostatite, il est recommandé de commencer par un traitement médical (acétate d'osatérone) avant d'opter pour une éventuelle castration chirurgicale afin d'évaluer la réponse au traitement, de laisser le temps à une funiculite secondaire de régresser et d'éviter des complications postopératoires sur le site chirurgical (granulome, déhiscence, etc.), et parfois de stabiliser l'état général du chien [4, 5].

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. KRAWIEC DR, HEFLIN D. Study of prostatic disease in dogs: 177 cases (1981-1986). J Am Vet Med Assoc. 1992 ; 200 : 1 119-22.

2. LEVY X ET AL. Comparative evaluation of five different techniques to diagnose prostatic infection in the dog (abstr): EVSSAR Scientific Proceedings ; 2006, p 319.

3. NIŻAŃSKI W ET AL. Pharmacological treatment for common prostatic conditions in dogs - benign prostatic hyperplasia and prostatitis: an update. Reprod Domest Anim. 2014 ; 49 Suppl 2 : 8-15.

4. DORFMAN MI ET BARSANTI JA. CVT update: treatment of canine bacterial prostatitis. In: Bonagura JD, Kirk RW, eds, Current Veterinary Therapy XII. Philadelphia, WB Saunders ; 1995 : 1029-32.

5. L'ABEE-LUND TM ET AL. Mycoplasma canis and urogenital disease in dogs in Norway. Vet Rec. 2003 ; 231-5.

6. COWAN LA ET AL. Effects of castration on chronic bacterial prostatitis in dogs. J Am Vet Med Assoc. 1991 ; 199 : 346-50.

7. LOPATE C. Clinical approach to conditions of the male. In : England G, Von Heimendahl A, eds, BASAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatalogy. Second Edition. Gloucester : BSAVA association ; 2010 : 205-7.

RETOUR AU SOMMAIRE

Jérôme Séguela (GERES)
Anne Gogny (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

ORCHITES/ÉPIDIDYMITES BACTÉRIENNES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

RÉSULTAT ATTENDU

L'objectif est de connaître les principaux agents infectieux à l'origine des orchites et des épididymites chez le chien et le chat afin de savoir les rechercher et de proposer une démarche thérapeutique adaptée.

SITUATION ACTUELLE

> *Contexte*

Une orchite et une épididymite infectieuses sont respectivement une inflammation du testicule et de l'épididyme secondaire à une invasion des tissus par des bactéries, virus ou agents fongiques. Ces infections se produisent le plus souvent par voie ascendante rétrograde à partir du prépuce, de l'urètre, de la vessie ou encore de la prostate. Elles peuvent aussi se faire par voie hématogène (dissémination à partir d'un foyer infectieux primaire), par entrée directe via une plaie perforante (morsure, ponction, corps étranger, piqûre d'insecte) ou par voie vénérienne dans le cadre de la brucellose [1-4].

Des micro-abcès se mettent en placent progressivement : ils évoluent le plus souvent en une cavité inflammatoire purulente neutrophilique plus importante ; en l'absence de prise en charge, une phase chronique succède à la phase aigüe et s'accompagne d'une atrophie testiculaire et d'une fibrose.

L'origine bactérienne est la plus fréquente. Des orchites à mycoplasmes, uréaplasmes, à *Blastomyces*, sont décrites (mais plus difficiles à confirmer étant donné la spécificité du milieu de culture et le coût de l'analyse). Les virus de la maladie de Carré et de la péritonite infectieuse féline, peuvent également se multiplier et se disséminer au sein des testicules et des épididymes. Des orchites non infectieuses, lymphoplasmocytaires, probablement d'origine auto-immune sont décrites [5].

Une orchite (ou une épididymite) atteint généralement les jeunes adultes entre 3 et 4 ans d'âge. Elle peut évoluer de façon aigüe ou chronique et peut être à l'origine d'infertilité. L'atteinte unilatérale est la plus fréquente [3,6]. C'est une affection rare chez le chien et exceptionnelle chez le chat.

> *Pratiques actuelles de traitement*

La prise en charge chirurgicale

La prise en charge médicale, bien que possible (voir *infra*), reste décevante. Ainsi, chez un animal non reproducteur, la castration bilatérale est recommandée, d'une part car l'orchite peut être un symptôme de brucellose qui est une zoonose et, d'autre part, afin de prévenir une orchite auto-immune sur le testicule controlatéral. Si l'animal est destiné à la reproduction, une hémicastration peut être envisagée rapidement afin d'éviter de perturber la spermatogénèse dans le testicule controlatéral. Ce dernier sera l'objet d'une surveillance rigoureuse.

L'antibiothérapie

Un antibiotique à large spectre, actif notamment sur les bactéries Gram négatif, est prescrit. Les céphalosporines (AMEG* C), l'association amoxicilline-acide clavulanique (AMEG C) ou les fluoroquinolones** (AMEG B) sont conseillés.

***Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*
****Antibiotique d'importance critique : réglementation spécifique et contraignante :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

> *Pathogènes en cause*

- *Escherichia coli ;*
- *Staphylococcus spp. ;*
- *Streptococcus spp. ;*
- *Klebsiella spp. ;*
- *Pseudomonas spp. ;*
- *Proteus vulgaris ;*
- *Bacillus spp. ;*
- *Mycoplasma spp. ;*
- *Ureaplasma spp. ;*
- *Brucella canis, Brucella abortus, Brucella melitensis, Brucella suis. ;*
- *Blasctomyces dermatidis.*

Jérôme Séguela (GERES)
Anne Gogny (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

> Résistances connues

Il existe uniquement des résistances naturelles.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Chez l'animal non reproducteur

Sur un animal non destiné à la reproduction, quel que soit l'agent infectieux, la castration est indispensable.

Chez l'animal reproducteur

La castration bilatérale est indispensable si l'animal est atteint de brucellose, compte tenu du caractère zoonotique de la maladie et de l'impossibilité d'obtenir une guérison par le traitement médical. Une antibiothérapie complémentaire est indiquée *(cf. infra)*. Lors d'orchite bactérienne unilatérale, sauf en cas de brucellose, une castration unilatérale et une antibiothérapie initiale sont recommandées.
La surveillance du testicule conservé est nécessaire.
Lors d'atteinte bilatérale, sauf en cas de brucellose, une antibiothérapie de quatre semaines doit être mise en place *(cf. infra)*.
Lors d'évolution chronique ou en l'absence d'amélioration satisfaisante après une antibiothérapie initiale, un antibiogramme doit être réalisé et l'antibiothérapie adaptée est prolongée.
En l'absence d'amélioration rapide ou de récidive, la castration est à envisager.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

Culture de la semence

Lors d'orchite, le prélèvement de semence révèle souvent une pyospermie. Une mise en culture pour germes aérobies, pour les mycoplasmes et uréaplasmes (milieu de Amies sans charbon, milieu de Stuart, milieu de Hayflick modifié) est conseillée. L'interprétation de la culture et de l'antibiogramme est difficile car les bactéries sont souvent issues de la flore commensale de l'appareil génito-urinaire.

Autres techniques de prélèvements utiles

La ponction échoguidée et l'aspiration d'un « mini-abcès » intratesticulaire peuvent être effectuées afin de soumettre le prélèvement à une culture bactériologique.

La cytoponction à l'aiguille fine (aspiration) du parenchyme testiculaire est une technique facile permettant de disposer d'échantillon en vue d'examen cytologique (pour orienter le choix d'une antibiothérapie probabiliste) ou d'un examen bactériologique (après avoir récupéré le contenu de l'aiguille avec du sérum physiologique stérile et mis en milieu de culture). Des cytoponctions multiples des testicules ne semblent altérer ni la structure histologique des testicules, ni les caractéristiques de la semence chez des chiens sains [7].

La mise en culture d'un **broyat testiculaire** ou de la zone abcédée isolée lors de l'intervention chirurgicale est possible.

Sérologie et PCR *(Polymerase Chain Reaction)* brucelliques

L'infection à *Brucella canis* existe en France mais sa prévalence reste faible [8]. Des cas d'avortements brucelliques ont cependant été récemment décrits dans différents élevages français en décembre 2021 et janvier 2022. Une sérologie par test d'agglutination doit être réalisée en première intention. Ces tests sont intéressants en dépistage *(« screening »)* car ils sont très sensibles (95-99,7 %) ; ils ont néanmoins une faible spécificité car il existe des réactions croisées avec *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus spp., Bordetella bronchiseptica,* à l'origine de faux positifs dans 20-50 % des cas. Un test douteux est à renouveler 3-4 semaines plus tard pour mettre en évidence une séroconversion. Ces tests sérologiques ne se positivent que 30-60 jours après la contamination. Ils peuvent rester positifs pendant trois mois après la fin du traitement d'une infection à *Brucella canis* [9].
En cas de résultat douteux, un examen PCR sur sang, sperme, cellules préputiales ou organe est possible. Rappelons que la brucellose est une zoonose à déclaration obligatoire.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> Traitement antibiotique à l'antibiothérapie et démarche ultérieure

Le traitement antibiotique seul est très souvent décevant.

La castration est recommandée dans tous les cas chez les animaux qui ne sont pas destinés à la reproduction (portage bactérien possible, potentiellement zoonotique si brucellose).

L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est possible.

Le pronostic reproducteur de l'animal ne sera pas évalué avant 2-3 mois après la fin du traitement, la spermatogénèse s'effectuant en 62 jours chez le chien.

Jérôme Séguela (GERES)
Anne Gogny (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

> *Approche recommandée pour l'antibiothérapie*

Tableau 2 : Paramètres thérapeutiques et approche recommandée pour l'antibiothérapie des orchites et des épididymites bactériennes chez le chien et chez le chat.

SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE	**1. Antibiothérapie initiale** **Sulfamides-triméthoprime (AMEG* D) :** 12,5 mg/kg deux fois par jour pendant 10 jours en phase aiguë, 4 semaines en phase chronique. **Céfalexine (AMEG C) :** 15 mg/kg deux fois par jour pendant 10 jours en phase aiguë, 4 semaines en phase chronique. **Amoxicilline-acide clavulanique (AMEG C) :** 12,5 mg/kg deux fois par jour pendant 10 jours en phase aigüe, 4 semaines en phase chronique. **Marbofloxacine** (AMEG B) :** 2 mg/kg/jour en une prise pendant 10 jours en phase aiguë, 4 semaines en phase chronique. Antibiogramme systématique sauf cas particuliers. **2. Après résultats de l'antibiogramme, selon le germe isolé et les résultats obtenus** **Tenir compte des difficultés d'interprétation de l'antibiogramme** (bactéries souvent issues de la flore commensale). **Penser à explorer les autres causes possibles** (***herpès virus*** du chien, PIF chez le chat). **Cas particulier de la brucellose :** thérapie combinée : stérilisation chirurgicale en complément d'une association doxycycline-dihydrostreptomycine ou doxycycline-gentamicine.

***Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

****Antibiotique d'importance critique : réglementation spécifique et contraignante :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. LOPATE C. Clinical approach to conditions of the male. In : England G, Von Heimendahl A, eds, BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatalogy Second Edition. Gloucester : BSAVA association ; 2010 : 191-3.

2. ELLINGTON J ET COLL. Unilateral bacterial epididymitis in the dog. J Am Anim Hosp Assoc. 1993 ; 29 : 315-9.

3. FELDMAN EC., NELSON RW. Disorders of the testes and epididymes. In : Feldman EC, Nelson RW. Canine and feline endocrinology and reproduction.2e ed. WB Saunders ; 1996 : 697-710.

4. SZASA F. ET COLL. One case of epididymitis caused by Escherichia coli and Bacteroides fragilis group bacterium in a dog. Kisallatvorvoslas. 1994 ; 1 : 10-3.

5. TUNG K., MAHI-BROWN CA. Autoimmune orchitis and oophoritis. Immunol Allergy Clin North Am. 1990 ; 10 : 199-214.

6. LEIN D. Canine orchitis. In : Kirk RW, ed, Current Veterinary Therapy VI. 6e ed. Philadelphia : WB Saunders ; 1977 : 1255-9.

7. DAHLBOM M. ET COLL. Testicular fine needle aspiration cytology as a diagnostic tool in dog infertility. J Small Anim Pract. 1997 ; 38 : 506-12.

8. FONTBONNE A. La brucellose canine : une maladie trop peu souvent recherchée par les praticiens. Nouv Prat Vét Canine Féline. 2004 ; 17 : 21-5.

9. HOLLET R. Canine brucellosis : outbreak and compliance. Theriogenoly. 2006 ; 66 : 575-87.

RETOUR AU SOMMAIRE

Emmanuel Topie (GERES)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

ANTIBIOTHÉRAPIE LORS DE BALANOPOSTHITE CHEZ LE CHIEN

RÉSULTAT ATTENDU

L'objectif est de connaitre les principaux agents infectieux à l'origine de balanoposthite chez le chien, de savoir les rechercher et de proposer une prise en charge adaptée.

SITUATION ACTUELLE

> Contexte

La balanoposthite est une inflammation du pénis (balanite) associée à une inflammation de la muqueuse préputiale (posthite). C'est un motif relativement fréquent de consultation.
Il convient cependant de faire la différence entre la présence normale de smegma à la sortie du fourreau, parfois source de désagrément pour les propriétaires, et une vraie balanoposthite avec inflammation des structures précitées. Les causes peuvent être bactériennes ou virales (*Herpesvirus* ou plus rarement *Calicivirus*), en lien avec une dermatite atopique, ou enfin comportementales avec parfois des automutilations [1].

> Pratiques actuelles de traitement

Face au manque de données scientifiques sur le sujet, les vétérinaires sont démunis et les pratiques sont très variées. Les options thérapeutiques couramment utilisées sont la castration, le traitement antibiotique local ou systémique, un nettoyage et une désinfection de la cavité préputiale ou encore une tentative de modification de la flore locale.

> Pathogènes en cause [1, 2]

- *Escherichia coli ;*
- *Pseudomonas æruginosa ;*
- *Streptococcus pyogenes ;*
- *Staphylococcus aureus ;*
- *Klebsiella spp. ;*
- *Proteus mirabilis ;*
- *Hæmophilus spp. ;*
- *Corynebacterium spp. ;*
- *Moraxella sp. ;*
- *Mycoplasma ;*
- *Ureaplasma.*

> Résistances connues

Résistances associées à *Escherichia coli* et *Staphyloccocus spp.*

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Le diagnostic de la balanoposthite est avant tout clinique. *Mycoplasma spp., Escherichia coli, Pasteurella multocida* et les streptocoques bêta-hémolytiques font partie de la flore commensale du prépuce. L'analyse bactériologique est donc à interpréter avec précaution. Avant d'engager un traitement antibiotique, il convient d'exclure les autres causes, notamment virales, immunitaires ou comportementales. L'examen du pénis doit être complet et méticuleux.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

Une analyse bactériologique pour les germes aérobies et une recherche de mycoplasmes sont à effectuer avant la mise en place du traitement.
Le prélèvement se fait par écouvillonnage du repli préputial en veillant à limiter la contamination par les germes cutanés. *Escherichia coli* est l'agent pathogène le plus fréquemment isolé lors de balanoposthite chez le chien. *Mycoplasma spp.* est rencontré plus fréquemment chez les chiens atteints de balanoposthite (92-95 %) que chez les chiens sains (64-70 %) [1,3]. Cependant, plus de la moitié des chiens sains sont porteurs de *Mycoplasma spp.*

Emmanuel Topie (GERES)

CONDUITE DU TRAITEMENT

La mise en place d'un traitement antibiotique repose sur les résultats de la culture bactérienne et de l'antibiogramme. Il est rarement nécessaire d'initier l'antibiothérapie avant le résultat de l'analyse.

Les sécrétions purulentes sont nettoyées au préalable avec de l'eau ou du sérum physiologique tiédis. Une désinfection locale avec une solution diluée de povidone iodée ou de chlorhexidine peut être réalisée. L'antibiothérapie est administrée par voie orale, complétée au besoin par une administration locale (en pommade généralement).

Il faut privilégier les antibiotiques classés dans la catégorie D de l'AMEG* lorsque cela est possible. La prescription de molécules appartenant aux catégories C, voire B (qui inclut les antibiotiques d'importance critique pour l'homme), ne se fera que si le recours à un antibiotique de catégorie D, voire C, n'est pas adapté à la situation clinique et/ou au germe incriminé.

Si la balanoposthite fait partie d'un tableau clinique de dermatite atopique et de troubles comportementaux, **le traitement repose sur la gestion de la cause primaire et non sur une antibiothérapie.**

Une collerette est recommandée afin d'éviter un auto-entretien par le léchage.

En cas de phimosis associé, une correction chirurgicale est nécessaire afin de rétablir une extériorisation normale du pénis [2].

***Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ROOT KUSTRITZ MV. Disorders of the canine penis. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2001 ; 31 :247-258.

2. LOPATE C. Clinical approach to conditions of the male. In : England GCW, von Heimendahl A, eds, BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatalogy. 2nd ed. Gloucester : BSAVA ; 2010 : 191-211.

3. ROSENDAL S. Canine mycoplasmas : their ecologic niche and role in disease. JAVMA 1982 ; 180 : 1212.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Anne Gogny (GERES)
Émilie Rosset (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT NOUVEAU-NÉS

RÉSULTAT ATTENDU

L'objectif est de distinguer les anti-infectieux utilisables et les anti-infectieux non utilisables chez le très jeune chiot ou chaton (moins de 8 semaines d'âge).

SITUATION ACTUELLE

> *Contexte*

Les effets indésirables des antibiotiques résultent de leur toxicité ou de leur action sélective sur la flore bactérienne intestinale du jeune. Afin de limiter au minimum la destruction de cette flore commensale, en pleine structuration chez les jeunes animaux, la voie orale est à proscrire [1,2].
Les antibiotiques les mieux tolérés par les nouveau-nés sont les bêta-lactamines et les céphalosporines. Une complémentation par un probiotique pourrait réduire le risque de diarrhée [3].
Dans certains cas, l'avantage de l'utilisation des antibiotiques l'emporte sur les risques chez le jeune chien ou le jeune chat [1,2,4].

> *Pratiques actuelles de traitement*

Lorsqu'un nouveau-né est atteint par une affection nécessitant l'administration d'antibiotiques, le traitement est effectué par analogie avec l'adulte dans la même situation.

> *Pathogènes en cause*

Les principaux germes incriminés sont *E. coli, Streptococcus spp.* et *Actinomyces pyogenes.*

D'autre germes peuvent être rencontrés *(Campylobacter, Salmonella spp., Staphylococcus spp, Clostridia, Leptospira spp, Brucella, ...).*

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Il ne faut pas exclure totalement le traitement antibiotique durant les premières semaines de vie mais des précautions supplémentaires dans le choix de la molécule, de la dose et de la fréquence d'administration sont nécessaires, en fonction de leur toxicité éventuelle.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

Le processus est spécifique à chaque affection bactérienne. Le recours à l'antibiogramme est fortement conseillé. Il permet, à sensibilité et caractéristiques pharmacocinétiques comparables, de prescrire en priorité les molécules classées en catégorie D de la classification AMEG*.
Les antibiotiques appartenant aux catégories C, voire B, ne seront utilisés qu'en cas d'absence d'antibiotique efficace dans la catégorie D, voire C.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Traitement antibiotique*

Les antibiotiques utilisables chez le chiot ou le chaton de moins de 8 semaines sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Anne Gogny (GERES)
Émilie Rosset (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

Tableau 1 : Principaux antibiotiques utilisables chez le chiot et le chaton de moins de 8 semaines.

ANTIBIOTIQUES	DOSE PRÉCONISÉE	FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION
Pénicillines (amoxicilline : AMEG D) ; Amoxicilline/ac. clavulanique AMEG C)	1. Augmenter la dose initiale (50% en plus) 2. Dose d'entretien identique à celle chez l'adulte	Diminuer l'intervalle entre les administrations (toutes les 8h au lieu de toutes les 12h)
Céphalosporines 1ère génération (AMEG C)	3. Dose d'entretien identique à celle chez l'adulte	
Macrolides (AMEG C)	4. Dose d'entretien identique à celle chez l'adulte	Pas de modificationus
Lincosamides (AMEG C)		
Métronidazole (AMEG D)		

Les antibiotiques qui doivent être évités chez le chiot ou le chaton de moins de 8 semaines sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Principaux antibiotiques à éviter chez le chiot et le chaton de moins de 8 semaines.

ANTIBIOTIQUES	EFFETS INDÉSIRABLES DÉCRITS
Tétracyclines	1. Inhibition du métabolisme 2. Administrées par voie orale, chélation du calcium osseux néfaste pour la croissance et coloration de l'émail dentaire 3. Toxicité hépatique et rénale
Aminosides	4. Néphrotoxicité de la gentamicine
Sulfamides	5. A proscrire chez les animaux leucopéniques ou anémiés
Triméthoprime	6. Anémie, leucopénie et thrombocytopénie
Fluoroquinolones (AMEG B)**	7. Effets nocifs sur les cartilages chez les chiots de grande race

***Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*
****Antibiotique d'importance critique : réglementation spécifique et contraignante :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. JOHNSTON SD ET COLL. Canine and feline theriogenology. First Edition. Philadelphia : W. B. Saunders Company ; 2001.

2. FELDMAN EC, NELSON RW. Canine and feline endocrinology and reproduction. Third ed. Saint Louis : W.B. Saunders Company ; 2004.

3. WIEBE JW, HOWARD JP. Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. Topics in Companion Animal Medicine. 2009 ; 24 : 71-99.

4. MILANI C ET COLL. Antimicrobial resistance in bacteria from breeding dogs housed in kennels with differing neonatal mortality and use of antibiotics. Theriogenology. 2012 ; 78 : 1321-8.

RETOUR AU SOMMAIRE

Emmanuel Topie (GERES)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

ANTIBIOTHÉRAPIE LORS D'UN AVORTEMENT CHEZ LA CHIENNE ET CHEZ LA CHATTE

RÉSULTAT ATTENDU

L'objectif est de connaitre les principaux agents infectieux à l'origine d'avortement chez la chienne et la chatte, de savoir les rechercher et de proposer une prise en charge adaptée.

SITUATION ACTUELLE

> Contexte

L'avortement chez la chienne et la chatte peut intervenir à n'importe quel stade de la gestation. Cela peut se traduire par une résorption embryonnaire à un stade précoce, à l'expulsion de fœtus morts ou vivants, à un stade plus tardif. Parfois, les fœtus peuvent se momifier et rester dans l'utérus.

De nombreuses causes, infectieuses ou non, sont responsables d'avortements. Seuls les avortements pathologiques sont traités dans cette fiche, les avortements induits ne nécessitant pas de traitement particulier, sauf dans de rares cas de surinfection. La prise en charge s'apparente alors au traitement d'une métrite post-partum (cf. fiche correspondante).

> Pratiques actuelles de traitement

Les avortements chez la chienne et la chatte sont malheureusement peu documentés. La prise en charge dépend du contexte, notamment du mode de vie, en collectivité ou non, et de la femelle concernée.

Une métrite post-avortement, assimilable à une métrite post-partum, peut survenir et doit être traitée en tant que telle (cf fiche correspondante).

> Pathogènes en cause [1,3]

- *Brucella spp. (B. canis, B. abortus, B. melitensis, B. suis) ;*
- *Streptococcus spp. ;*
- *Staphylococcus spp. ;*
- *Campylobacter ;*
- *Salmonella ;*
- *Escherichia coli ;*
- *Leptospira ;*
- *Listeria monocytogenes ;*
- *Mycoplasma ;*
- *Ureaplasma ;*
- *Chlamydophila felis.*

> Résistances connues

Résistances associées à *Escherichia coli, Staphylococcus spp.* et *Streptococcus* bêta-hémolytique.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Bien que rares, des cas d'avortements brucelliques ont été récemment décrits dans plusieurs élevages français, en décembre 2021 et janvier 2022. L'antibiothérapie chez un chien atteint de *Brucella canis* ne donne pas de résultats satisfaisants à long-terme [3]. Actuellement, l'un des traitements recommandés est la stérilisation chirurgicale en complément d'une association doxycycline-dihydrostreptomycine (AMEG D-C) ou doxycycline-gentamicine (AMEG C) [2,3]. Il convient de prévenir les propriétaires du risque zoonotique.

En tant que maladie classée comme danger sanitaire de première catégorie, la brucellose canine doit être déclarée aux autorités sanitaires, mais les mesures de police sanitaire qui pourraient lui être applicables n'ont pas été définies.

Une euthanasie des animaux atteints lors d'une infection à *B. abortus, B. melitensis* ou *B. suis* peut parfois être décidée par les autorités sanitaires.

La brucellose est rarement rapportée chez le chat.

Il faut garder à l'esprit que la majorité des avortements dans l'espèce canine ou féline sont d'origine virale et ne nécessitent pas d'antibiothérapie.

En fonction du contexte, du tableau clinique, du résultat de la recherche des autres causes (notamment virales par PCR), de l'isolement bactérien (idéalement en culture pure) et de l'antibiogramme, une antibiothérapie peut être décidée au cas par cas.

Emmanuel Topie (GERES)

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

La seule méthode qui permet un diagnostic de certitude pour la brucellose est l'isolement bactérien à partir du sang, d'un nœud lymphatique, de tissus infectés ou de pertes vaginales [3, 4].

En cas d'avortement, une analyse bactériologique est idéalement réalisée sur le foetus et les annexes fœtales. Un écouvillonnage prélevé de manière aseptique peut être également effectué. La difficulté réside dans le fait que de nombreux agents isolés font partie de la flore vaginale normale.

CONDUITE DU TRAITEMENT

En élevage, une femelle qui avorte doit être immédiatement isolée des autres animaux afin d'éviter la dissémination d'un agent pathogène et des mesures de prophylaxie sanitaire adaptées à l'agent pathogène incriminé sont mises en place.

Si une antibiothérapie est instaurée, le respect du RCP des spécialités utilisées dans le traitement de cette affection bactérienne est la règle jusqu'à éventuelle évolution ou réévaluation. Si une antibiothérapie est mise en place sur un avortement partiel, l'absence d'effet tératogène doit être considéré. En traitement initial, dans l'attente du résultat de l'antibiogramme, la céfalexine (AMEG* C) ou une association amoxicilline – acide clavulanique (AMEG C) peuvent être prescrites si une cause bactérienne est suspectée.

***Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. DANIEL GIVENS M, MARLEY MSD. Infectious causes of embryonic and fetal mortality. Theriogenology 2008 ; 70 : 270-85.

2. DAVIDSON A. Clinical approach to abnormal pregnancy. In : England GCW, von Heimendahl A, eds, BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatalogy. 2nd ed. Gloucester : BSAVA ; 2010 : 1 15-20.

3. PRETZER SD. Bacterial and protozoal causes of pregnancy loss in the bitch and queen. Theriogenology 2008 ; 70 : 320-6.

4. CARMICHAEL LE, SHIN SJ. Canine Brucellosis : a diagnostician's dilemma. Semin Vet Med Surg 1996 ; 11 : 161-5.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Anne Gogny (GERES)
Émilie Rosset (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES CHEZ LA FEMELLE GRAVIDE ET LA FEMELLE EN LACTATION DANS LES ESPÈCES CANINE ET FÉLINE

RÉSULTAT ATTENDU

L'objectif est de distinguer les principaux anti-infectieux utilisables et non utilisables chez la chienne et la chatte gravides ou en lactation afin de ne nuire, ni à la gestation, ni à la femelle, ni aux fœtus et aux nouveau-nés.

SITUATION ACTUELLE

> *Contexte*

Avant d'utiliser une molécule chez une femelle gravide ou en lactation, la balance risques/bénéfices doit être appréciée avec attention pour les trois niveaux concernés : la femelle, la gestation elle-même et les fœtus. De nombreux agents anti-infectieux sont toxiques pendant l'organogénèse [1,2,3].
Cependant, ces risques ne doivent pas être surestimés. En effet, de nombreux critères pharmacologiques peuvent aider à déterminer les conséquences d'une exposition des embryons puis des fœtus aux antibiotiques. Ce sont le poids moléculaire, le degré d'ionisation, la liposolubilité et le degré de liaison aux protéines de l'antibiotique, ainsi que le niveau de passage de la barrière placentaire, le pH du milieu et la dose de la molécule administrée [4]. Pour qu'un effet toxique apparaisse chez l'embryon ou le fœtus, l'exposition aux anti-infectieux doit se produire à un moment défini de la gestation et atteindre une concentration-seuil dans le placenta.

> *Pratiques actuelles de traitement*

Affections de la chienne et de la chatte gestantes
Lorsqu'une chienne ou une chatte gestante est atteinte par une affection nécessitant l'administration d'antibiotiques, dans de nombreux cas, soit le traitement est effectué sans se soucier de ses conséquences sur la gestation elle-même (avortement ou malformations fœtales), soit on prend le risque de ne pas traiter correctement la femelle pour préserver la gestation.

Affections de la chienne et de la chatte en lactation
Lorsqu'une chienne ou une chatte est atteinte par une affection nécessitant l'administration d'antibiotiques pendant l'allaitement, le choix de la molécule utilisée est rarement fait en tenant compte des conséquences sur les petits.
Ces derniers peuvent être sevrés brutalement, ou dans le cas contraire, les conséquences de l'antibiothérapie sur leur santé n'est pas toujours prise en compte.

> *Pathogènes en cause*

Ce sont ceux de toutes les affections bactériennes.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Il ne faut pas exclure totalement le traitement antibiotique durant la gestation ou la lactation mais des précautions supplémentaires dans le choix de l'anti-infectieux sont nécessaires en fonction de sa toxicité éventuelle.
On s'attachera, d'autre part, dans le cadre général de l'utilisation des antibiotiques, à privilégier l'administration d'une molécule appartenant à la catégorie AMEG* D. Le recours aux antibiotiques de catégorie AMEG C, voire B, est à envisager seulement s'il n'existe pas d'antibiotique efficace au plan clinique dans la catégorie D.

***Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

Anne Gogny (GERES)
Émilie Rosset (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

Le prélèvement est spécifique à chaque affection bactérienne.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Traitement antibiotique*

Les antibiotiques utilisables et leur toxicité potentielle sont décrits ci-dessous.

Tableau 1 : Principaux antibiotiques utilisables chez la femelle gravide ou en lactation [1, 2].

ANTIBIOTIQUES	RECOMMANDATIONS DE LA *FOOD AND DRUG ADMINISTRATION* (FDA)[1]	ÉLÉMENTS CONNUS DE LA TOXICITÉ POUR LE FŒTUS ET LE NOUVEAU-NÉ
Amikacine (AMEG C)	D	Peut présenter une néphrotoxicité et une neurotoxicité
Ampicilline (AMEG D)	A	Passe la barrière placentaire mais il n'a pas été démontré de toxicité particulière chez le fœtus
Amoxicilline et Amoxicilline – acide clavulanique (AMEG C)	A	Passe la barrière placentaire mais il n'a pas été démontré de toxicité particulière chez le fœtus
Céphalosporines 1ère G (AMEG C)	A	Passe la barrière placentaire mais il n'a pas été démontré de toxicité particulière chez le fœtus
Clindamycine (AMEG C)	A	Passe la barrière placentaire mais il n'a pas été démontré de toxicité particulière chez le fœtus
Doxycycline (AMEG D)	X	Peut entraîner des malformations osseuses et dentaires chez le fœtus et peut être toxique pour la mère (risque d'hépatite)
Enrofloxacine** (AIC/AMEG B)	X	Toxicité potentielle des quinolones sur les cartilages de croissance des chiots de grande race (antibiotique d'importance critique)
Gentamicine (AMEG C)	D	Peut entraîner une néphrotoxicité et une ototoxicité
Métronidazole (AMEG D)	C	Pas d'études chez les chiens et les chats et effets tératogènes dans d'autres espèces
Oxytétracycline (AMEG D)	X	Peut entraîner des malformations osseuses et dentaires chez le ou les fœtus et peut être toxique pour la mère (risque d'hépatite)
Pénicilline (AMEG D)	A	Passe la barrière placentaire mais il n'a pas été démontré de toxicité particulière chez le fœtus
Sulfonamides (AMEG D)	B	Pas d'effets toxiques chez le chien et le chat bien qu'il ait été rapporté l'existence d'effets tératogènes dans d'autres espèces
Sulfamides - Triméthoprime (AMEG D)	B	Normalement sûr
Tétracycline (AMEG D)	X	Peut entraîner des malformations osseuses et dentaires chez le ou les fœtus et peut être toxique pour la mère (risque d'hépatite)

****Antibiotique d'importance critique :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

Anne Gogny (GERES)
Émilie Rosset (GERES)
Emmanuel Topie (GERES)

[1] **Classification de la FDA, élaborée à partir d'études relatives à plusieurs espèces, concernant les antibiotiques utilisés pendant le premier trimestre de la gestation :**

- ***Catégorie A : « probablement sûr »***
  Les études menées en médecine humaine et chez l'animal n'ont pas permis de démontrer l'existence d'un risque pour le fœtus durant le premier trimestre de gestation. La toxicité fœtale est écartée.
- ***Catégorie B : « probablement sûr si utilisation raisonnée »***
  Les études menées chez le chien ou le chat n'ont pas permis de démontrer l'existence d'un risque pour le fœtus. Cependant, des risques ont été mis en évidence dans d'autres espèces.
- ***Catégorie C : « risque potentiel »***
  Soit il n'y a pas eu d'études menées en médecine humaine ou chez les animaux, soit les études chez l'animal ont révélé des effets indésirables.
- ***Catégorie D : « risque avéré »***
  Les études menées en médecine humaine et chez les animaux ont permis de démontrer l'existence d'un risque pour le fœtus durant la gestation. Cependant, ils peuvent être utilisés si le pronostic vital de la mère est engagé.
- ***Catégorie X : « contre-indiqué »***
  Il a été montré l'existence d'un effet indésirable de ces molécules (embryotoxicité et/ou malformations congénitales, ...).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. JOHNSTON SD ET COLL. Canine and feline theriogenology. First Edition. Philadelphia : W.B. Saunders Company ; 2001.

2. FELDMAN EC, NELSON RW. Canine and feline endocrinology and reproduction. Third ed. Saint Louis : W.B. Saunders Company ; 2004.

3. WIEBE JW, HOWARD JP. Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. Topics in Companion Animal Medicine. 2009 ; 24 : 71-99.

4. MILANI C ET COLL. Antimicrobial resistance in bacteria from breeding dogs housed in kennels with differing neonatal mortality and use of antibiotics. Theriogenology. 2012 ; 78 : 1321-8.

RETOUR AU SOMMAIRE

Isabelle Goy-Thollot (GEUR)

SEPSIS ET CHOC SEPTIQUE CHEZ LE CHIEN ET CHAT

RAPPEL DES DÉFINITIONS

Sepsis : défaillance d'organe secondaire à une altération de la réponse de l'organisme à une infection essentiellement bactérienne (mais possiblement virale ou fongique) mettant en péril la vie du patient [2].

Choc septique : sepsis avec persistance d'une hypotension nécessitant l'administration de vasopresseurs, accompagnée d'une hyperlactatémie (supérieure à 2 mmol/L) persistante malgré une fluidothérapie adaptée [2].

RÉSULTAT ATTENDU

Le délai de mise en place de l'antibiothérapie, le choix du/des antibiotique(s) et le protocole d'administration sont des éléments-clés de la survie du patient. Les données disponibles sont, soit issues de la littérature vétérinaire nord-américaine, soit de la médecine humaine. L'objectif de cette fiche est de proposer une pratique raisonnée de l'utilisation des antibiotiques lors de *sepsis* ou de choc septique. [4,6,9].

SITUATION ACTUELLE

> *Contexte*

L'animal hospitalisé en soins intensifs est particulièrement à risque, du fait de la gravité des affections concomitantes, de son immunodépression et de la mise en place de nombreux dispositifs invasifs représentant des voies d'entrée pour des bactéries nosocomiales potentiellement multirésistantes (BMR). L'antibiorésistance est un risque réel en soins intensifs. Une exposition constante aux antibiotiques et particulièrement aux antibiotiques à large spectre favorise les résistances des bactéries du tube digestif. Les bactéries aérobies sont représentées par *E. coli* (principale bactérie Gram -) et *Enterococcus spp.* (principales bactéries Gram +). Les bactéries anaérobies, bien que souvent sous-estimées, sont les plus nombreuses.

> *Pathogènes en cause*

Cf. Tableau 1

Tableau 1 : Bactéries les plus probables en fonction du foyer infectieux [4].

FOYER PRIMAIRE D'INFECTION	BACTÉRIES LES PLUS FRÉQUENTES
Respiratoire	Gram + : *Streptococcus spp.*, Staph. coagulase + Klebsielles (Gram -) Enterobactéries (Gram -) : *E. coli* Autres bacilles Gram - : *Haemophilus influenzae, Bordetella spp., Pasteurella spp., Pseudomonas spp.* Anaérobies
Tissus mous	Gram + : staph. coagulase +, staph. coagulase-, *Streptococcus spp.* Bacilles Gram- *Clostridium spp.* (Gram +, anaérobie) Anaérobies
Urinaire	Enterobactéries (Gram -) : *E. Coli, Proteus spp., Klebsielles, Enterobacter spp, Serratia spp.* Autres Bacilles Gram - : *Pseudomonas spp.* Coques Gram + : entérocoques, staph. coagulase +
Génital	Enterobactéries : *E. Coli, Enterobacter spp., Salmonella spp., Acinetobacter spp.* Autres Bacilles Gram - : *Pseudomonas spp.* Gram+ : *Streptococcus spp., Enterococcus faecalis* *Bacteroïdes fragilis* (Gram -, anaérobies)
Digestif	Enterobactéries : *E. Coli, Enterobacter spp., Salmonella spp.* Autres Bacilles Gram - Gram + : *Streptococcus spp., Enterococcus faecalis* Anaérobies

Isabelle Goy-Thollot (GEUR)

> *Résistances connues*

Depuis les années 1990 de nouveaux germes multi-résistants (MDR) sont apparus : staphylocoques dorés méticilline-résistants (MRSA), *Enteroccocus spp.* vancomycine-résistants (VRE), *Pseudomonas spp.* fluoroquinolones-résistants (FQRP), staphylocoques dorés vancomycine-résistants (VSRA) (rares, surtout décrits aux États-Unis) et les entérobactéries BLSE. Une multi-résistance se définit comme une résistance à trois antibiotiques ou plus auxquels la bactérie est habituellement sensible. Les staphylocoques coagulase + sont virulents, capables de s'adapter à n'importe quel environnement et à l'origine d'infections potentiellement mortelles. La large utilisation des antibiotiques exerce une pression de sélection sur les germes et favorise l'apparition de nouveaux phénotypes MDR. Par exemple : l'apparition des MRSA pourrait être due à l'utilisation des céphalosporines. Des *E. coli* MDR sembleraient être la conséquence de l'utilisation des fluoroquinolones*. Le céfotaxime et la ceftazidime (céphalosporines de troisième génération*) pourraient être responsables de l'apparition de coliformes MDR. L'impact de l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique (AMEG** C) sur l'émergence de bêta-lactamases ainsi que sur l'apparition de *Clostridium difficile* résistants (surtout chez l'homme) et de VRE semble moindre que celui des céphalosporines [3].

*** Antibiotique d'importance critique https:**//*www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*
****Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

> *Pratiques actuelles du traitement*

Les données manquent encore en France sur les pratiques en termes d'antibiothérapie lors de *sepsis* et de choc septique en médecine vétérinaire. En outre, la disponibilité des présentations injectables par voie intraveineuse (IV) des antibiotiques est très limitée et toutes n'ont pas une AMM vétérinaire, ce qui représente parfois une entrave au développement de stratégies thérapeutiques optimales. Des spécialités humaines (amoxicilline-acide clavulanique IV, métronidazole (AMEG D) IV) ne disposent pas d'AMM pour les carnivores domestiques mais peuvent néanmoins être utilisées, sous certaines conditions (respect de la règle de la « cascade », commande de métronidazole injectable directement auprès du laboratoire pharmaceutique). Les antibiotiques injectables par voie IV disponibles en médecine vétérinaire des carnivores domestiques sont actuellement : la gentamicine (AMEG C), les associations sulfamides-triméthoprime (AMEG D), l'enrofloxacine* (AMEG B) et la marbofloxacine* (AMEG B).

A l'instar de ce qui se passe en soins intensifs en médecine humaine, des recommandations émergent en médecine vétérinaire. La première des précautions consiste à prévenir les maladies nosocomiales (voir fiche spécifique).

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE

Lors de *sepsis* ou de choc septique, l'antibiothérapie est indispensable. La discussion porte sur le choix du ou des antibiotiques et sur le protocole de traitement.

Le délai de mise en place de l'antibiothérapie est un élément-clé de la survie du patient. En médecine humaine, un délai de moins d'une heure entre l'identification du *sepsis* ou du choc septique et la mise en place de l'antibiothérapie adaptée est recommandé [6,9]. En l'absence de données en médecine vétérinaire, les mêmes recommandations prévalent.

L'antibiothérapie probabiliste correspond à une prescription d'antibiotique(s) avant que ne soient connues la nature et la sensibilité des micro-organismes responsables de l'infection [1,3,4,13]. Elle est instaurée en fonction du foyer suspecté du *sepsis*, des données de la littérature dans ce type d'affection, des données épidémiologiques de la structure si elles sont disponibles et des traitements antérieurs reçus par le patient [1,4,6,13].

L'antibiothérapie probabiliste doit répondre aux critères suivants [1,4,6,13] :

- caractère bactéricide ;
- faible toxicité ;
- large spectre initial (quatre-quadrants : aérobie, anaérobie, Gram +, Gram -) ;
- bonne diffusion dans le tissu concerné ;
- utilisation de la voie intraveineuse.

Isabelle Goy-Thollot (GEUR)

Par exemple, si le foyer infectieux est d'origine digestive, les principaux germes attendus sont les entérobactéries (*E. coli, Enterobacter spp., Salmonella spp.* et autres bacilles Gram-), les bactéries Gram+ telles que *Streptococcus spp.* ou *Enterococcus faecalis* et des bactéries anaérobies [3]. La prévalence des entérobactéries et des germes anaérobies justifie l'utilisation d'antibiotiques à spectre large initial couvrant les germes aérobies Gram - et Gram + ainsi que les anaérobies.

La monothérapie est conseillée en traitement initial sauf en cas de neutropénie ou de suspicion de BMR [1,4,6,13].

Les antibiotiques utilisables par voie intraveineuse chez le chien et le chat disponibles en France sont résumés dans les tableaux 2 et 3.

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENTS(S) BACTÉRIEN(S)

Le plus souvent, la nature de la bactérie est inconnue lors de *sepsis* ou de choc septique, néanmoins, l'antibiothérapie dite probabiliste doit être mise en place le plus précocement possible. Chez les animaux en état critique, les germes généralement rencontrés sont des germes de la flore saprophyte ou des germes nosocomiaux (Tableau 1). Par exemple, les infections de l'appareil urogénital sont souvent dues à des bactéries aérobies Gram - [7,12], alors que les infections abdominales sont dues à des bactéries aérobies Gram - et à des bactéries anaérobies. Une antibiothérapie couvrant les bactéries anaérobies est également à prévoir lors d'ostéomyélite, d'infection des organes creux, de foyers infectieux profonds [5], d'abcès en formation ou de tout foyer infectieux accompagné d'un syndrome inflammatoire généralisé important. En cas de leucopénie ou d'immunodépression, les infections sont le plus souvent dues à des bactéries aérobies Gram -. Une antibiothérapie récente (trois derniers mois) peut induire une résistance. L'utilisation antérieure de bêta-lactamines est susceptible d'avoir sélectionné une résistance aux bêta-lactamines ; une antibiothérapie préalable aux fluoroquinolones* est susceptible d'avoir sélectionné des bactéries MDR.

Un prélèvement bactériologique est indispensable, si possible **avant la mise en place de l'antibiothérapie,** à condition de ne pas retarder la mise en place du traitement [9,13].

L'antibiothérapie initiale, agressive et à large spectre, doit bien entendu être associée à un contrôle de la source de l'infection (reprises chirurgicales, rinçages abdominaux, retrait des cathéters et des sondes contaminées, soins des plaies ...).

Isabelle Goy-Thollot (GEUR)

Tableau 2 : Protocoles d'antibiothérapie IV utilisables en médecine vétérinaire d'après les RCP et [4,10]

MOLÉCULES	DOSE	PROPRIÉTÉS, PRÉCAUTIONS
Amoxicilline-acide clavulanique (AMEG C) Spécialité humaine pour la présentation IV	20 à 30 mg/kg par voie intraveineuse, deux à quatre fois/j ou en perfusion continue (0,1 mg/kg/min)	Activité bactéricide sur les Gram +, Gram -, aérobies et anaérobies. Peu toxique (administrer en intraveineuse lente pour éviter un choc anaphylactique)
Ampicilline-sulbactam (AMEG C) Spécialité humaine	20 à 30 mg/kg par voie intraveineuse, deux à quatre fois/j ou en perfusion continue à 0,1 mg/kg/min	
Gentamicine (AMEG C)	10 à 14 mg/kg (chien) et 5 à 8 mg/kg (chat), une fois/j pendant 10 jours maximum	Activité bactéricide sur les bacilles Gram - (dont *Pseudomonas*), temps-dépendant sur les Gram + et concentration-dépendant sur les Gram -. Toxicité rénale : fluidothérapie concomitante et réduction de la posologie si insuffisance rénale. Ne pas associer à d'autres molécules potentiellement néphrotoxiques (AINS, diurétiques, IECA)
Métronidazole (AMEG D) Spécialité humaine pour la présentation IV	15 mg/kg par voie intraveineuse, en perfusion sur 30 min, trois fois/j	Activité bactéricide sur les Gram -, Gram + et anaérobies. Concentration-dépendant Destruction de la flore commensale anaérobie
Sulfadoxine-triméthoprime et sulfaméthoxypyridazine-triméthoprime (AMEG D)	30 mg/kg par voie intraveineuse deux fois/j	Activité synergique bactéricide sur les Gram +, Gram - et aérobies. Bonne distribution tissulaire.
Fluoroquinolones* (AMEG B)	Enrofloxacine* CN : 10 mg/kg IV BID CT : max 2,5mg/kg IV BID Marbofloxacine* CN : 4 mg/kg CT : 4 mg/kg	Attention à la réglementation sur les antibiotiques dits critiques. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629 Bactéricides rapides et puissants. Action sur les Gram +, Gram - et les aérobies. Temps-dépendant pour les Gram + et concentration-dépendant pour les Gram -. Choc anaphylactique, fasciculite nécrosante, dégénérescence rétinienne chez le chat.

Isabelle Goy-Thollot (GEUR)

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Principaux antibiotiques disponibles en médecine vétérinaire*

Les formes IV sont les plus utilisées dans le traitement du *sepsis* et du choc septique (Tableau 3) car elles permettent une action immédiate, une biodisponibilité optimale et la certitude de la prise.

Tableau 3 : Antibiotiques utilisables par voie intraveineuse chez le chien en médecine vétérinaire d'après [4,10]

GROUPE	ANTIBIOTIQUE IV	AMM	EFFET AÉROBIE	EFFET ANAÉROBIE	SPECTRE	TEMPS / CONCENTRATION	THÉRAPIE	POSOLOGIE
Pénicillines A + inhibiteurs	Amoxicilline-acide clavulanique Ampicilline-sulbactam	AMM PO ou IM Pas d'AMM	+	+	G(+) : + G(-) : +	T	Utilisées en : Mono Bi Trithérapie	20-30 mg/kg IV TID à QID ou CRI
Nitro-imidazolés	Métronidazole	Pas d'AMM	+	+++	G(+) : + G(-) : +	C	Utilisé en : Bi ou Tri	15 mg/kg IV lente BID
Aminosides	Gentamicine	AMM	+	-	G(+) : + G(-) : ++	C	Utilisés en : Tri	5-7 mg/kg IV SID 3 à 5 jours
Fluoro-quinolones*	Enrofloxacine* Marbofloxacine*	AMM	+	-	G(+) : + G(-) : +++	G(+) : T G(-) : C	Mono déconseillée Bi	Enro. 10 mg/kg IV BID
Sulfamides	Sulfamide / Triméthoprime	AMM	+	+ /-	G(+) : + G(-) : +		Mono	30 mg/kg IV BID

Les associations amoxicilline/ac.clavulanique, ampicilline/sulbactam et le métronidazole ne sont disponibles, pour la voie IV, que dans la pharmacopée humaine (absence d'AMM vétérinaire). Recours à la « cascade ».

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché ; **T :** Temps-dépendant ; **C :** Concentration-dépendant ; **Mono :** Monothérapie ; **Bi :** Bithérapie ; **Tri :** Trithérapie ; **G(+) :** Gram+ ; **G(-) :** Gram–, * antibiotiques critiques ; **CRI :** *constant rate infusion* (perfusion continue).

Isabelle Goy-Thollot (GEUR)

> *Pharmacodynamique et conséquences thérapeutiques*

La compréhension de la pharmacodynamique des molécules employées permet une optimisation du traitement.

Les antibiotiques temps-dépendants (bêta-lactamines), atteignent une vitesse de mortalité bactérienne maximale dès que la concentration seuil est atteinte. L'optimisation de la dose implique des administrations fréquentes, 3 à 4 fois par jour, ou un recours à une perfusion continue [11].

Les antibiotiques concentration-dépendants (aminosides) confèrent une mortalité bactérienne proportionnelle à leur concentration plasmatique. Leur optimisation implique une augmentation des doses prescrites en veillant à limiter la toxicité des molécules. La gentamicine est néphrotoxique et doit être exclusivement utilisée en présence d'une fluidothérapie et en limitant l'utilisation simultanée d'autres traitements néphrotoxiques [4].

Si peu de facteurs influent sur le volume circulant des molécules liposolubles, les antibiotiques hydrosolubles (bêta-lactamines, aminosides…) sont soumis à d'importants facteurs de variation. Une attention particulière doit être portée à une augmentation de volume circulant (œdème, épanchement, fluidothérapie) et doit motiver une augmentation des doses administrées. Une diminution du volume circulant doit, quant à elle, entrainer une correction de la volémie et non une diminution des doses [4].

> *Association d'antibiotiques*

Lors d'associations d'antibiotiques, les mécanismes d'action des molécules doivent se compléter et non s'antagoniser. En général, les bactériostatiques ne doivent pas être associés avec des bactéricides comme les bêta-lactamines. Des antibiotiques peuvent agir de façon additive et synergique comme les bêta-lactamines et les aminosides. Par exemple, les bêta-lactamines et les aminosides qui n'ont pas le même mécanisme d'action, sont bien synergiques car les bêta-lactamines favorisent la pénétration intracellulaire des aminosides qui, eux, renforcent le spectre Gram - des bêta-lactamines. L'activité des aminosides contre les *Enterococcus spp.* n'est adéquate que s'ils sont administrés en synergie avec les bêta-lactamines ou la vancomycine. Une synergie similaire a été décrite contre les *Enterobacter spp., P. aeruginosa, Staphylococcus spp.* (MRSA inclus). Les pénicillines facilitent aussi la pénétration intrabactérienne des fluoroquinolones*. L'association d'antibiotiques doit couvrir les infections polymicrobiennes. Les aminosides et les fluoroquinolones* sont souvent associés avec les bêta-lactamines, le métronidazole ou la clindamycine afin de cibler les infections aérobies Gram + et Gram - ou les infections dues à des germes aérobies et anaérobies [3,4]. Le métronidazole est à utiliser avec parcimonie car il favoriserait l'émergence de *Streptococcus spp. et Corynebacterium spp.* [8].

> *Escalade et désescalade*

Toute antibiothérapie probabiliste doit être réévaluée et adaptée dès la réception de l'antibiogramme. Dans le cas où une thérapie combinée injustifiée était en place, une désescalade de l'antibiothérapie vers une antibiothérapie ciblée doit être pratiquée [6,13], permettant ainsi une diminution de l'émergence de BMR. Si le germe s'avère résistant à l'antibiotique utilisé et/ou si l'état clinique de l'animal s'aggrave, une escalade de l'antibiothérapie est réalisée, avec recours à des molécules de seconde intention.

> *Arrêt du traitement*

En l'absence de biomarqueurs de prédictibilité d'arrêt du traitement en médecine vétérinaire, il n'existe à ce jour pas de consensus sur le moment opportun pour arrêter une antibiothérapie. Des durées courtes (3-5 jours, sauf pour *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa*…) sont actuellement recommandées en médecine humaine [13].

La réévaluation de l'antibiothérapie est cruciale, tant à l'échelle du patient mais aussi à l'échelle de la collectivité en diminuant la pression de sélection des antibiotiques et l'émergence de BMR.

> *Mesures alternatives et complémentaires*

Un diagnostic anatomique spécifique de l'infection permet de connaître la source et de la contrôler (drainage des abcès, drainage et rinçage des épanchements pleuraux septiques, laparotomie et rinçages lors de péritonites septiques) dans les 12 premières heures, si cela est possible. Si des dispositifs d'accès intravasculaire sont une source possible de *sepsis* sévère ou de choc septique, ils doivent être retirés rapidement après qu'un nouvel accès vasculaire ait été mis en place.

Isabelle Goy-Thollot (GEUR)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ABELSON AL, BUCKLEY GJ, ROZANSKI EA: Positive impact of an emergency department protocol on time to antimicrobial administration in dogs with septic peritonitis, J Vet Emer Crit Care 23: 551–556, 2013.

2. ABRAHAM E. New definitions for sepsis and septic shock: continuing evolution but with much still to be done. JAMA. 2016 ; 315 : 757 759.

3. ASTAGNEAU P. Dossier infections associées aux soins hospitaliers. Rev Prat. 2017 ; 67 : 205-222.

4. BOOTHE DM, SILVERSTEIN DC: Antimicrobial use in the critical care patient. 2015 Small Animal Critical Care Medicine. Eds hopper, Silverstein. Saunders Elsevier. pp 918-927.

5. EPSTEIN SE, MELLEMA MS, HOPPER K. Airway microbial culture and susceptibility patterns in dogs and cats with respiratory disease of varying severity: 2010, J Vet Emerg Crit Care 20:587-94.

6. GAIESKI DF ET COLL. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. Crit Care Med. 2010 ; 38 : 1045.

7. HUGONNARD M, CHALVET-MONFRAY K, DERNIS J, POUZOT-NEVORET C, BARTHÉLÉMY A, VIALARD J, GOY-THOLLOT I. Occurrence of bacteriuria in 18 catheterized cats with obstructive lower urinary tract disease: a pilot study, J Feline Med Surg. 15:843-848, 2013.

8. JOHNSTON KL ET COLL. Effects of oral administration of metronidazole on small intestinal bacteria and nutrients of cats. Am J Vet Res. 2000 ; 61 : 1106-1112.

9. KUMAR A ET COLL. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006 ; 34 : 1589.

10. PLUMB'S, VETERINARY DRUG HANDBOOK. 7th Ed. Plumb DC Ed. 2012. Wiley-Blackwell. Iowa USA.

11. SLAVIK RS, JEWESSON PJ: Selecting antibacterials for outpatient parenteral antimicrobial therapy: pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations, Clin Pharmacokinet 42:793, 2003.

12. SMARICK SD, HASKINS SC, ALDRICH J, ET AL: Incidence of catheter-associated urinary tract infection among dogs in a small animal intensive care unit, J Am Vet Med Assoc 224:1936, 2004.

13. VINCENT JL ET COLL. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. Crit Care. 2016 ; 20 : 133.

RETOUR AU SOMMAIRE

Isabelle Goy-Thollot (GEUR)

PÉRITONITES POST-TRAUMATIQUES

DÉFINITION, ÉTIOLOGIE

Les péritonites se définissent comme une inflammation de la cavité péritonéale et peuvent être classées selon la cause sous-jacente (primaire ou secondaire), l'étendue (localisée ou généralisée) ou la présence d'agents contaminants (septiques ou non). La péritonite primaire est une condition inflammatoire spontanée en l'absence d'affection abdominale sous-jacente ou d'antécédents connus d'effraction péritonéale ou de blessure. La péritonite secondaire, plus fréquente, est la conséquence d'un foyer septique préexistant ou d'une affection intra-abdominale. La multitude de conditions pouvant induire une péritonite entraine une grande variété dans la nature et la gravité des signes cliniques. Les péritonites traumatiques se classent dans les péritonites secondaires et sont principalement associées à un processus septique qui est le plus souvent secondaire à une contamination d'origine gastro-intestinale. Des fuites de contenu gastro-intestinal peuvent se produire au niveau des parois gastriques et intestinales lésées par des ulcérations, une ischémie, des dommages ou des déhiscences faisant suite à une incision chirurgicale antérieure. Une attention particulière doit être apportée au risque de perforation gastro-duodénale spontanée causée par à une administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), stéroïdiens (AIS) ou une association des deux. Une étude récente a montré que l'hypotension peropératoire était également un facteur de risque pour le développement de péritonite septique après une chirurgie gastro-intestinale. Les différentes causes de péritonites septiques pouvant être liées à un contexte traumatique sont listées dans le tableau 1.

Tableau 1 : diagnostic différentiel des péritonites septiques chez le chien

PÉRITONITES SECONDAIRES
• Plaies abdominales pénétrantes ; • Contamination péritonéale chirurgicale ; • Fuite intestinale ; • Perforation due à un ulcère ; • Translocation bactérienne secondaire à une obstruction (intussusception) ; • Déhiscence de plaie chirurgicale intestinale ; • Lésion intestinale ischémique ; • Lésion hépatique ou biliaire (abcès hépatique, torsion de lobe hépatique avec formation d'abcès, rupture des voies biliaires) ; • Pancréatite ou abcès pancréatique ; • Torsion splénique avec colonisation bactérienne anaérobie ; • Ruptures du tractus urogénital (uro-abdomen septique).

Isabelle Goy-Thollot (GEUR)

DIAGNOSTIC

L'abdominocentèse, de préférence échoguidée, et l'analyse du liquide récolté, sont déterminants pour le diagnostic de péritonite septique.

> *Bilan biologique*

Les patients souffrant de péritonite doivent avoir un examen biologique de base comprenant un bilan hématologique et biochimique. Il est généralement décrit une neutrophilie marquée avec une déviation à gauche de la courbe d'Arneth, bien que le comptage leucocytaire puisse être normal dans certains cas. En outre, une hyperkaliémie associée à une azotémie peut indiquer un uropéritoine, en particulier en cas de traumatisme. La présence d'une hypoprotéinémie est la conséquence d'une perte de protéines dans la cavité péritonéale. Une hyperglycémie peut être présente chez les patients septiques. Les concentrations sanguines en enzymes hépatiques, créatinine et urée peuvent être élevées, indiquant un dysfonctionnement primaire de ces organes, ou reflétant un déficit perfusionnel ou une déshydratation. Le sérum des patients atteints de péritonite biliaire est souvent ictérique. Une étude récente a montré qu'une diminution de calcium ionisé chez les chats et les chiens souffrant de péritonite septique ainsi qu'une incapacité de ces derniers à normaliser leurs taux de calcium pendant l'hospitalisation étaient associés à un pronostic négatif.

> *Imagerie médicale*

Tous les patients doivent être stabilisés avant les examens d'imagerie médicale.

Les radiographies abdominales sans produit de contraste apportent peu de renseignements mais peuvent néanmoins révéler :

- une perte de contraste, focale ou généralisée (image en verre dépoli) ;
- un pneumopéritoine suggérant la perforation d'un organe creux, un traumatisme pénétrant (y compris la chirurgie abdominale récente) ou, plus rarement, la présence de bactéries anaérobies productrices de gaz.

En cas d'uro-abdomen confirmé, une radiographie avec produit de contraste (urographie ou cystographie rétrograde) est recommandée pour localiser le ou les sites de perte d'intégrité du tractus urinaire.

Des radiographies thoraciques doivent être effectuées dans le cadre du bilan traumatique.

L'échographie occupe une place majeure dans la démarche diagnostique lors de péritonite. Les techniques « FAST » (Focus Assessment With Sonography for Trauma) sont particulièrement intéressantes. Elles sont non invasives, répétables, simples et permettent de détecter très précocement la présence de fluides thoraciques ou abdominaux et de les ponctionner efficacement et sans risque.

> *Analyse du liquide d'épanchement péritonéal*

Des analyses cytologiques, biochimiques et microbiologiques du liquide d'épanchement sont indispensables pour en déterminer le caractère septique ou non, ainsi que la maladie causale. La morphologie des leucocytes est plus intéressante que leur comptage dans le diagnostic de péritonite. La numération leucocytaire péritonéale chez des animaux souffrant de péritonite expérimentalement induite dépasse 5000 cellules/µl, composées principalement des neutrophiles dégénératifs. La présence des bactéries intracellulaires, de matériel végétal et de cristaux biliaires libres conforte le diagnostic de péritonite. En outre, des analyses répétées du liquide abdominal permettent d'objectiver une aggravation de l'inflammation (augmentation du nombre de neutrophiles et caractéristiques morphologiques de toxicité), qui, corrélée à l'évolution clinique supportent la décision d'intervention ou de ré-intervention chirurgicale. Malgré une contamination septique, une antibiothérapie en cours peut réduire l'observation de bactéries dans le liquide péritonéal.

Une différence supérieure à 0,20 g/L entre les concentrations sanguine et péritonéale en glucose est un indicateur fiable de péritonite bactérienne. Une concentration abdominale en lactates au-delà de 2,0 mmol/L ou supérieure à la lactatémie est prédictive de péritonite septique chez le Chien (moins chez le Chat). Ces paramètres se sont révélés être des indicateurs peu fiables en période postopératoire chez les animaux ayant des drains. Chez le Chien, les concentrations en créatinine ou en potassium dans le liquide péritonéal supérieures à, respectivement la créatininémie dans un rapport ≥ 2:1 et à la kaliémie dans un rapport ≥ 1,4:1, sont des indicateurs d'uropéritoine. Lors de péritonite biliaire, la rupture des voies biliaires est responsable d'une concentration en bilirubine dans le liquide péritonéal supérieure à la bilirubinémie ainsi que de l'observation de pigments biliaires ou des cristaux dans les cellules lors de l'examen cytologique.

Isabelle Goy-Thollot (GEUR)

PRISE EN CHARGE MÉDICALE, STABILISATION PRÉOPÉRATOIRE

Il est toujours difficile de déterminer le moment optimal pour l'intervention chirurgicale. Il faut évaluer la balance bénéfice/risque entre la nécessité d'une stabilisation hémodynamique supplémentaire et le risque que la contamination de la cavité abdominale ne progresse dans le temps de cette réanimation et n'entraine une dégradation clinique de l'animal, compromettant ainsi les bénéfices du traitement et les chances de survie de l'animal. Les objectifs du traitement médical sont de restaurer la volémie et l'équilibre électrolytique ainsi que de minimiser la contamination en cours. La mise en place d'un système clos de collecte des urines peut être nécessaire pour quantifier la diurèse en cas d'azotémie accompagnée d'acidose métabolique et d'hyperkaliémie et/ou de lésion de l'appareil urogénital.

> Fluidothérapie

La fluidothérapie est initiée après avoir obtenu des échantillons de sang pour une base de données minimale (bilan biochimique sérique : hématocrite, protéines totales, urémie, créatininémie, glycémie), une numération et formule sanguines et un bilan de coagulation. Une analyse d'urine est également utile. Pour la restauration de la volémie, des solutés isotoniques ou hypertoniques de sodium, ou des colloïdes peuvent être utilisés en fonction de l'état de l'animal. Lors d'hypoalbuminémie grave, une perfusion d'albumine (si disponible) est indiquée. Une complémentation en glucose et électrolytes est parfois nécessaire. En cas d'hypotension persistante malgré la fluidothérapie, un traitement vasopresseur peut être nécessaire.

> Analgésie

L'analgésie est une composante importante de la prise en charge des péritonites. Les morphiniques sont souvent utilisés en première intention. Cependant, ils doivent être utilisés avec prudence en raison de leurs effets délétères sur la motilité gastro-intestinale.

> Antibiothérapie

Une antibiothérapie à large spectre doit être instaurée immédiatement après confirmation du diagnostic de péritonite septique et **prélèvement pour examen bactériologique et antibiogramme.** *Escherichia coli, Clostridium spp. et Enterococcus spp.* sont des bactéries fréquemment incriminées. Une antibiothérapie à large spectre, par voie **intraveineuse** (ciblée contre les bactéries Gram+, Gram-, aérobies et anaérobies) doit être mise en place en monothérapie (amoxicilline-acide clavulanique AMEG* C, 20-30 mg/kg, TID ou QID : recours à une spécialité humaine dans le cadre de la cascade) ou en association, en cas de neutropénie ou de suspicion de bactérie multi-résistante : (enrofloxacine** AMEG B [10 à 20 mg/kg, SID chez le chien, 5 mg/kg, SID chez le chat] + gentamicine AMEG C [8-10 mg/kg, SID chez le chien ; 6 mg/kg IV, SID chez le chat]). Si une couverture anaérobie supplémentaire est nécessaire, le métronidazole AMEG D (15 mg / kg, en perfusion sur 15-30 min, BID) peut être utilisé. Les aminosides sont généralement à éviter en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'insuffisance rénale. **L'antibiothérapie doit être ensuite adaptée aux résultats de la culture bactériologique et de l'antibiogramme.**

*** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*
****Antibiotique d'importance critique soumis à une réglementation spécifique et contraignante** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

PRISE EN CHARGE MÉDICALE, SOINS POST-OPÉRATOIRES

Les soins post-opératoires pour les patients atteints de péritonite sont généralement intensifs parce que ces derniers sont en état critique et susceptibles de développer de nombreuses complications. La fluidothérapie est très importante à cause des pertes continues en fluides, secondaires à l'inflammation de la cavité abdominale. Le bilan électrolytique et acido-basique doit être contrôlé régulièrement et les anomalies corrigées. En cas d'anémie ou d'hypoprotéinémie, une transfusion de produit sanguin ou une perfusion de colloïdes peuvent être nécessaires.

Isabelle Goy-Thollot (GEUR)

PRONOSTIC

Le pronostic, lors de péritonite, dépend de la cause sous-jacente. Des études menées chez des patients ayant bénéficié de soins intensifs performants rapportent des taux de survie de 44% à 71%. Les facteurs pronostiques négatifs rapportés sont les suivants : hypotension systémique réfractaire, collapsus cardiovasculaire, CIVD, affection respiratoire, hypothermie et bradycardie chez le chat. Le taux de mortalité lors de péritonite septique secondaire à une fuite gastro-intestinale est entre 30% et 85%. La contamination bactérienne est significativement corrélée à une hausse de la mortalité lors de péritonite biliaire. Le taux de survie global chez les chats souffrant d'un uropéritoine est de 62%.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Dans le contexte d'une prise en charge chirurgicale, la chirurgie abdominale est effectuée dès stabilisation. Les objectifs chirurgicaux chez les patients atteints de péritonite sont :

1. l'identification et la correction de la cause sous-jacente ;
2. le lavage de la cavité péritonéale ;
3. la prise en compte du drainage post-opératoire ;
4. la mise en place d'une voie veineuse pour assurer le soutien nutritionnel postopératoire.

> *Recherche de la cause sous-jacente*

Après tonte large et asepsie de l'abdomen, une laparotomie médiane rétroxyphoïdienne étendue est souvent nécessaire. Une exploration abdominale complète est effetcuée pour évaluer chaque organe. Si l'infection est localisée, la zone est protégée par des compresses afin de l'isoler. Elle est ensuite nettoyée, parée, débridée ou retirée si besoin. Une omentalisation est souvent indiquée. Des prélèvements pour analyse histologique et/ou bactériologique peuvent être réalisés en fonction de la situation.

> *Lavage de la cavité abdominale*

Le lavage de l'abdomen avec une solution saline stérile est recommandé pour l'élimination des bactéries, des débris et des matières telles que le sang, pouvant favoriser la prolifération bactérienne. Aucune adjonction d'antiseptique ou d'antibiotique n'est indiquée selon les méta-analyses récentes.

Le lavage est effectué à l'aide de 3 à 15 litres de liquide physiologique réchauffé, versé en quantité abondante dans la totalité de la cavité abdominale puis aspiré à l'aide d'une sonde de Pool jusqu'à obtention d'un liquide clair, exempt de tout débris.

> *Drainage actif de la cavité abdominale*

Les publications récentes tendent à imposer définitivement la gestion des péritonites septiques par l'utilisation de drains abdominaux associée à un système actif de drainage.
En effet, cette approche présente de nombreux intérêts par rapport au drainage abdominal ouvert (gestion très lourde avec nécessité d'une seconde intervention chirurgicale, risque de contamination ou d'éviscération, etc.), ou par rapport aux résultats plus aléatoires des techniques plus traditionnelles (drainage aléatoire, obstruction des drains traditionnels, etc.).
Quelques aspects techniques sont cependant à souligner dans ce type de prise en charge :

- Le bon choix du drain : drain multifenestré de type Jackson-Pratt ou des drains structurés type drain de Blake limitant les risques d'obstruction ;
- Le bon positionnement du drain : préférentiellement placé en avant du diaphragme ou/et en région caudale de l'abdomen afin de limiter les risques d'obstruction du système ;
- Le bon respect du drainage actif par l'utilisation de systèmes actifs de drainage basse pression ;
- La prise en charge systématique des hypoprotéinémies associées : alimentation entérale, transfusion de plasma, etc.

SOUTIEN NUTRITIONNEL : ALIMENTATION ENTÉRALE

Dans le contexte d'animaux souvent débilités et souvent hypoprotéinémiques, le soutien nutritionnel est essentiel. Les études récentes montrent l'intérêt d'une réalimentation précoce dans la plupart des situations de péritonite. Par ailleurs, la nutrition entérale est souvent préférée à la nutrition parentérale, notamment pour diminuer la translocation bactérienne. Une sonde d'oesophagostomie, de gastrostomie, de jéjunostomie ou de gastro-jéjunostomie peut être placée au moment de l'intervention chirurgicale. Si une sonde d'alimentation n'a pas été placée au moment de l'intervention chirurgicale, une sonde nasogastrique peut être placée sans nécessité d'anesthésie générale.

Isabelle Goy-Thollot (GEUR)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ABRAHAM E. New definitions for sepsis and septic shock: continuing evolution but with much still to be done. JAMA. 2016 ; 315 : 757 759.

2. ADAMS RJ, DOYLE RS, BRAY JP, ET AL : Closed suction drainage for treatment of septic peritonitis of confirmed gastrointestinal origin in 20 dogs. Vet Surg 2014;43:843-851.

3. ASTAGNEAU P. Dossier infections associées aux soins hospitaliers. Rev Prat. 2017 ; 67 : 205-222.

4. BELLINI L, ET AL. Effect of intraoperative constant rate infusion of lidocaine on short-term survival of dogs with septic peritonitis: 75 cases (2007-2011). J Am Vet Med Assoc. 2016;248:422-429.

5. BOAG A AND HUGHES D: Emergency management of acute abdomen in dogs and cats. 1. Investigation and initial stabilization. In Practice 2004;26:476-483.

6. BONCZYNSKI JJ, LUDWIG LL, BARTON LJ, ET AL: Comparison of peritoneal fluidand peripheral blood pH, bicarbonate, glucose, and lactate concentrationas a diagnostic tool for septic peritonitis in dogs and cats, Vet Surg 32:161-166, 2003.

7. CIOFFI KM ET AL : Retrospective evaluation of vacuum-assisted peritoneal drainage for the treatment of septic peritonitis in dogs and cats: 8 cases (2003-2010). J Vet Emerg Crit Care (San Antonio). 2012 Oct;22(5):601-9

8. COSTELLO MF ET AL: Underlying cause, pathophysiologic abnormalities, and response to treatment in cats with septic peritonitis: 51 cases (1990-2001). J Am Vet Med Assoc 2004;225:897-902.

9. GAIESKI DF ET COLL. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. Crit Care Med. 2010 ; 38 : 1045.

10. GOY-THOLLOT I. Sepsis et choc septique chez le chien et le chat. Guide de bonnes pratiques : fiches de recommandations pour un bon usage des antibiotiques. Filiv®re animaux de compagnie. 2017 ; 157-162.

11. HOFFBERG JE, KOENIGSHOFA : Evaluation ofthe Safety of Early Compared to Late Enteral Nutrition in Canine Septic Peritonitis. J Am Anim Hosp Assoc. 2017 Mar/Apr;53(2):90-95.

12. JOHNSTON KL ET COLL. Effects of oral administration of metronidazole on small intestinal bacteria and nutrients of cats. Am J Vet Res. 2000 ; 61 : 1106-1112.

13. KUMAR A ET COLL. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006 ; 34 : 1589. ,Ä®

14. MUELLER MG ET AL: Use of closed-suction drains to treat generalized peritonitis in dogs and cats: 40 cases (1997-1999). J Am Vet Med Assoc 2001;219: 789-794.

15. RAGETLY GR1, BENNETT RA, RAGETLYCA : Septic peritonitis: treatment and prognosis. Compend Contin Educ Vet. 2011 Oct;33(10).

16. STAATZ AJ ET AL: Open peritoneal drainage versus primary closure for the treatment of septic peritonitis in dogs and cats: 42 cases (1993-99). Vet Surg 2002;31:174-180.

17. VINCENT JL ET COLL. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. Crit Care. 2016 ; 20 : 133.

18. VOLK S. Peritonitis. In Small Animal Critical Care Medicine, Second Edition. Eds Silverstein D, Hopper K. Elseviers, Saunders, St. Louis, Missouri, USA. 2015 ; p. 643-648

RETOUR AU SOMMAIRE

Céline Pouzot-Nevoret (GEUR)

LES BRONCHOPNEUMONIES PAR ASPIRATION CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

RÉSULTAT ATTENDU

- Éviter l'utilisation d'antibiotiques quand cela n'est pas nécessaire ;
- Réduire la durée du traitement antibiotique dans le traitement des bronchopneumonies par aspiration ;
- Connaître les traitements adjuvants pouvant améliorer la prise en charge et limiter la durée de l'antibiothérapie.

SITUATION ACTUELLE

> *Contexte*

Une bronchopneumonie par aspiration (BPA) (ou bronchopneumonie par fausse déglutition) est une inhalation de fluide, gastrique ou oro-pharyngé, dans les voies respiratoires à l'origine d'une atteinte pulmonaire. Les conséquences lésionnelles sont liées au pH, au volume et à la présence ou non de particules dans le fluide inhalé.

Les BPA sont fréquemment rencontrées en médecine vétérinaire. Elles sont souvent secondaires à une autre affection, comme une paralysie laryngée ou un mégaœsophage, et ont été décrites comme plus fréquentes chez certaines races, brachycéphales en particulier. La présentation clinique et la gravité des lésions sont variables. Bien que le pronostic soit bon, le taux de mortalité peut cependant approcher 25 %.

> *Pratiques actuelles de traitement*

L'antibiothérapie est souvent débutée dès l'épisode d'aspiration et/ou la mise en évidence de lésions radiographiques, même en l'absence de signes cliniques. De plus, la durée de l'antibiothérapie est trop souvent excessive (plusieurs semaines). En effet, chez le chien présentant une bronchopneumonie infectieuse, la durée de l'antibiothérapie peut souvent être réduite sans répercussions cliniques.

> *Bactéries rencontrées lors de bronchopneumonie par fausse déglutition*

La recherche d'agents infectieux lors de BPA n'est pas systématiquement réalisée et est évaluée à environ 40% de la population étudiée. L'état clinique de l'animal souvent dégradé lors du diagnostic, contre-indiquant le lavage broncho-alvéolaire (LBA), l'évolution clinique souvent favorable et les coûts associés sont les limites décrites pour la non-réalisation des prélèvements. Cette recherche est néanmoins indiquée en cas d'échec du traitement.

Les agents infectieux les plus fréquemment retrouvés sont *Escherichia coli, Pasteurella spp., Mycoplasmaspp., Staphylococcus spp., Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella spp. et Bordetella bronchiseptica.* Les cultures sont souvent multibactériennes (au moins 2 agents infectieux mis en évidence).

> *Traiter ou ne pas traiter avec un antibiotique*

La Société Internationale des Maladies Infectieuses des Animaux de Compagnie (*International Society for Companion Animal Infectious Disease* (ISCAID)) a publié récemment des recommandations qu'il convient de suivre pour le traitement des infections respiratoires chez le chien et le chat.

Tous les chiens et les chats avec une BPA ne présentent pas forcément de complication bactérienne. Ainsi, la mise en place d'une antibiothérapie repose sur différents critères à évaluer :

- épisode d'aspiration récent, avec des signes radiographiques présents, sans signe clinique associé : une antibiothérapie n'est, dans ce cas, pas nécessaire. Le suivi clinique est néanmoins important pour adapter le traitement au besoin ;
- épisode d'aspiration récent ou non, avec des signes radiographiques présents et des signes cliniques modérés (toux, hyperthermie) : une antibiothérapie unique, par voie orale est prescrite ;

Céline Pouzot-Nevoret (GEUR)

- épisode d'aspiration, récent ou non, avec à des signes radiographiques présents, associés à des signes cliniques de *sepsis* (hyperthermie, abattement marqué, muqueuses congestives, dyspnée, hypotension…) : une antibiothérapie probabiliste est instaurée, par voie intraveineuse.

Il est intéressant de mentionner une étude récente (Cook, 2021) décrivant l'évolution favorable de chiens dyspnéiques ayant une BPA sans antibiothérapie. Ainsi, les recommandations peuvent évoluer dans les années à venir avec les nouvelles données bibliographiques, et cette étude sensibilise au fait que l'utilisation d'antibiotiques n'est pas obligatoire pour obtenir une évolution favorable même sur des chiens symptomatiques.

> *Rechercher et identifier les agents bactériens*

Dans le cadre des bronchopneumonies par aspiration, la recherche de la cause sous-jacente est primordiale. En effet, la mise en place d'un traitement antibiotique sans traitement de la cause à l'origine des fausses déglutitions est vouée à l'échec.
En fonction des études, les recherches d'agents infectieux ont été réalisées par un lavage trans-trachéal, un lavage endo-trachéal ou un lavage broncho-alvéolaire avec des résultats variables. Le LBA est l'examen complémentaire de choix, à condition que l'état clinique de l'animal le permette.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Traitement antibiotique*

Chez les chiens et chats suspects de bronchopneumonies par aspiration, une infection bactérienne n'est pas toujours présente. Les bactéries inhalées peuvent cependant provoquer une infection secondaire à l'inflammation chimique, justifiant la mise en place des antibiotiques.
Dans les différentes études, les antibiotiques les plus fréquemment prescrits en première intention sont les bêta-lactamines ou les céphalosporines, seules ou en combinaison avec des fluoroquinolones (antibiotiques d'importance critique*, AMEG B**). Aucune étude ne met en évidence une différence de pronostic en fonction des traitements antibiotiques utilisés.

***antibiotique d'importance critique :** réglementation spécifique et contraignante https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629
****Catégorisation AMEG :** https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf

LES EXPERTS ISCAID PROPOSENT CES RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENT :

- si l'animal est affecté de façon aigüe, avec des signes radiographiques, sans signes cliniques associés : une antibiothérapie n'est pas nécessaire. Le suivi clinique est important pour adapter le traitement au besoin ;
- si l'animal est affecté de façon aigüe, avec des signes radiographiques, et des signes cliniques modérés : utilisation d'antibiotiques bêta-lactamines (amoxicilline (AMEG D) 22 mg/kg PO q 12h, ampicilline-sulbactam (AMEG C) 20 mg/kg IV, IM q6-8h (spécialité humaine, recours à la cascade) ou de céphalosporines de 1ère génération (AMEG C) (ex : céfalexine 25 mg/kg PO q12h), orales ou parentérales. Si un mégaœsophage ou tout autre dysmotilité œsophagienne est suspectée, ou encore, si l'animal est hospitalisé, une administration parentérale est à privilégier afin d'assurer une bonne biodisponibilité ;
- Pour les animaux présentant des signes cliniques ou biologiques évoquant un *sepsis* : les experts ISCAID recommandent l'administration d'un antibiotique efficace contre les Gram + et les anaérobies (ex : ampicilline-sulbactam (AMEG C) 20 mg/kg IV, IM q6-8h ; ampicilline (AMEG D) 22-30 mg/kg IV q8h), clindamycine (AMEG C) 10 mg/kg q12h et d'une fluoroquinolone* (ex : marbofloxacine, AMEG B, 2,7-5,5 mg/kg IV q24h) pour l'action sur les Gram-, jusqu'à la réception des résultats de l'antibiogramme. En France, l'utilisation des fluoroquinolones* impose, entre autres obligations, la réalisation d'un antibiogramme, sous réserve que l'état général de l'animal permette le prélèvement de l'échantillon (Art. R.5141-117-2 du décret n° 2016-317 du 16 mars 2016). Le choix de l'antibiothérapie avant antibiogramme repose sur l'agent infectieux suspecté et les éventuels antibiotiques prescrits avant cet épisode.

Céline Pouzot-Nevoret (GEUR)

La durée du traitement idéale n'est pas connue. Les experts ISCAID recommandent des traitements plus courts que les 4 à 6 semaines habituellement prescrites en médecine vétérinaire. Ils recommandent la réévaluation de l'animal 10 - 14 jours après le début du traitement et de justifier l'arrêt ou la continuité du traitement à partir d'éléments cliniques, biologiques et radiographiques.
L'utilisation de biomarqueurs peut être intéressante pour aider au suivi du traitement. Une étude utilisant la normalisation de la CRP (protéine C réactive) et la SAA (*Serum Amyloid A Protein*) comme marqueurs de guérison a montré des durées de traitements significativement plus courtes sans augmentation des rechutes.

> *Mesures alternatives et complémentaires*

- **Agir au moment de l'épisode d'aspiration**
  Au moment de l'épisode d'aspiration, les liquides présents dans l'oropharynx doivent immédiatement être aspirés. L'animal doit être placé en décubitus sternal, la tête orientée vers le bas selon les auteurs.

- **Support de la fonction respiratoire**
  En cas de détresse respiratoire, une prise en charge systématisée doit être instaurée en associant une oxygénothérapie (sonde nasale, cage à O2) et une sédation (butorphanol 0,2 à 0,4 mg/kg IV ou IM (dose pour l'espèce canine)) dès l'admission. L'oxygénothérapie à haut débit est intéressante pour les cas les plus graves. Cette technique permet l'administration d'oxygène chauffé et humidifié, et l'obtention de fractions inspirées en oxygène pouvant aller jusqu'à 100% (7). Les examens complémentaires (analyses sanguines, radiographie thoracique) ne sont réalisés qu'après stabilisation de l'animal. L'échographie thoracique peut être intéressante sur un animal instable, et permet de mettre en évidence des lésions alvéolaires représentées par des lignes-B ou des bronchogrammes aériques, principalement localisés dans les lobes ventraux.

- **Aérosolthérapie**
  L'aérosolthérapie consiste en l'administration locale de particules fines permettant une meilleure pénétration pulmonaire tout en minimisant les effets secondaires systémiques du traitement. Cette technique se répand en médecine vétérinaire.
  Les nébulisations de soluté physiologique stérile sont indiquées pour fluidifier les sécrétions et favoriser leur élimination. Le chlorure de sodium hypertonique a une action mucolytique et anti-inflammatoire qui permet d'améliorer la clairance muco-ciliaire. Il est donc intéressant en nébulisation, en alternance avec le soluté physiologique. Selon la viscosité des sécrétions, des séances de 10 minutes 2 à 4 fois par jour peuvent être indiquées. De courtes promenades après les séances de nébulisation sont recommandées pour favoriser le décrochage des sécrétions.

  L'administration d'antibiotiques par aérosol est déconseillée par les experts ISCAID en l'absence d'études contrôlées sur leur sécurité et leur efficacité. Bien que des études chez l'Homme, principalement réalisées sur les aminoglycosides, montrent que les aérosols permettent une plus grande concentration d'antibiotique dans les poumons, sans les effets secondaires associés, des études chez le chien sont cependant nécessaires pour recommander l'utilisation de gentamicine dans le cadre de BPA.

- **Kinésithérapie respiratoire**
  Des séances de kinésithérapie respiratoire après chaque nébulisation permettent d'optimiser l'élimination du mucus. Une étude chez le chien a décrit une technique de kinésithérapie respiratoire associant des expirations lentes prolongées et de la toux provoquée. L'avantage de cette technique est qu'elle ne nécessite pas la coopération du patient, qu'elle est bien tolérée et facilement adaptable à la morphologie de l'animal. Elle permet également une amélioration plus rapide des paramètres d'oxygénation des chiens présentant une bronchopneumonie par fausse déglutition par rapport à un groupe de chiens recevant le même traitement à l'exception de la kinésithérapie respiratoire.

Céline Pouzot-Nevoret (GEUR)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. CANONNE AM ET COLL. Clinical response to 2 protocols of aerosolized gentamicin in 46 dogs with Bordetella bronchiseptica infection (2012-2018). J Vet Intern Med. 2020;34:2078–85.

2. COOK S ET COLL. Successful management of aspiration pneumopathy without antimicrobial agents: 14 dogs (2014-2021). J Small Anim Pract. 2021 Dec;62(12):1108-1113.

3. DARCY HP ET COLL. Retrospective analysis of incidence, clinical features, potential risk factors, and prognostic indicators for aspiration pneumonia in three brachycephalic dog breeds. J Am Vet Med Assoc. 2018 ; 253: 869-76.

4. KOGAN DA ET COLL. Etiology and clinical outcome in dogs with aspiration pneumonia: 88 cases (2004–2006). J Am Vet Med Assoc. 2008; 233: 1748-55.

5. LAPPIN MR ET COLL. Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. J Vet Intern Med. 2017; 3 : 279-94.

6. OVBEY DH ET COLL. Prevalence and risk factors for canine post-anesthetic aspiration pneumonia (1999-2009): a multicenter study. Vet Anaesth Analg 2014; 41: 127-36.

7. POUZOT-NEVORET C ET COLL. Benefits of new chest physiotherapy techniques in dogs with respiratory failure hospitalized in an intensive care unit. J Vet Emerg Crit Care; 2018: 28:213-20.

8. POUZOT-NEVORET C ET COLL. Prospective pilot study for evaluation of high-flow oxygen therapy in dyspnoeic dogs: the HOT-DOG study. J Small Anim Pract. 2019; 60: 656-62.

9. POUZOT-NEVORET C ET COLL. Effectiveness of chest physiotherapy using passive slow expiratory techniques in dogs with airway fluid accumulation: A randomized controlled trial. J Vet Intern Med. 2021; 35(3):1525-1535.

10. FERNANDES RODRIGUES N, GIRAUD L, BOLEN G, ET COLL. Antimicrobial discontinuation in dogs with acute aspiration pneumonia based on clinical improvement and normalization of C-reactive protein concentration. J Vet Intern Med. 2022;1-7. doi:10.1111/jvim.16405

11. TART KM ET COLL. Potential risks, prognostic indicators, and diagnostic and treatment modalities affecting survival in dogs with presumptive aspiration pneumonia: 125 cases (2005-2008). J Vet Emerg Crit Care.2010; 20:319-29.

12. VIITANEN SJ ET COLL. The Utility of Acute-Phase Proteins in the Assessment of Treatment Response in Dogs With Bacterial Pneumonia. J Vet Intern Med. 2017;31:124–33.

13. WARD JL ET COLL. Distribution of alveolar-interstitial syndrome in dogs and cats with respiratory distress as assessed by lung ultrasound versus thoracic radiographs. J Vet Emerg Crit Care. 2018; 25: 415-28.

RETOUR AU SOMMAIRE

Maxime Cambournac (GEUR)

LES BRÛLURES

OBJECTIFS

Décrire les différents types de brûlures et proposer une utilisation raisonnée de l'antibiothérapie.

GÉNÉRALITÉS

Les brûlures thermiques sont peu fréquentes en médecine vétérinaire. Les sources de brûlures habituelles chez les petits animaux sont principalement d'origine iatrogène : tapis ou coussins chauffants électriques, lampes chauffantes, radiothérapie, bistouri chirurgical. Elles sont parfois accidentelles : exposition au feu, eau bouillante, cuisinières, radiateurs, moteur ou échappement de véhicules. Dans la majorité des cas les brûlures nécessitent des soins lourds, complexes et onéreux.

Les lésions sont évaluées selon le degré de brûlure et le pourcentage de la surface corporelle concernée. Ainsi, les brûlures sont classées par ordre de gravité selon la profondeur des tissus affectés : superficielles, profondes ou totales.

Brûlures superficielles

Premier degré : les lésions sont superficielles et se limitent à la couche la plus externe de l'épiderme.

- Expression clinique : peau rougie, sèche et douloureuse au toucher.

Deuxième degré : l'épiderme est affecté ainsi qu'une partie variable du derme. Une thrombose des vaisseaux sanguins, associée à une exsudation plasmatique, est présente en cas d'atteinte isolée de la partie superficielle du derme. Les follicules pileux sont épargnés.

- Expression clinique : douleur importante, phlyctènes, peau sous-jacente rouge et chaude, hémorragie à la scarification, guérison spontanée attendue en 15 jours.

Brûlures profondes

Deuxième degré profond ou intermédiaire : la membrane basale est détruite. Lors de brûlures partielles plus profondes, les follicules pileux sont généralement détruits.

- Expression clinique : peau blanchâtre ou rouge vineux, douleur modérée, peu hémorragique à la scarification ; le poil résiste à la traction. La guérison est possible en trois semaines sauf lors de surinfection.

Brûlures totales

Troisième degré : lésions de pleine épaisseur qui ont détruit l'épiderme et tout le derme. La peau est carbonisée et manque de sensibilité. Il n'y a pas d'épidermisation spontanée. Les greffes sont systématiques.

- Expression clinique : non douloureux, le poil ne résiste pas à la traction ou tombe spontanément ; aspect cartonné.

Quatrième degré : lésions affectant en plus les tissus profonds tels que les muscles, les tendons et les os.

- Expression clinique : aspect brunâtre, vaisseaux superficiels thrombosés. Les poils ont disparu.

Lorsqu'elle est brûlée, la peau et les tissus sous-jacents retiennent la chaleur dont la rémanence participe à l'aggravation ou à l'extension des lésions. Ainsi, même si une évaluation initiale précise est indispensable, il est impératif de réévaluer dans un second temps les lésions pour déterminer précisément leur importance. En effet, en raison du degré de brûlure résultant de l'évènement initial et des lésions secondaires consécutives à la rémanence thermique ou à l'ischémie des vaisseaux thrombosés, l'évolution complète peut prendre parfois plusieurs jours. Une escarre se forme en 7 à 10 jours. La peau apparaît noire, rigide, épaisse avec une croûte qui se sépare des tissus profonds. Dans la majorité des cas, des exsudats purulents s'accumulent sous l'escarre, en particulier s'il s'agit d'une brûlure profonde ou étendue. En l'absence de soins locaux, le risque d'infection locale ou systémique est majeur.

Maxime Cambournac (GEUR)

Lors de brûlures touchant plus de 20 % de la surface corporelle totale (SCT) le risque de déséquilibres hydro-électrolytique et/ou métabolique graves est important. Lorsque la SCT atteinte est supérieure à 50 %, le pronostic est extrêmement sombre, et la question d'une procédure de fin de vie doit être considérée.

GESTION IMMÉDIATE DES PLAIES DE BRÛLURES

Un examen clinique général et des examens complémentaires appropriés sont d'abord mis en œuvre.

En cas d'exposition à un incendie, il conviendra de tenir compte de la possibilité de lésions des voies respiratoires et du parenchyme pulmonaire (brûlures, intoxication par les fumées), ainsi que de la possibilité d'intoxication par les gaz toxiques. La prise en charge spécifique de ces affections sort du cadre de cette fiche.

Les plaies cutanées ouvertes peuvent être à l'origine de pertes significatives d'électrolytes, de protéines et de fluides. Une fois le statut hydro-électrolytique et cardiovasculaire stabilisé et la douleur prise en charge, si le pronostic l'y autorise (moins de 20% de SCT atteinte), une attention particulière doit être portée aux plaies : une tonte large est indispensable pour évaluer précisément l'étendue des lésions mais aussi faciliter les soins à venir.

Tout comme la prise en charge d'une plaie classique (*cf.* fiche dédiée), après le lavage et le débridement, les agents topiques et les pansements sont la première ligne de soins des brûlures. A ce jour, en médecine humaine, la crème à la sulfadiazine argentique (spécialité humaine, recours à la cascade) ou le miel sont les topiques recommandés. (Dissemond et al., 2017). La crème à l'*aloe vera* possèderait des effets anti-thromboxanes empêchant la vasoconstriction et les évènements thromboemboliques du système vasculaire dermique. Les auteurs recommandent l'usage de la sulfadiazine quelle que soit la phase d'évolution de la plaie de brûlure. En effet, elle possède un large spectre d'activité bactéricide contre les bactéries Gram-positives, les bactéries Gram-négatives et les *Candida spp.* La crème doit être appliquée directement sur la plaie sous la couche de contact d'un pansement en utilisant des gants. Les pansements en argent nanocristallin qui permettent une libération lente et soutenue de l'argent représentent une alternative, mais cette option est significativement plus coûteuse. Enfin, le miel peut également être utilisé dans le traitement des brûlures lors du débridement. Il aide à contrôler les infections secondaires.

UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES DANS LES BRÛLURES

Les infections sont l'une des plus grandes menaces qui pèsent sur les grands brûlés, avec, en priorité, les infections nosocomiales. Ainsi, avant de recourir à une antibiothérapie, il est impératif de mettre en œuvre des procédures d'hygiène strictes, de nettoyer et de parer soigneusement les plaies, en prenant soin d'enlever les tissus nécrotiques et les exsudats purulents aussi agressivement que possible par un débridement chirurgical. D'une façon générale, les dernières données semblent démontrer que les antibiotiques systémiques ne sont pas indiqués en traitement initial sauf en cas de choc septique, d'immunodépression ou d'atteinte respiratoire grave.

Afin de guider l'antibiothérapie, il est impératif de connaitre les principales bactéries impliquées lors de surinfection cutanée.

Les staphylococques *pseudintermedius* résistants à la méticilline, les staphylocoques coagulase négative, les entérocoques et les entérocoques résistant à la vancomycine sont les principales bactéries Gram +. *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens, Enterobacter spp., Proteus spp., Acinetobacter spp, Bacteroides spp*. sont les principales bactéries Gram -. Enfin, dans de rares cas, il est rapporté des surinfections fongiques *(Candida, Aspergillus, Fusarium).* Aussi, il semble difficile de recommander une antibiothérapie, tant elle dépend du profil nosocomial, de l'état clinique du patient ou encore de considérations pharmacodynamiques. **Si l'état clinique est suffisamment grave, et malgré une prise en charge topique adaptée, la prescription d'un antibiotique systémique à large spectre pourra être considérée. La prise en charge des infections systémiques et du choc septique est détaillée dans la fiche dédiée.**

Maxime Cambournac (GEUR)

À RETENIR

Traitement topique systématique de la plaie de brûlure par la crème à la sulfadiazine argentée ou le miel. Antibiothérapie systémique réservée aux cas de *sepsis*, choc septique, immunodépression, ou atteinte respiratoire grave.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. DISSEMOND, J., BÖTTRICH, J. G., BRAUNWARTH, H., HILT, J., WILKEN, P., &MÜNTER, K. (2017). Evidence for silver in wound care – meta-analysis of clinical studies from 2000–2015. JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 15(5), 524–535. Retrieved from https://doi.org/10.1111/ddg.13233

2. HOSGOOD G. Open wounds, In Small animal Veterinary surgery, 2018, Volume 2, Chapter 76, 1410-1421 pp.

3. MEYERS B, SCHOEMAN JP, GODDARD A, ET AL. The bacteriology and antimicrobial susceptibility of infected and non-infected dog bite wounds: fifty cases. Vet Micryobiology 2008;127(3–4):360–8.

4. MOSCATI RM, MAYROSE J, REARDON RF, ET AL.: A multicenter comparison of tap water versus sterile saline for wound irrigation. Acad Emerg Med. 14:404 2007

5. NORMAN, G., CHRISTIE, J., LIU, Z., WESTBY, M. J., JEFFERIES, J. M., HUDSON, T., ... DUMVILLE, J. C. (2017). Antiseptics for burns. Cochrane Database of Systematic Reviews, 7(7), CD011821. Retrieved from https://doi.org/10.1002/14651858.cd011821.pub2

6. SMALL ANIMAL CRITICAL CARE MEDICINE. (2009), 923–954. https://doi.org/10.1016/b978-1-4160-2591-7.10228-0

7. WHALEY S: Tap water or normal saline for cleansing traumatic wounds? Br J Community Nurs. 9:471 2004

RETOUR AU SOMMAIRE

Camille Bismuth (GEC)

PLAIES COMPLEXES

RÉSULTAT ATTENDU

Obtenir une cicatrisation des plaies complexes par une prise en charge médico-chirurgicale appropriée, tout en évitant le recours systématique à l'antibiothérapie.

GÉNÉRALITÉS

Une plaie est dite complexe lorsqu'elle nécessite des soins avancés et un geste chirurgical. L'objectif est de favoriser la cicatrisation en empêchant le développement d'une infection. Cette dernière est l'aboutissement de différents stades, atteints au fur à mesure de la multiplication des bactéries : contamination, colonisation et infection de la plaie.

La contamination peut entrainer la colonisation de la plaie dans laquelle les micro-organismes de surface se développent. La colonisation peut entrainer l'infection de la plaie lorsque les bactéries continuent de s'y multiplier.

Il a longtemps été considéré qu'il fallait 10^5 unités faisant colonie (UFC) de bactéries dans une plaie pour entrainer une infection et que le délai nécessaire, après contamination, était généralement de 6 heures (1).

Cependant, bien d'autres facteurs restent à prendre en considération.

A ce jour, le moyen le plus pertinent de quantifier le risque d'infection d'une plaie est de considérer le nombre et la virulence des bactéries, au regard des capacités immunitaires de l'hôte.

PRISE EN CHARGE IMMÉDIATE D'UNE PLAIE

La prise en charge immédiate des plaies vise à réduire la charge microbienne et à prévenir toute nouvelle contamination. Elle se fait par étapes et se doit d'être particulièrement rigoureuse.

> Tonte

Lors de la tonte, la plaie doit être protégée, soit par fermeture temporaire avec agrafes soit en recouvrant la plaie de gel stérile.

> Lavage

Lors d'une plaie récente, la charge microbienne peut être très importante. Le lavage permet d'en retirer les contaminants macroscopiques. Seul le volume de liquide projeté a de l'importance, qu'il soit physiologique ou additionné d'antiseptique. En médecine humaine, il a été montré qu'il était possible d'utiliser de l'eau du robinet sans avoir de répercussion sur le degré d'infection des plaies (5,6). Lors de plaies hautement contaminées, on peut ainsi irriguer abondamment avec de l'eau du robinet.

Une pression de 8 *pounds per square inch* (8 psi = 0,55 bar) a longtemps été recommandée pour irriguer les plaies en utilisant à cet effet une seringue de 35 ml et une aiguille de 18-19 *gauge*. La pression obtenue avec ce montage est cependant inconstante et parfois trop forte. On peut alors utiliser une aiguille de 16 à 20 *gauge*, adaptée sur une poche à perfusion d'un litre, et appliquer une pression de 300 mm Hg sur cette poche, difficile cependant à mesurer...

A ce jour, la pression optimale à utiliser reste inconnue et il est important de trouver un équilibre judicieux entre l'évacuation des contaminants et l'induction de lésions tissulaires.

Dans le cas des plaies perforantes, le rinçage pré-opératoire de la plaie par une petite ouverture n'est pas recommandé. Le lavage peut cependant être réalisé lors de l'exploration chirurgicale de la plaie.

> Exploration chirurgicale

La plaie est débridée aseptiquement. Soit elle peut être refermée par première intention sur drain (plaie peu profonde et rapidement prise en charge) soit elle ne peut être refermée (plaie extensive ou fortement contaminée) et elle est alors traitée en vue d'une cicatrisation secondaire ou tertiaire.

Camille Bismuth (GEC)

Les plaies ne pouvant pas être converties (plaies extensives ou fortement contaminées), en fonction de leur type ou de leur stade de cicatrisation, doivent être traitées à l'aide de pansements (3) (Tableau).

> Les pansements

Après avoir nettoyé la plaie, il faut la protéger par un pansement propre et sec afin de prévenir toute nouvelle contamination et diminuer les saignements. L'immobilisation de la région intéressant la plaie présente, lorsqu'elle est possible, un effet antalgique.

La norme actuelle de traitement des plaies ouvertes consiste à favoriser un environnement humide pour faciliter le débridement (débridement autolytique), la formation de tissu de granulation et l'épithélialisation. L'application de pansements hydrophiles permet la cicatrisation humide des plaies.

La capacité d'absorption varie selon les pansements, dont le choix dépend en partie de l'importance de l'exsudat. Les plaies sèches ou peu exsudatives peuvent bénéficier d'une humidité exogène sous la forme d'un pansement hydrogel à base d'eau. Le gel peut être appliqué sur la plaie et recouvert par un pansement semi-occlusif ou être déjà imprégné dans un pansement semi-occlusif. Le gel apporte une humidité exogène à la surface de la plaie, et son action hydrophile retient l'humidité sous la forme d'un film mince.

Les plaies discrètement à modérément exsudatives peuvent faire l'objet de l'application d'une plaque hydrocolloïde ou d'un pansement en mousse de polyuréthane. Ces pansements, bien que secs au contact, sont des agents hydrophiles extrêmement efficaces qui imbibent rapidement l'exsudat pour former une couche gélatineuse à la surface de la plaie. Les pansements hydrocolloïdes sont appliqués sur les plaies et, si nécessaire, maintenus en place par un pansement semi-occlusif.

Les plaies fortement exsudatives sont traitées par des pansements colloïdaux contenant de l'alginate de calcium. L'alginate est un agent hydrophile très efficace, dérivé d'algues marines. Il est maintenu en place par un pansement semi-occlusif. Les pansements à l'alginate favoriseraient la formation de tissus de granulation. Il existe également des pansements d'alginate imprégnés d'argent, un puissant agent antimicrobien à large spectre. Les pansements salins hypertoniques peuvent, quant à eux, être utilisés sur les plaies infectées fortement exsudatives.

En conclusion, la prise en charge d'une plaie complexe doit être rapide, locale et drastique afin de limiter les risques d'infection.

Camille Bismuth (GEC)

Tableau : Principaux pansements utilisés pour la prise en charge des plaies avec leurs indications majeures et leurs présentations (Hosgood 2018).

TYPES DE PANSEMENT	STADE DE LA CICATRISATION	INDICATIONS	PRODUITS
Adhérent	Aucun	**Non indiqué dans la gestion des plaies**	Compresses sèches *(dry-to-dry)* ou humides *(wet-to-dry)*
Agent hyperosmotiques			
Pansement NaCl hypertonique	Inflammatoire, stade réparation précoce, **plaie infectée**	NaCl 20% : l'hypertonicité est antibactérienne et facilite le débridement autolytique	Curasalt (Kendall wound care)
Miel	Inflammatoire, stade de réparation précoce, **plaie infectée**	Antibactérien par un contenu en peroxyde d'hydrogène, un état hyperosmotique, un pH faible et un contenu en inhibin ; favorise le débridement autolytique, diminue l'inflammation et l'œdème ; favorise le tissu de granulation et l'épithélialisation	MediHoney (Derma sciences)
Sucre	Inflammatoire, stade de réparation précoce, **plaie infectée**	Effet hyperosmotique ; source potentielle de nutriment pour la plaie	Préparation « maison »
Débridement			
Asticots	Inflammatoire, stade de réparation précoce, débridement	Sécrétion d'enzymes digestives pour dissoudre les tissus nécrotiques ; potentiellement utiles dans les cas d'impossibilité de débridement chirurgical	Asticots médicinaux (*Lucilia sericata*)
Antibiotiques			
Pommade antibiotique	Inflammatoire et infectée	Diminution de la charge bactérienne	Triple antibiotique : bacitracine zinc, néomycine sulfate, et polymyxine B sulfate
Argent	Inflammatoire, stade de réparation précoce, plaie infectée	Plaies infectées	Nanoparticules, effet retard (Acticoat avec nanoparticules, Silcryst), pansement imprégné de particules d'ions argent (Aquacel), certains sont combinés avec des pansements alginate (Silvercel)

Camille Bismuth (GEC)

TYPES DE PANSEMENT	STADE DE LA CICATRISATION	INDICATIONS	PRODUITS
Pansements hydrophiles			
Hydrogel	Inflammatoire, stade de réparation	Plaies avec une exsudation minimale à absente, particulièrement les plaies superficielles (abrasions) ; garde la surface de la plaie humide et stimule l'épithélialisation	Pansements hydrogels (Curafil Hydrogel) ; gels amorphes (Curafil gel)
Hydrocolloide	Inflammatoire, stade de réparation	Plaies à exsudation modérée ou abondante ; absorbe les exsudats et garde la surface de la plaie humide, favorise le débridement automatique, stimule la formation de tissu de granulation	Pansements hydrocolloides (Ultec Hydrocolloid) ; mousse polyuréthane (Hydrosorb)
Alginate	Inflammatoire, stade de réparation	Plaies à exsudation modérée ou abondante ; absorbe les exsudats et garde la surface de la plaie humide, favorise le débridement automatique, stimule la formation de tissu de granulation	Pansements à l'alginate de calcium (Curasorb)
Autres			
Non adhérents, semi-occlusifs	Maturation	Plaies dont la surface est intacte ; la couche non adhérente protège l'épiderme fragilisé ; non indiqués pour les plaies ouvertes car ce sont des pansements non hydrophiles et asséchants	Pansements imprégnés de Petrolatum (émulsion huileuse) (Curity) ; pansements à base de téflon (Telfa) ; film transparent polyuréthane (Polyskin II)

ANTIBIOTHÉRAPIE

> *Situation actuelle*

Le recours systématique et rassurant à l'antibiothérapie, quelle que soit la nature de la plaie, est une erreur trop souvent commise.

La majorité des cultures de plaies complexes sont positives à *Pasteurella multocida* ou *Staphylococcus intermedius*, bactéries généralement sensibles aux céphalosporines de première génération ou à l'association amoxicilline-acide clavulanique.

Cependant, il a été rapporté que lors de morsures, en dépit de cultures bactériennes positives dans 84% des cas, seules 17-20% donnaient lieu à une infection (4).

> *Le recours aux antibiotiques doit-il être généralisé ?*

L'antibiothérapie n'est pas nécessaire sous réserve d'une prise en charge initiale rigoureuse, peu de temps après le traumatisme (moins de 6 heures, débridement chirurgical rapide). De même, une antibiothérapie est inutile lors d'une prise en charge par fermeture par seconde intention, associée à l'utilisation de pansements bioactifs à propriétés antibactériennes (pansements à base d'argent ou hyperosmotiques, tel le miel).

Les antibiotiques restent cependant préconisés dans le cas de plaies profondes, dont l'exploration est complexe (plaies perforantes) ainsi que lors de plaies extensives à forte contamination bactérienne (lacérations ou morsures profondes). Une antibiothérapie probabiliste peut être prescrite en attendant les résultats d'une culture bactérienne. Il est recommandé de procéder au prélèvement en fin de lavage et de débridement de la plaie afin d'obtenir une culture plus représentative de l'infection. Une culture positive sur un examen bactériologique des tissus **sous-cutanés** est synonyme d'infection. Si l'échantillon a été prélevé à la surface de la plaie, on parle plutôt de contamination.

Camille Bismuth (GEC)

L'antibiothérapie probabiliste céfalexine (AMEG* C) ou encore amoxicilline-acide clavulanique (AMEG* C) est donc possible dans certains cas mais elle ne doit être prescrite qu'en cas d'infection avérée. L'antibiotique doit cependant avoir un spectre le plus étroit possible et il est recommandé de se baser sur les conclusions d'un antibiogramme.

Des pommades antibiotiques possédant un large spectre peuvent être utilisées dans certains cas (lit de greffe de peau en particulier) (*cf.* tableau).

***Catégorisation AMEG :** https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. DEVRIENDT N, DE ROOSTERH : Initial management of traumatic wounds. The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice, 04 Aug 2017, 47(6):1123-1134.

2. DISSEMOND, J., BÖTTRICH, J. G., BRAUNWARTH, H., HILT, J., WILKEN, P., & MÜNTER, K. (2017). Evidence for silver in wound care – meta-analysis of clinical studies from 2000–2015. JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 15(5), 524–535. Retrieved from https://doi.org/10.1111/ddg.13233.

3. HOSGOOD G. Open wounds, In Small animal Veterinary surgery, 2018, Volume 2, Chapter 76,1410-1421pp.

4. MEYERS B, SCHOEMAN JP, GODDARD A, ET AL. The bacteriology and antimicrobial susceptibility of infected and non-infected dog bite wounds: fifty cases. Vet Microbiol 2008;127(3–4):360–8.

5. MOSCATI RM, MAYROSE J, REARDON RF, ET AL.: A multicenter comparison of tap water versus sterile saline for wound irrigation. AcadEmerg Med. 14:404 2007.

6. WHALEY S: Tap water or normal saline for cleansing traumatic wounds? Br J Community Nurs. 9:471 2004.

RETOUR AU SOMMAIRE

Justine Oriel (GEUR)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

ANTIBIOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DES PARVOVIROSES CANINES ET FÉLINES

RÉSULTAT ATTENDU

- Connaître les critères cliniques et biologiques justifiant l'utilisation d'antibiotiques lors de parvoviroses.
- Connaître les antibiotiques utilisables lors de parvoviroses.

SITUATION ACTUELLE

La parvovirose est une affection virale dont l'agent est responsable de la destruction des cellules à division rapide (1). Les principales cellules concernées sont les cellules épithéliales des villosités intestinales et les cellules de la lignée blanche expliquant la présence d'une gastro-entérite associée à une altération de la barrière intestinale et à une leucopénie (1,2).

Chez le chien, le parvovirus canin de type 2 est responsable d'une gastro-entérite aigüe très contagieuse, associée à un taux de morbidité et de mortalité élevé avec une survie relativement faible en absence de prise en charge appropriée. La parvovirose canine est surtout rencontrée chez les jeunes chiens (moins de 6 mois) et parfois chez les chiens adultes présentant une déficience immunitaire. La prévention passe essentiellement par la vaccination (1).

Chez le chat, les caractéristiques de l'affection sont similaires à celles de la parvovirose canine : très contagieuse, elle concerne principalement les jeunes animaux et les immunodéprimés. Là encore, la meilleure prévention reste la vaccination (3).

Dans les deux cas, les principaux signes cliniques de la parvovirose sont : un abattement, une anorexie, de la diarrhée et des vomissements plus ou moins hémorragiques, une déshydratation, une pâleur des muqueuses, un temps de recoloration capillaire augmenté, une hyperthermie ou une hypothermie et parfois une douleur à la palpation abdominale (1,3,4).

Parallèlement à l'affection, un parasitisme intestinal est souvent présent (2,5).

TRAITER OU NON AVEC DES ANTIBIOTIQUES

Une administration parentérale d'un antibiotique bactéricide à large spectre est uniquement recommandée lors de parvovirose grave, compte tenu du risque important de bactériémie associé à l'augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale et à la neutropénie (1,3,5). Ainsi, le traitement antibiotique doit être réservé aux animaux présentant des critères de gravité :

- signes d'atteinte de l'intestin grêle (selles liquides, borborygmes) avec sang dans les selles (sang rouge ou noir) ;
- leucopénie ou leucocytose avec virage à gauche, visualisation de granulocytes neutrophiles toxiques ;
- fièvre ;
- état de choc.

CONDUITE DU TRAITEMENT

Le traitement des parvoviroses est essentiellement symptomatique et consiste en une fluidothérapie adaptée, un traitement anti-émétique et un support nutritionnel (1,3,5).

> Traitement antibiotique

Les risques de translocation bactérienne sont importants lors de parvovirose et plusieurs espèces de bactéries sont rapportées lors de bactériémie. L'utilisation d'antibiotiques à large spectre est recommandée (5). Les pénicillines associées aux inhibiteurs des bêta-lactamases (amoxicilline-acide clavulanique (AMEG* C) ; ampicilline-sulbactam (AMEG C) : médicament humain (pas de spécialité vétérinaire : recours à la règle de la « cascade ») sont les antibiotiques de premier choix (5,6). Si une monothérapie parait insuffisante, les bêta-lactamines peuvent être associées au métronidazole (AMEG D, absence de spécialité vétérinaire injectable par

Justine Oriel (GEUR)

voie I.V : recours à la règle de la cascade) (5). En cas d'évolution défavorable malgré le traitement initial, les fluoroquinolones** (enrofloxacine**, marbofloxacine** : AMEG B) peuvent être utilisées en dernier recours (antibiotiques d'importance critique soumis à une réglementation spécifique, risques de lésions cartilagineuses chez les jeunes animaux) (5,6). L'usage des aminoglycosides n'est pas recommandé compte tenu de la coexistence d'une insuffisance rénale aiguë potentielle lors de parvovirose et de la néphrotoxicité de l'antibiotique (5).

*** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

****Antibiotiques d'importance critique :** *réglementation spécifique et contraignante https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

	MOLÉCULE	POSOLOGIE
TRAITEMENT INITIAL	Ampicilline/sulbactam (AMEG C)	20-40 mg/kg IV toutes les 6-8 heures
	Amoxicilline/acide clavulanique (AMEG C)	20-30 mg/kg IV, IM ou PO toutes les 6-8 heures
	Métronidazole (AMEG D) (avec ampicilline/sulbactam ou amoxicilline/acide clavulanique)	10-15 mg/kg IV ou PO toutes les 12 heures
TRAITEMENT EN CAS D'ÉVOLUTION DÉFAVORABLE MALGRÉ LE TRAITEMENT INITIAL	Enrofloxacine** (AMEG B)	2,5-10 mg/kg IV, IM ou PO toutes les 12 heures. Ne pas dépasser 2,5 mg/kg/12h chez le chat (effets rétinotoxiques)
	Marbofloxacine** (AMEG B)	2-4 mg/kg IV, SC ou PO toutes les 24 heures

Autres mesures alternatives et complémentaires :

- **réanimation médicale :** les déficits hydro-électrolytiques sont fréquents lors de parvovirose. En cas de signes de déshydratation ou de choc, une perfusion intraveineuse est mise en place pour corriger les différents déficits hydriques et les troubles électrolytiques identifiés (1,3,5). Lors de vomissements ou de diarrhée, l'injection d'un bolus de soluté de cristalloïdes isotoniques sur 30 min, correspondant au volume perdu, est indiqué. Une transfusion peut s'avérer nécessaire lors de pertes sanguines trop importantes ;
- **réalimentation :** elle doit être la plus précoce possible et la voie entérale est privilégiée, par sonde d'alimentation si le patient ne mange pas spontanément (7). La réalimentation entérale joue un rôle majeur sur l'amélioration clinique et semble renforcer la barrière intestinale permettant ainsi de réduire les risques de translocations bactériennes (6,7). Elle limite également l'aggravation de l'hypoalbuminémie, souvent secondaire aux pertes de protéines digestives ;
- **pansements digestifs et anti-émétiques ;**
- **analgésie ;**
- **vermifugation** (anthelminthiques).

Justine Oriel (GEUR)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. MYLONAKIS ME, KALLI I, RALLIS TS. Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention. Vet Med (Auckl). 2016;7:91-100

2. SULLIVAN LA. Parvoviral Enteritis: What's New ?. Adv Small Anim Med Surg. 2019;32(11):1-3

3. TRUYEN U, ADDIE D ET AL. Feline panleukopenia. ABCD guidelines on prevention and management. J Feline Med Surg. 2009 Jul;11(7):538-46

4. STUETZER B, HARTMANN K. Feline parvovirus infection and associated diseases. Vet J. 2014 Aug;201(2):150-5

5. MAZZAFERRO EM. UPDATE ON CANINE PARVOVIRAL ENTERITIS. Vet Clin North Am Small AnimPract. 2020 Nov;50(6):1307-1325

6. WELLS EJ ET SULLIVAN LA. Chapitre78 :Parvovirus Enteritis, In: Drobatz KJ, Hopper K, Rozanski E et Silverstein DC, eds, Textbook of Small Animal Emergency Medicine. Volume 1. John Wiley and Sons, Inc ; 2019 : 1126-1131

7. MOHR AJ, LEISEWITZ AL, JACOBSON LS, STEINER JM, RUAUX CG, WILLIAMS DA. Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability, intestinal protein loss, and outcome in dogs with severe parvoviral enteritis. J Vet Intern Med. 2003 Nov-Dec;17(6):791-8

RETOUR AU SOMMAIRE

Françoise Roux (GEUR),
Isabelle Goy-Thollot (GEUR)

PRESCRIPTION ET UTILISATION RAISONNÉES DES ANTIBIOTIQUES CHEZ LES ANIMAUX DE COMPAGNIE LORS D'INFECTIONS NOSOCOMIALES

RÉSULTAT ATTENDU

> *Objectif spécifique*

Insister sur la réalité des infections nosocomiales (IN) chez le chien et le chat. Déjà connues dans le cadre d'interventions chirurgicales, elles représentent un risque en devenir avec le développement des hospitalisations de patients critiques en soins intensifs.

Abréviations :
Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group : AMEG ;
infection nosocomiale : IN ;
infection du tractus urinaire : ITU ;
bactéries multi résistantes : BMR ;
intraveineux : IV ;
ventilation mécanique : VM ;
infection du site opératoire : ISO.

SITUATION ACTUELLE

> *Contexte*

Une IN est une infection qui se développe en milieu hospitalier et qui n'était ni présente, ni en phase d'incubation lors de l'admission. Plus précisément, est considérée comme nosocomiale, une infection qui se manifeste plus de 48h après l'admission en hospitalisation ou soins intensifs ou moins de trois jours après la sortie du patient (moins de 30 jours pour une intervention chirurgicale).
Il existe quatre grands groupes d'infections nosocomiales courantes en médecine vétérinaire : les infections du tractus urinaire (ITU), les infections du site opératoire (ISO), les infections des cathéters et les pneumonies.

> *Pathogènes en cause et résistances connues*

Les agents pathogènes proviennent généralement de l'environnement du patient. Il peut s'agir de bactéries Gram+ ou Gram-. En général, ces agents pathogènes présents en milieu hospitalier sont résistants à au moins une famille d'antibiotiques. Seule, l'épidémiosurveillance permet de connaître le type de bactéries fréquemment rencontrées pour un type d'infection nosocomiale dans un hôpital donné.

Les IN du tractus urinaires (ITU) sont les infections acquises à l'hôpital les plus fréquentes. Elles sont le plus souvent associées au cathétérisme urinaire à demeure. Le biofilm à la surface du cathéter favorise la colonisation bactérienne. **L'antibiothérapie ne doit pas être utilisée en présence du cathéter** car elle augmente l'émergence d'une résistance. Les bactéries rencontrées sont souvent Gram- (entérobactéries : *Escherichia coli, Klebsiella spp., Proteus, Enterobacter*) issues de la contamination fécale. Il n'est pas rare de trouver des Gram+ *(Streptococcus, Staphylococcus spp.* et entérocoques). *Pasteurella spp., Pseudomonas aeruginosa* et des actinobactéries ont également été identifiées.

Les IN du site opératoire sont probablement les mieux étudiées en médecine vétérinaire. Une durée d'intervention chirurgicale supérieure à deux heures augmente significativement le risque infectieux. L'antibioprophylaxie, lorsqu'elle est indiquée (*cf.* fiches dédiées sur l'antibioprophylaxie en chirurgie générale et chirurgie ostéo-articulaire), doit être entreprise une heure avant la chirurgie et ne doit pas être poursuivie plus de 24 heures si la plaie n'a pas été contaminée en période peropératoire (*cf.* fiche « infection du site opératoire et utilisation raisonnée des antibiotiques en chirurgie générale »). Les bactéries rencontrées sont le plus souvent Gram+, issues de la contamination par la peau mais les infections à Gram– sont également rencontrées, notamment lors de péritonite après chirurgie digestive. Les *Staphylococcus aureus et pseudintermedius* multi-résistants commencent à émerger en médecine vétérinaire.

Françoise Roux (GEUR),
Isabelle Goy-Thollot (GEUR)

Les IN liées aux cathéters
La durée de cathétérisme fait augmenter sensiblement le risque de développer une IN.

- **Les IN liées aux cathéters intraveineux (IV) périphériques** sont les plus fréquentes. La contamination a principalement lieu au moment de la pose du cathéter. Le plus souvent, il s'agit d'une colonisation localisée par des bactéries Gram + cutanées, plus que d'une invasion par des bactéries systémiques. Le simple retrait du cathéter doit suffire à éradiquer l'infection des cathéters périphériques.
- **Les IN liées aux cathéters IV centraux** sont à l'origine de septicémies souvent fatales. Il s'agit le plus souvent de bactéries Gram- *(Escherichia coli, Enterobacter spp., Klebsiella spp, Proteus spp.)*. Des bacilles Gram+ comme des staphylocoques coagulase + ont aussi été isolés. Il s'agit souvent de bactéries multi-résistantes, notamment aux bêta-lactamines.

Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (VM) ne sont pas les plus fréquentes mais elles sont souvent à l'origine d'une mortalité importante. Les facteurs de risque les plus élevés sont, comme en médecine humaine, l'intubation trachéale, la ventilation mécanique et l'utilisation de sondes naso-gastriques. Les bactéries sont aussi bien Gram+ que Gram– *(Staphylococcus, Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter, Serratia)*.

En médecine humaine, on distingue classiquement deux populations bactériennes en fonction du délai de survenue de l'IN :

- **Les pneumonies précoces acquises après moins de cinq jours de VM :** les germes cibles sont *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline et plus rarement Enterobacter ;
- Les infections acquises après cinq jours de VM : les germes cibles sont souvent des bactéries multi-résistantes *(Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter spp., et Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline).

> *Pratiques actuelles de traitement*

La prise en compte des maladies nosocomiales est relativement récente en médecine vétérinaire. Ainsi, il existe peu de protocoles en vigueur. L'antibioprophylaxie est pratiquée, dans certaines situations précises, dans le cadre d'interventions chirurgicales (voir fiches dédiées). En revanche, elle ne présente pas d'intérêt (et est, par conséquent, interdite conformément au règlement européen 2019/6 « médicament vétérinaire » du 11 décembre 2018 (JOUE 7/1/19)) dans le cadre de la pose des cathéters IV, des sondes urinaires et de la ventilation mécanique. En effet, elle ne prévient pas l'apparition des IN et augmente les risques d'antibiorésistance. Dans ces cas, les mesures préventives hygiéniques sont fondamentales.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

> *Rechercher et identifier le(s) agent(s) bactérien(s)*

En matière d'infection nosocomiale, il est impératif d'identifier le germe en cause car celui-ci peut être très variable en fonction du terrain du patient et des souches présentes dans un hôpital donné. Il est toujours intéressant de réaliser un examen direct et une coloration de Gram au chevet du patient pour obtenir une première orientation diagnostique et choisir l'antibiothérapie initiale.

ITU : la recherche de l'agent pathogène s'effectue sur une culture urinaire à l'aide d'un prélèvement aseptique des urines par cystocentèse.

ISO : il convient de réaliser un écouvillonnage stérile de la plaie infectée. Lors de péritonite septique suite à une chirurgie digestive, il faut mettre en culture du liquide d'épanchement (*cf.* fiche « Infection du site opératoire et utilisation raisonnée des antibiotiques en chirurgie générale »).

IN liée aux cathéters IV : la preuve ultime d'une septicémie liée à une IN des cathéters est démontrée lorsqu'une hémoculture est positive avec le même germe que celui révélé par la culture de l'extrémité du cathéter. En pratique, une culture du cathéter et/ou une hémoculture positive en présence de signes de sepsis est une preuve suffisante.

Pneumonies acquises sous VM : il est impératif, si l'état du patient le permet, d'effectuer un lavage broncho-alvéolaire afin de recueillir et de mettre en culture des secrétions de l'appareil respiratoire profond.

Françoise Roux (GEUR),
Isabelle Goy-Thollot (GEUR)

CONDUITE DU TRAITEMENT

> Traitement antibiotique

Une antibiothérapie probabiliste est généralement entreprise dès la mise en évidence de l'infection. Cette pratique est plus simple avec les **infections communautaires** dont on connaît mieux l'épidémiologie. **En matière d'IN,** il faut toujours procéder à un **prélèvement pour identification du germe en cause et réalisation d'un antibiogramme avant d'initier une antibiothérapie,** laquelle sera peut-être modifiée en fonction du résultat du test de sensibilité.

Faut-il d'emblée utiliser une association d'antibiotiques ?

Les arguments pour une association reposent sur l'élargissement du spectre de l'antibiothérapie, la recherche d'une synergie et la prévention de la sélection de mutants résistant au traitement. Des infections nosocomiales polymicrobiennes sont fréquemment rapportées ce qui justifierait l'élargissement du spectre. La synergie entre les bêta-lactamines (AMEG* C et D) et les aminosides (AMEG C) est documentée *in vitro* et *in vivo* dans de nombreux modèles d'infection expérimentale. Néanmoins, certaines publications en médecine humaine démontrent que l'avantage de la combinaison est limité.

Le risque de sélection de mutants résistants varie en fonction des bactéries en cause et des antibiotiques. Il est d'autant plus élevé que l'inoculum bactérien est important et que le foyer infectieux est collecté voire enkysté. Il impose le drainage le plus complet possible de toute collection et l'optimisation des modalités d'utilisation des antibiotiques notamment en termes de posologie initiale et de connaissance de la pharmacodynamique des agents anti-infectieux (bactéricide *vs* bactériostatique ; temps-dépendant *vs* concentration–dépendant).

*** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

CHOIX DE L'ANTIOBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE DES IN EN RÉANIMATION

Le respect du RCP des spécialités utilisées n'est pas toujours la règle dans le traitement des IN en réanimation. La plupart des posologies proposées sont celles du *Plumb's, Veterinary Drug Handbook. 7th Ed. Plumb DC Ed. 2012. Wiley-Blackwell. Iowa USA.* La mise en place de l'antibiothérapie définitive doit se faire au regard de l'antibiogramme après mise en culture, d'autant plus lorsqu'il s'agit d'utiliser un antibiotique d'importance critique** pour lequel un test de sensibilité, sauf exceptions prévues par la réglementation, est obligatoire.

***https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

ITU. Il s'agit le plus souvent d'entérobactéries et notamment d'*E. coli.*

Il faut, en premier lieu, retirer le cathéter urinaire. Un prélèvement urinaire par cystocentèse est préalablement effectué avant tout traitement antibiotique probabiliste. L'utilisation de l'amoxicilline (AMEG D) qui se concentre sous forme active dans l'urine est d'abord privilégiée en traitement initial, dans l'attente des résultats de l'antibiogramme.

En l'absence d'efficacité d'un antibiotique appartenant à la catégorie AMEG D, voire C, et si le germe est sensible à une fluoroquinolone**, (antibiotique d'importance critique : AIC), on peut utiliser, par exemple, l'enrofloxacine** 10 mg/kg IV toutes les 12h chez le chien, et 2,5 mg/kg toutes les 12h chez le chat (Hardie 2000). Pour les infections hautes de l'appareil urinaire (pyélonéphrite), il peut être proposé une bithérapie amoxicilline-acide clavulanique (AMEG C) 25 mg/kg toutes les 8h, associée à l'enrofloxacine 10 mg/kg IV toutes les 12h chez le chien, et 2,5 mg/kg toutes les 12h chez le chat (Hardie 2000).

ISO (*cf.* fiche « Infection du site opératoire et utilisation raisonnée des antibiotiques en chirurgie générale »).
Une monothérapie à base d'amoxicilline-acide clavulanique (AMEG C) 25 mg/kg toutes les 8h doit suffire si la plaie est parée. Les péritonites septiques

Françoise Roux (GEUR),
Isabelle Goy-Thollot (GEUR)

postopératoires sont le plus souvent poly-microbiennes, avec possibilité de BMR (*Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter,* entérobactéries, germes anaérobies). En médecine vétérinaire, il est proposé une bithérapie amoxicilline-acide clavulanique (AMEG C) 25 mg/kg toutes les 8h, associée à la gentamicine (AMEG C) IV 6 mg/kg une fois par jour (Greene 2006). L'ajout de métronidazole (AMEG D) est indiqué en cas de forte suspicion de bactérie anaérobie (*Clostridium*...) : 15 mg / kg, P.O (ou en perfusion sur 15-30 min), BID.

IN liée aux cathéters IV. Le retrait du cathéter (périphérique ou central) est, là encore, une condition *sine qua non* du succès de l'antibiothérapie. La présence de biofilm (*cf.* fiche dédiée) sur le cathéter rend illusoire toute antibiothérapie.
En général le retrait du cathéter suffit et il n'est pas nécessaire d'ajouter un antibiotique sur un animal qui en recevait déjà un. Pour les IN liées aux cathéters IV centraux, il semble raisonnable, en médecine vétérinaire, de proposer une bithérapie amoxicilline-acide clavulanique 25 mg/kg toutes les 8h associée à la gentamicine IV 6 mg/kg une fois par jour (Greene 2006).

Pneumonies acquises sous VM. En cas d'infection précoce (<5 jours), l'association amoxicilline-acide clavulanique 25 mg/kg toutes les 8h est proposée en traitement initial. En cas d'infection plus tardive (> 5 jours), une bithérapie amoxicilline-acide clavulanique 25 mg/kg toutes les 8h associée à la gentamicine IV 6 mg/kg, une fois par jour, est proposée (Greene 2006). Dans le cas où la fonction rénale est fortement altérée ou risque d'être altérée, il est judicieux de remplacer la gentamicine par une fluoroquinolone** et d'ajuster les doses de bêta-lactamines (*cf.* fiches « pharmacologie des antibiotiques »).

> Mesures alternatives et complémentaires

La mesure la plus importante pour prévenir les IN est **l'hygiène des mains et des matériels.** En effet, les agents pathogènes persistent en milieu hospitalier sur les stéthoscopes, thermomètres, tondeuses, matériels divers, robinets, barreaux de cages etc. Ils sont transmis par les mains des soignants **(manuportage)** et le matériel contaminé. Un lavage minutieux des mains avec un savon antiseptique (chlorhexidine) suivi de l'application d'un gel hydro-alcoolique est vivement recommandé avant et après chaque manipulation. Le brossage des ongles (courts) est également recommandé.

Il convient d'isoler les patients présentant des infections avérées ou suspectées. L'isolement peut se faire dans des locaux dédiés ou en prenant des mesures hygiéniques autour de la zone d'hospitalisation du patient (port de blouse, lunettes et gants à usage uniques, disposition de pédiluves ou de bandes adhésives antibactériennes autour de la cage).

Prévention des ITU. Il convient de limiter au maximum la durée de cathétérisme, d'utiliser un système de collection clos des urines et d'éviter au maximum les souillures du cathéter par les fèces. Toute pose de sonde urinaire doit être réalisée dans la plus stricte asepsie. En cas d'ITU nosocomiale, le retrait de la sonde doit être entrepris avant la mise en place de l'antibiothérapie.

Prévention des IN liées aux cathéters IV. Leur pose doit être réalisée aseptiquement. Le site d'insertion et le pansement doivent faire l'objet d'un examen quotidien. Pour les IN avérées des cathéters, il faut retirer le cathéter.

Prévention des IN des sites opératoires. Il convient de réaliser une antisepsie préopératoire rigoureuse et de procéder à une désinfection minutieuse des peignes de tondeuse. En cas de suppurations sur le site chirurgical, il est nécessaire de parer chirurgicalement la plaie et de faire un prélèvement microbiologique avant la mise en place d'une antibiothérapie.

Prévention des pneumonies acquises sous VM : il faut changer régulièrement les sondes trachéales en utilisant des sondes stériles et maintenir une hygiène buccale. La VM est encore peu répandue en médecine vétérinaire en France.

Un tableau pour l'asepsie des lieux et des matériels est proposé ci-dessous en fonction des agents incriminés.

Françoise Roux (GEUR),
Isabelle Goy-Thollot (GEUR)

FAMILLE	GRAM +	GRAM -	MYCOBACTÉRIE	LEVURES	MOISISSURES	VIRUS NU	VIRUS ENVELOPPÉS	SPORES BACTÉRIENNES
Halogéné chloré (hypochlorite de sodium, eau de javel)	+	+	+	+	+	+	+	+
Aldéhydes (formol, glutaraldéhyde,...)	+	+	+	+	+	+	+	+
Oxydant (ac. peracétique)	+	+	+	+	+	+	+	+
Biguanides (chlorhexidines)	+	+	+ / -	+	+ / -	+ / -	+	-
Alcools	+	+	+	+ / -	+ / -	+ / -	+	-
Ammonium quartenaire	+	+ / -	-	+	+	+ / -	+	-

D'après *The Lancet Infectious Diseases* 2001, Avril ; 9-20

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. NAKAMURA RK, TOMPKINS E. Nosocomial Infections. Compendium: Continuing Education for Veterinarians, April 2012.

2. BLASCO V, ALBANÈSE J. Antibiothérapie probabiliste en réanimation. Consensus de la SFAR 2010
Plumb's, Veterinary Drug Handbook. 7th Ed. Plumb DC Ed. 2012. Wiley-Blackwell. Iowa USA.

3. HUGONNARD M, CHALVET-MONFRAY K, DERNIS J, POUZOT-NEVORET C, BARTHELEMY A, GOY-THOLLOT I. Occurrence of bacteriuria in 18 catheterised cats with obstructive lower urinary tract disease: a pilot study. J Fel Med Surg 2013; 15(10):843–848.

4. SMARICK SD, HASKINS SC, ALDRICH J, FOLEY JE, KASS PH, FUDGE M, LING GV. Incidence of catheter-associated urinary tract infection among dogs in a small animal intensive care unit. J Am Vet Med Assoc 2004; 224: 1936–1940.

5. STULL JW, WEESE JS. Hospital-Associated Infections in Small Animal Practice. Vet Clin Small Anim. 2015 Mar;45(2):217-33.

6. KECK N, BERNARD F, TREILLES M ET AL. Principes pour la prévention des risques d'infections nosocomiales liées à l'environnement. Le Point Vétérinaire. 2017 ; 372 : 30-36.

RETOUR AU SOMMAIRE

Juan Hernandez (GEMI)
Isabelle Testault (GEMI)

INFECTIONS DU TRACTUS URINAIRE CHEZ LE CHIEN

RÉSULTAT ATTENDU

Connaître les facteurs de risque de survenue d'une infection du tractus urinaire (ITU) chez le chien.

Systématiser la réalisation d'une uroculture lors de cystite récurrente ou lors de pyélonéphrite.

Ne pas traiter les bactériuries sub-cliniques.

SITUATION ACTUELLE

> Contexte

Les infections bactériennes représentent environ 25 % des causes d'affections du **bas appareil urinaire** dans l'espèce canine [1]. Elles se traduisent par des signes cliniques non spécifiques d'inflammation du bas appareil urinaire : dysurie, pollakiurie, hématurie... La contamination du bas appareil urinaire survient très fréquemment par voie ascendante (à partir des flores commensales urogénitales).

La terminologie utilisée pour caractériser les épisodes d'ITU bas a été redéfinie [2]. Les termes d'infections « simples » ou « compliquées » ont été abandonnés, au profit d'une nouvelle terminologie.

- Les cystites bactériennes **« sporadiques »** représentent les infections peu fréquentes (moins de 3 épisodes dans l'année), qu'elles soient associées ou non à un facteur prédisposant (anomalie de l'appareil urinaire ou comorbidité). Les cystites sporadiques du chien mâle non castré sont rares, une prostatite doit être envisagée dans le contexte de signes cliniques du bas appareil urinaire.
- Les cystites bactériennes **« récurrentes »** désignent les infections fréquentes (au moins 3 épisodes en 12 mois ou 2 épisodes en 6 mois) et incluent les récidives (infections avec le même agent bactérien qui réapparaît après le traitement réussi d'un premier épisode d'ITU), les réinfections (infections avec un autre agent bactérien après le traitement réussi d'une infection par un premier agent antibactérien), les infections persistantes (persistance d'une culture positive avec le même agent bactérien pendant le traitement avec un antibiotique adapté) et les surinfections (infection avec un nouvel agent bactérien qui se développe pendant le traitement avec un antibiotique adapté au premier agent infectieux). Des épisodes **récurrents de cystite bactérienne** doivent inciter le clinicien à rechercher des facteurs favorisants ayant altéré les moyens de défense naturels du tractus urinaire. Ces facteurs sont multiples :

  - **immunodépression systémique** (ex : traitement immunosuppresseurs, syndrome de Cushing) ;
  - **anomalie des propriétés physico-chimiques de l'urine** (ex : glycosurie) ;
  - **anomalie fonctionnelle** (ex : tumeur, lithiase, corps étranger, anomalie urétérale, incompétence sphinctérienne, affection neurologique de la vessie à l'origine d'une rétention urinaire, existence d'un foyer infectieux sur le tractus génital (abcès prostatique, métrite, vaginite...).

Les pyélonéphrites sont caractérisées par une inflammation du *pelvis* et du parenchyme rénal. Elles peuvent être accompagnées de lésions rénales graves, d'apparition rapide. Les pyélonéphrites aigües peuvent être suggérées par une altération de l'état général, de l'anorexie, des vomissements, une fièvre, une douleur à la palpation de l'abdomen crânial, une néphromégalie et potentiellement un choc septique.

Les bactériuries subcliniques (autrefois baptisées bactériuries occultes) sont caractérisées par la présence de bactéries dans les urines (avec ou sans signes d'inflammation à l'examen microscopique du sédiment urinaire), sans signes cliniques d'atteinte de l'appareil urinaire. 2 à 12 % des chiens sains présenteraient une bactériurie subclinique. Ce taux augmente chez les chiens diabétiques, obèses, paralysés ou traités par des immunosuppresseurs (ciclosporine, corticoïdes) [2].

Juan Hernandez (GEMI)
Isabelle Testault (GEMI)

> Pathogènes en cause

Les agents infectieux responsables d'ITU chez le chien sont le plus fréquemment des bactéries issues de la flore entéritique ou urogénitale distale de l'animal. Dans près de 75 % des cas les ITU sont monomicrobiennes. Les infections à bactéries Gram – sont plus fréquentes que les infections à bactéries Gram +. Les ITU incriminant *Escherichia coli* sont rencontrées dans 50 % des isolats, devant les ITU à *Staphylococcus spp, Proteus et Klebsiella. Enterococcus* est souvent mis en évidence en association avec un premier germe pathogène [3].

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Lorsque l'**infection** est avérée (clinique, analyse des urines et uroculture), le **traitement antibiotique** est incontournable. Toutefois, la prise en charge d'un facteur favorisant, lorsqu'il existe, est indispensable pour limiter la récurrence et espérer la guérison.

Le traitement des bactériuries subcliniques est déconseillé dans la grande majorité des cas. Une bactériurie subclinique n'augmente pas le risque de développer une cystite ou toute autre infection [4]. Même la détection d'un germe multirésistant ne constitue pas une indication de traitement antibiotique. Le traitement antibiotique lors de bactériurie subclinique est recommandé uniquement chez les chiens atteints/suspects de pyélonéphrite, subissant une procédure chirurgicale (ou endoscopique) de l'appareil urinaire, susceptible d'engendrer des saignements, ou souffrant d'une infection extra-urinaire dont la source suspectée est le tractus urinaire, ou encore chez les chiens atteints de diabète sucré et suspects d'insulinorésistance. Le traitement antibiotique n'est pas déconseillé chez les chiens sans signe clinique pour lesquels l'examen bactériologique des urines (uroculture) a identifié une souche de *Corynebacterium urealyticum* (en raison notamment du risque de cystite incrustée).

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

Au-delà des signes cliniques, la réalisation d'une **analyse d'urines** (densité, bandelette et examen du culot) est une étape indispensable pour suspecter une infection du tractus urinaire. Elle permet par ailleurs de rechercher des comorbidités (glycosurie, cristallurie…).

L'**uroculture est l'examen complémentaire de choix pour confirmer une infection du tractus urinaire.** Lors de cystite sporadique sur un chien non exposé à des traitements antibiotiques préalables, un traitement antibiotique probabiliste est acceptable. Dans les autres situations (cystite récurrente, pyélonéphrite) l'uroculture et l'antibiogramme doivent être systématiques [2].

La **cystocentèse** est la technique de prélèvement de choix, excepté dans le cas d'une pyélonéphrite qui justifie la réalisation d'une pyélocentèse (ponction d'urine directement dans la cavité pyélique, réalisée sous contrôle échographique), dans la mesure du possible.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> Traitement antibiotique

La durée recommandée du traitement antibiotique lors d'**infection sporadique** sans identification de cause favorisante a été raccourcie à **3-5 jours**. Les **infections sporadiques** (inférieures à 3 épisodes par an), associées à une **malformation du tractus urinaire** ou à une **comorbidité** peuvent être abordées de la même manière en traitement intial. Il est également recommandé de privilégier des traitements antibiotiques de courte durée pour les **infections récurrentes** non persistantes (en particulier les réinfections) [2]. L'identification d'une cause favorisante, indispensable si l'on veut espérer une guérison complète, nécessite la recherche et la prise en charge de la maladie causale.

L'antibiotique choisi doit être éliminé par voie urinaire : les bêta-lactamines et les sulfamides sont ainsi les antibiotiques de choix à prescrire en traitement initial. *Enterococcus spp.* est naturellement résistant aux céphalosporines (y compris celles de dernière génération). L'amoxicilline reste très active sur cette bactérie et doit être privilégiée. Il est actuellement recommandé de prescrire en priorité l'**amoxicilline non potentialisée** (AMEG* D) [1]. Lors d'infection par des bactéries productrices de bêta-lactamases, la forte concentration urinaire de l'amoxicilline dispense de l'ajout d'un agent potentialisateur (acide clavulanique par exemple).

Juan Hernandez (GEMI)
Isabelle Testault (GEMI)

L'association **triméthoprime-sulfamides** (AMEG D) est une autre option en traitement initial. L'utilisation des antibiotiques critiques (fluoroquinolones** et céphalosporines de dernières générations** : AMEG B) est à considérer uniquement sur la base d'un antibiogramme, en l'absence d'antibiotique d'importance non critique, efficace et adapté. L'apparition de résistances, en particulier d'*Escherichia coli* aux céphalosporines de troisième génération, est par ailleurs décrite. Si l'observance d'un traitement est un point essentiel pour limiter le développement de résistances et souligne l'attrait de la céfovécine** injectable, (AMEG B) en sus de son efficacité, son utilisation doit être réservée aux cas où un antibiogramme a été réalisé et n'a pas permis d'identifier d'alternative utilisable ainsi qu'aux cas où un temps de traitement prolongé est indiqué.

Les infections persistantes ou récidivantes peuvent justifier un traitement antibiotique prolongé, dont la durée recommandée a été raccourcie à **7-14 jours.** Lors de **pyélonéphrite**, les recommandations actuelles limitent également la durée du traitement antibiotique à **10-14 jours.** Le choix de la molécule nécessite à plus forte raison le recours à une uroculture et à un **antibiogramme**. Toutefois, dans un contexte de suspicion de pyélonéphrite aigüe où le pronostic vital de l'animal est engagé, l'utilisation de fluoroquinolones** par voie intraveineuse pourra être envisagée et confortée par les résultats *a posteriori* de l'antibiogramme. Une désescalade, si elle est possible, est à entreprendre dès la réception des résultats de l'antibiogramme.

Si l'observance d'un traitement est un point essentiel pour limiter le développement de résistances et souligne l'attrait de la céfovécine injectable, en sus de son efficacité, son utilisation doit être réservée aux cas ou un antibiogramme a été réalisé et n'a pas permis d'identifier d'alternative utilisable (médicament d'importance non critique, efficace et adapté**) et où un temps prolongé est indiqué.

L'identification d'une **cause favorisante** et son traitement est, là encore, nécessaire si l'on veut espérer une guérison complète. Il est préférable de s'assurer de la guérison par la réalisation d'une **uroculture de contrôle,** 5 à 7 jours après la fin du traitement [2].

*** Catégorisation AMEG :** https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf
****Antibiotiques d'importance critique** https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BARSANTI J, JOHNSON CA. Genitourinary infections. In: Greene CE, ed, Infectious diseases of the dog and cat. 3rd Edition. Philadelphia: WB Saunders2006; 935-49.

2. WEESE JS ET COLL. International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. Vet J. 2019; 247:8-25.

3. BYRON JK. Urinary tract infection. Vet Clin North Am Small Animal Practice 2019:211-221.

4. WAN, S.Y., HARTMANN, F.A., JOOSS, M.K., VIVIANO, K.R. Prevalence and clinical outcome of subclinical bacteriuria in female dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 2014;245,106–112.

RETOUR AU SOMMAIRE

Juan Hernandez (GEMI)
Amandine Drut (GEMI)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

INFECTIONS DU TRACTUS URINAIRE CHEZ LE CHAT

RÉSULTAT ATTENDU

Ne pas surestimer le risque d'infection bactérienne face à des signes d'affection du bas appareil urinaire (ABAU) chez le chat.

Connaître la différence entre colonisation, bactériurie occulte et infection.

Connaître les facteurs de risque de survenue d'une infection du tractus urinaire (ITU) chez le chat.

Compte tenu de la forte prévalence des infections à germes multirésistants, la réalisation d'une analyse bactériologique est nécessaire sur tout chat suspect d'ITU.

SITUATION ACTUELLE

> Contexte

La terminologie utilisée pour caractériser les épisodes d'ITU a été redéfinie [1]. Les termes d'infections « simples » ou « compliquées » ont été abandonnés, au profit d'une nouvelle terminologie.

Les infections « sporadiques » représentent les infections peu fréquentes (moins de 3 épisodes dans l'année), qu'elles soient associées ou non à un facteur prédisposant (anomalie de l'appareil urinaire ou comorbidité).

Les infections « récurrentes » désignent les infections fréquentes (au moins 3 épisodes en 12 mois ou 2 épisodes en 6 mois) et incluent les récidives (infections avec le même agent bactérien qui réapparaît après le traitement réussi d'un premier épisode d'ITU), les réinfections (infections avec un autre agent bactérien après le traitement réussi d'une infection par un premier agent bactérien), les infections persistantes (persistance d'une culture positive avec le même agent bactérien pendant le traitement avec un antibiotique adapté) et les surinfections (infection avec un nouvel agent bactérien qui se développe pendant le traitement avec un antibiotique adapté au premier agent infectieux).

Les pyélonéphrites sont caractérisées par une inflammation du *pelvis* et du parenchyme rénal ; elles sont par ailleurs classées selon la présentation clinique en pyélonéphrite aigüe ou chronique. Par ailleurs, les bactériuries subcliniques sont caractérisées par la présence de bactéries dans les urines (avec ou sans signe d'inflammation à l'examen microscopique du sédiment urinaire), sans signe clinique d'atteinte de l'appareil urinaire.

Les bactériuries associées aux sondes urinaires à demeure ou aux interventions mini-invasives/implants urologiques (exemple : dérivation pyélo-vésicale) sont considérées séparément.

Si la prévalence des ITU dans l'espèce féline varie selon les études, beaucoup d'auteurs s'accordent sur le fait suivant : les ITU sont rares chez le jeune chat mais la fréquence augmente avec l'âge. La majorité des études réalisées pour évaluer les ITU comme causes initiales d'inflammation chez des chats présentés pour des signes d'affection du bas appareil urinaire (ABAU) (pollakiurie, hématurie, dysurie, +/- obstruction urétrale) montre qu'une cystite bactérienne est détectée dans seulement 1-2% des cas. En revanche, la prévalence des ITU chez les chats âgés de plus de 10 ans ayant une ABAU est supérieure à 40-45%. Les femelles sont souvent rapportées comme étant plus représentées [2].

Ainsi, l'ITU est une cause initiale relativement rare d'ABAU chez le chat. En revanche, la présence d'une ITU doit être recherchée chez les chats ayant subi un cathétérisme urétral à demeure ou ayant subi une urétrostomie périnéale en lien avec une affection obstructive du bas appareil urinaire. Les ITU constituent également une complication fréquente suite à la mise en place d'un *stent* urétéral ou d'un dispositif de dérivation pyélo-vésicale. Les autres causes prédisposant aux ITU fréquemment identifiées dans l'espèce féline sont les maladies rénales chroniques, le diabète sucré et l'hyperthyroïdie (bien que le caractère prédisposant de cette dernière dysendocrinie ait récemment été remis en question) [2,3]. Elles présentent la particularité, dans ce contexte, d'être souvent des bactériuries subcliniques.

Juan Hernandez (GEMI)
Amandine Drut (GEMI)

Concernant les pyélonéphrites, il existe peu de données bibliographiques sur les formes chroniques dans l'espèce féline. En théorie, l'évolution d'une pyélonéphrite chronique peut être subclinique ou s'accompagner de signes cliniques d'urémie, voire venir compliquer une maladie rénale chronique. La pyélonéphrite aigüe peut être suggérée par une altération de l'état général, de l'anorexie, des vomissements, de la fièvre, une douleur à la palpation de l'abdomen crânial, une néphromégalie et potentiellement un choc septique [2].

> *Pratiques actuelles de traitement*

Lors de signes d'affection du bas appareil urinaire chez le chat, le recours aux antibiotiques, sans prendre en compte le contexte épidémiologique, ne doit pas être systématique. **Le risque est en effet très faible que les signes soient engendrés par une infection bactérienne chez un animal adulte sans facteur favorisant. Le recours à une culture bactériologique des urines est donc impératif dans tous les cas et il est déconseillé d'instaurer un traitement antibiotique en l'attente de ce résultat.**

> *Pathogènes en cause*

Les agents infectieux responsables d'ITU chez le chat sont le plus fréquemment des bactéries issues de la flore entéritique ou urogénitale distale de l'animal. Dans la plupart des cas, un seul agent pathogène est isolé, bien que les urocultures puissent être polymicrobiennes, en particulier chez des chats présentant un facteur prédisposant. Le germe le plus fréquemment isolé lors d'ITU chez le chat est *Escherichia coli*, devant les *Streptococcus spp., Enteroccocus faecalis* et *Staphylococcus spp.*. Les bactéries de la famille *Enterococcus spp.* présentent fréquemment des résistances intrinsèques aux antibiotiques classiquement utilisés dans le traitement des ITU [2].

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Lorsque l'**infection** est avérée, le **traitement antibiotique** est incontournable. Toutefois la prise en charge d'un facteur favorisant lorsqu'il existe est indispensable pour espérer la guérison.

Par analogie avec les recommandations établies en médecine humaine, **le traitement des bactériuries subcliniques est déconseillé dans la majorité des cas,** bien qu'il existe peu de données chez le chat à ce sujet. Une étude a montré que la présence d'une bactériurie subclinique n'est pas associée à la survie dans une cohorte de chats âgés, y compris en l'absence de traitement antibiotique [4]. Le traitement antibiotique lors de bactériurie subclinique est recommandé uniquement chez les chats atteints/suspects de pyélonéphrite, chez les chats subissant une procédure chirurgicale (ou endoscopique susceptible d'engendrer des saignements) de l'appareil urinaire, ou souffrant d'une infection extra-urinaire dont la source suspectée est le tractus urinaire, ou encore chez les chats atteints de diabète sucré et suspects d'insulinorésistance, et enfin pour les chats chez lesquels l'uroculture a identifié une souche de *Corynebacterium urealyticum* (en raison notamment du risque de cystite incrustée). L'isolement d'un germe multirésistant ne doit pas orienter la décision de traiter une bactériurie subclinique. L'utilisation préventive d'antibiotiques chez un chat porteur d'un cathéter urétral doit être proscrite ; en revanche, une antibioprophylaxie péri-opératoire est conseillée lors de la pose d'un *stent* urétéral ou d'un dispositif de dérivation pyélovésicale [1].

RECHERCHER ET IDENTIFIER LE(S) AGENT(S) BACTÉRIEN(S)

La réalisation d'une **uroculture est le meilleur examen pour confirmer une infection du tractus urinaire.** Chez le chat, l'uroculture permet de confirmer une infection du tractus urinaire dans un contexte clinique où elle est plutôt rare et ainsi éviter le recours à une antibiothérapie inutile. Par ailleurs, la fréquence d'isolement de souches multirésistantes d'*Enterococcus spp.* justifie de réaliser un **antibiogramme en traitement initial.**

La *cystocentèse* est la technique de prélèvement de choix, excepté dans le cas d'une pyélonéphrite qui nécessite de recourir à une pyélocentèse (ponction d'urine directement dans la cavité pyélique, réalisée sous contrôle échographique) dans la mesure du possible.

Juan Hernandez (GEMI)
Amandine Drut (GEMI)

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Traitement antibiotique*

La durée recommandée du traitement antibiotique lors d'**infection sporadique** sans identification de cause favorisante a été raccourcie à **3-5 jours**. Les **infections de faible fréquence** (inférieure à 3 épisodes par an) associées à une **malformation du tractus urinaire** ou à une **comorbidité** peuvent être traitées de la même manière en première intention. Il est également recommandé de privilégier des traitements antibiotiques de courte durée pour les **infections récurrentes** non persistantes (en particulier les réinfections) [1]. L'identification d'une cause favorisante et sa prise en charge est nécessaire si l'on veut espérer une guérison complète.

L'antibiotique choisi doit être éliminé par voie urinaire, les bêta-lactamines et les sulfamides sont ainsi les antibiotiques de choix pour un traitement initial. Les entérocoques sont naturellement résistants aux céphalosporines (y compris ceux de dernière génération). L'amoxicilline (AMEG* D) reste très active sur les entérocoques et doit être privilégiée. Il est actuellement recommandé de prescrire en priorité l'**amoxicilline non potentialisée** [1]. Lors d'infection par des bactéries productrices de bêta-lactamases, la forte concentration urinaire de l'amoxicilline dispense de l'ajout d'un agent potentialisateur (exemple : acide clavulanique). L'association **triméthoprime-sulfamides** (AMEG D) est une autre option en première intention. Il convient toutefois de rappeler que l'initiation d'un traitement antibiotique sans recourir à une uroculture et à un antibiogramme n'est pas encouragée chez le chat. L'utilisation de fluoroquinolones** (AMEG B) et de céphalosporines de dernière génération** (AMEG B), en l'absence d'antibiotiques efficaces des catégories AMEG D, voire C, est à considérer uniquement sur la base d'un antibiogramme. L'apparition de résistances aux céphalosporines de troisième génération est par ailleurs décrite, en particulier pour *E. coli*. Si l'observance d'un traitement est un point essentiel pour limiter le développement de résistances et souligne l'intérêt de la céfovecine** injectable, en sus de son efficacité, son utilisation doit exceptionnellement être réservée à un traitement après résultat de l'antibiogramme, en cas d'infections récurrentes et **en l'absence de médicament d'importance non critique, efficace et adapté**.**

Les infections persistantes ou récidivantes peuvent justifier d'un traitement antibiotique prolongé, dont la durée recommandée a été raccourcie à **7-14 jours.** Lors de **pyélonéphrite**, les recommandations actuelles limitent également la durée du traitement antibiotique à **10-14 jours.** Le choix de la molécule nécessite à plus forte raison le recours à une uroculture et un **antibiogramme**. Toutefois, dans un contexte de suspicion de pyélonéphrite aiguë où le pronostic vital de l'animal est engagé, l'utilisation de fluoroquinolones** par voie intraveineuse pourra être envisagée et confortée par les résultats *a posteriori* de l'antibiogramme. L'identification d'une **cause favorisante** et sa prise en charge est, là encore, nécessaire si l'on veut espérer une guérison complète. Il est préférable de s'assurer de la guérison par la réalisation d'une **uroculture de contrôle,** 5 à 7 jours après la fin du traitement [1].

***Catégorisation AMEG :** https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf
****** **Antibiotique d'importance critique :** https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629

> *Complément aux mesures principales*

Les infections urinaires chez le chat étant fréquemment associées à une maladie débilitante, la prise en charge spécifique, lorsqu'elle est possible, des comorbidités / facteurs favorisants est indispensable pour espérer la guérison.

RETOUR AU SOMMAIRE

Juan Hernandez (GEMI)
Amandine Drut (GEMI)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. WEESE JS ET COLL. International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. Vet J. 2019;247:8-25.

2. DORSCH R, TEICHMANN-KNORRN S ET SJETNE LUND H. Urinary tract infection and subclinical bacteriuria in cats: a clinical update. J Fel Med Surg. 2019;21:1023-1038.

3. PETERSON ME, LI A, SOBOROFF P, BILBROUGH GE ET RISHNIW M. Hyperthyroidism is not a risk factor for subclinical bacteriuria in cats: a prospective cohort study. J Vet Intern Med. 2020:34;1157-1165.

4. WHITE JD, CAVE NJ, GRINBERG A, THOMAS DG, HEUER C. Subclinical bacteriuria in older cats and its association with survival. J Vet Intern Med. 2016;30: 1824-1829.

RETOUR AU SOMMAIRE

Anthony Barthélemy (GEUR)
Amandine Drut (GEMI)

LEPTOSPIROSES

RÉSULTAT ATTENDU

L'objectif est de connaître les modalités consensuelles de l'antibiothérapie lors de leptospirose.

SITUATION ACTUELLE

> *Contexte*

La leptospirose est une maladie infectieuse bactérienne ré-émergente, à répartition mondiale, affectant de nombreuses espèces de mammifères [1]. Chez le chien, les manifestations cliniques sont variées et de gravité variable. Ces manifestations semblent également être influencées par la distribution mondiale de la bactérie, avec des formes plus atypiques et graves en Europe (syndrome d'hémorragies pulmonaires associé à la leptospirose, intussusceptions, mucocèles biliaires...) [2,3]. La leptospirose est une maladie systémique pouvant être à l'origine de nombreuses défaillances organiques. C'est une maladie exceptionnelle chez le chat.

> *Pratiques actuelles de traitement*

La prise en charge médicale de la leptospirose repose sur le traitement de la cause bactérienne sous-jacente, l'antibiothérapie précoce étant fondamentale, mais également sur toutes les mesures de soutien des grandes fonctions vitales altérées par cette maladie.

> *Pathogènes en cause*

Les leptospires sont des bactéries spirochètes appartenant à la famille des *Leptospiraceae* [4]. Elles peuvent être des saprophytes libres trouvés dans l'eau douce ou des pathogènes à l'origine d'infections aigües ou chroniques chez les animaux [4]. Différentes classifications ont été proposées, la plus utilisée restant la classification phylogénétique. Parmi les espèces pathogènes, les deux plus fréquentes sont *Leptospira interrogans* et *Leptospira kirschneri* [4].

> *Résistances connues*

Aucune résistance aux antibiotiques recommandés n'a actuellement été publiée.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE

L'efficacité de l'antibiothérapie dans le traitement de la leptospirose reste débattue en médecine humaine [5]. Cependant, l'Organisation Mondiale de la Santé recommande l'utilisation précoce d'antibiotiques lors de suspicion de leptospirose [6]. Chez le chien, l'antibiothérapie est recommandée dès que la maladie est suspectée, après avoir effectué les prélèvements nécessaires (en particulier pour les tests PCR) mais sans attendre la confirmation diagnostique [7,8].

IDENTIFIER ET RECHERCHER LES AGENTS BACTÉRIENS

La *Polymerase Chain Reaction* (PCR) permet d'identifier la présence d'ADN de leptospires dans le sang et/ou les urines. Néanmoins, la sensibilité et la spécificité de cet examen sont médiocres chez le chien. En effet, un résultat positif peut exprimer un contact ancien. Un résultat négatif ne peut pas exclure la maladie, d'autant plus si une antibiothérapie préalable au test a été mise en place [7].

La méthode diagnostique de référence est la mise en évidence d'une séroconversion (multiplication par 4 des titres) sur deux tests de micro-agglutination (sérologie) réalisés à 7 à 15 jours d'intervalle [7,8].

Anthony Barthélemy (GEUR)
Amandine Drut (GEMI)

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Antibiothérapie*

Les recommandations consensuelles actuelles ciblent la doxycycline (AMEG* D) et les pénicillines (AMEG D si elles ne sont pas associées à un inhibiteur de bêta-lactamases) comme choix d'antibiotiques de première intention [7,8] (bien que la leptospirose ne soit spécifiquement mentionnée que dans les indications de certaines présentations de médicaments vétérinaires à base de doxycycline.)

L'absence de formulation injectable et la nécessité d'administrer la doxycycline chez un animal exempt de signes digestifs, rendent son utilisation parfois discutable en traitement initial. Cependant, chez un chien souffrant de leptospirose à l'origine d'un tableau clinique peu grave, elle est utilisée à la dose de 10 mg/kg *per os* q24h (ou 5 mg/kg *per os* q12h) pendant 14 jours [7,8].

L'autre famille d'antibiotiques concerne les bêta-lactamines (amoxicilline, ampicilline - AMEG D). Les seules formulations injectables existant en médecine vétérinaire sont des formulations à administration intramusculaire ou sous-cutanée. Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de confirmer leur efficacité lors de leptospirose. De plus, l'administration par voie intraveineuse (IV) est à privilégier chez tout chien présentant une atteinte profonde de son état général. Ainsi, en l'absence de spécialités vétérinaires, le traitement mis en place fera appel à des spécialités humaines dans le respect des mesures établies par le dispositif de la « cascade vétérinaire : association ampicilline - sulbactam (Unacim®) AMEG C ou association amoxicilline – acide clavulanique (Augmentin®) AMEG C.

Les recommandations consensuelles européennes proposent le protocole antibiotique suivant : association ampicilline-sulbactam (Unacim®)* à la dose de 20 à 30 mg/kg par voie IV lente q6-8h pendant 7 jours (le temps de l'hospitalisation le plus souvent) avec un relai *per os* à l'aide de doxycycline à la dose de 10 mg/kg q24h (ou de 5 mg/kg q12h) pendant 14 jours [7].

Il convient de rappeler que les leptospires sont parfaitement sensibles à ces antibiotiques et qu'aucun facteur de résistance n'a été pour le moment identifié. Les autres antibiotiques (et notamment les antibiotiques d'importance critique telles que les fluoroquinolones**) ne sont pas recommandés lors de leptospirose chez le chien [7,8].

*** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*
**** Antibiotique d'importance critique**
https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BHARTI AR ET COLL. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. Lancet Infect Dis 2003;3:757–771.
2. MAGNIN M ET COLL. Pulmonary dysfunction as a component of a multiple organ dysfunction syndrome in dogs with leptospirosis. Rev Vet Clin 2020; 55: 95-103.
3. SONET J ET COLL. Prospective evaluation of abdominal ultrasonographic findings in 35 dogs with leptospirosis. Vet Radiol Ultrasound2018; 59: 98-106.
4. LEVETT PN. Systematics of Leptospiraceae. In: Adler B. (eds) Leptospira and Leptospirosis. Current Topics in Microbiology and Immunology, vol 387. Springer, Berlin, Heidelberg; 2015 : 11-20
5. BRETT-MAJOR DM, COLDREN R. Antibiotics for leptospirosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2 2012 ; CD008264.
6. WHO. HUMAN LEPTOSPIROSIS : guidance for diagnosis, surveillance and control [enligne]. 2003. Disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42667/1/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.23.pdf
7. SCHULLER S ET COLL. European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats. J Small AnimPract2015 ; 56 : 159-179.
8. SYKES JE ET COLL. 2010 ACVIM small animal consensus statement on leptospirosis: diagnosis, epidemiology, treatment, and prevention. J Vet Intern Med Am 2011;25:1-13.

RETOUR AU SOMMAIRE

Claire Beaudu-Lange (GEMI, GEO)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

HÉMOBARTONELLOSE FÉLINE

HISTORIQUE

La première description d'une anémie infectieuse chez le chat a été faite en 1942, l'agent ayant été dénommé *Eperythozoon felis.* Ce nom a été conservé dans les publications européennes jusque dans les années 1970, tandis que les microbiologistes américains l'avaient renommé *haemobartonella felis* bien avant. Cette classification a été révisée suite à une étude phylogénétique de ces bactéries au début des années 2000. Il est apparu que des bactéries pathogènes différentes étaient incluses sous la dénomination « hémobartonnelles félines » : *Mycoplasma Haemofelis* (autrefois appelées hémobartonelles à large forme), et au moins deux autres agents bactériens de classification non encore statuée, *Candidatus Mycoplasma hemominutum* (hémobartonelles à petite forme) et *Candidatus Mycoplasma turicensis,* dont les pouvoirs pathogènes sont très différents.

CARACTÉRISTIQUES DES MYCOPLASMES HÉMOTROPES

Ces bactéries procaryotes sans paroi sont Gram négatif ; elles comportent un génome réduit et dépendent de la cellule hôte (le globule rouge auquel elles adhèrent) pour leur métabolisme (acides aminés, cholestérol, acides gras...). A ce jour, ces propriétés empêchent leur culture. Ces bactéries sont visibles au microscope mais avec une mauvaise sensibilité, laquelle est encore diminuée lorsque le frottis sanguin est réalisé tardivement après le prélèvement, l'EDTA provoquant un détachement de la bactérie de la paroi des globules rouges. Un diagnostic fiable repose donc uniquement sur la réalisation d'un test PCR (amplification de fragments spécifiques de matériel génétique), de préférence quantitative.

POUVOIR PATHOGÈNE ET PORTAGE CHRONIQUE

Dans de très nombreuses études, des tests PCR réalisés sur des chats sains ont montré que les chats peuvent être positifs dans 10 à 30% des cas, selon les régions, sans symptôme clinique apparent.
Chez les chats infectés expérimentalement, une réaction dysimmunitaire dirigée contre les globules rouges apparaît provisoirement entre 2 et 4 semaines après l'infection et peut se traduire par un test de Coombs positif, à froid ou à 37°C (Tasker3, 4). Les symptômes cliniques sont variables selon le type de bactéries (*Mycoplasma haemofelis* ou *Candidatus Mycoplasma hemominutum*) : fatigue, anorexie, léthargie, pica, amaigrissement, syncopes, associés à une pâleur des muqueuses, ou un ictère/subictère, un souffle cardiaque anémique, une splénomégalie, ou encore de la fièvre. Le traitement entraine la disparition des symptômes, dont l'anémie, mais la plupart des chats restent positifs au test PCR. La réaction immunitaire serait suffisante pour qu'il n'y ait pas de rechute ensuite. Il semblerait aussi que *Candidatus Mycoplasma hemominutum* soit moins pathogène, même si des graves cas d'anémie ont été décrits chez des chats infectés naturellement.

MODE DE TRANSMISSION ET COMORBIDITÉ

Le mode de transmission n'est pas encore totalement élucidé et est probablement pluriel. Les mâles sont surreprésentés dans les cas de transmission naturelle, avec un phénomène saisonnier souvent observé ; une transmission horizontale directe par morsure est évoquée. Une transmission verticale (de mère à chatons) a aussi été fortement suspectée. Enfin, les puces et les tiques sont souvent porteuses de tels agents pathogènes, et une transmission vectorielle est sans doute possible mais n'a pas été prouvée (Barker).

Claire Beaudu-Lange (GEMI, GEO)

DIAGNOSTIC D'UNE HÉMOBARTONELLOSE FÉLINE

Face à une anémie, il est important de vérifier d'abord son **caractère hémolytique,** (bilirubinémie, bilirubinurie) puis de différencier une anémie hémolytique autoimmune d'une anémie hémolytique infectieuse, en conduisant un test d'hémagglutination sur lame, un test de Coombs direct et une PCR quantitative « hémobartonelles ». Il faut en effet considérer les anémies hémolytiques infectieuses comme relativement rares (Barkers), tout en considérant de probables variations géographiques et saisonnières. Le diagnostic d'une hémobartonellose repose dans la plupart des cas sur l'association de **symptômes cliniques de la maladie**, d'une anémie **hémolytique**, la plupart du temps **régénérative,** en l'absence d'autres causes d'anémie **et d'une PCR quantitative positive. Le test PCR** doit être réalisé sur un tube EDTA, **avant de débuter l'antibiothérapie.** La lecture d'un frottis sanguin, réalisé au chevet du malade tout de suite après la collection de la prise de sang, peut orienter vers le diagnostic (présence éventuelle de masses coccoïdes accolées à la paroi des globules rouges), mais la sensibilité de cet examen est faible (11-20%) et si sa spécificité est meilleure (autour de 85%), il est facile de confondre des dépôts de colorants ou des corps de Heinz avec des hémoplasmes. Il est donc hautement recommandé de valider la suspicion par un test PCR, très sensible et spécifique. Un test FeLV-FIV apporte un élément pronostique supplémentaire, cette comorbidité étant fréquente.

Ceci-dit, un simple résultat positif de test de dépistage d'hémobartonellose par test PCR conduit sur un animal sain est dans la grande majorité des cas le témoin d'un portage chronique **et ne doit pas déclencher de traitement en l'absence de symptômes.** De même un test PCR quantitatif faiblement positif sur un animal malade, même anémié, peut aussi être lié à un portage chronique sans rapport avec la maladie dont souffre réellement l'animal.

TRAITEMENT D'UNE HÉMOBARTONELLOSE FÉLINE

Le traitement des chats souffrant **d'hémobartonellose clinique** repose sur un volet « réanimation » (perfusion de solutés cristalloïdes, oxygénothérapie, transfusion si l'hématocrite est trop bas en respectant la compatibilité des groupes sanguins), sur une antibiothérapie avec corticothérapie en cas d'atteinte clinique grave, en attendant les résultats du test PCR et du test de Coombs.

Les hémobartonelles appartenant aux procaryotes sans paroi, elles sont naturellement résistantes aux bêta-lactamines. Étant « parasites », elles sont aussi résistantes aux antibiotiques antimétaboliques (triméthoprime-sulfamides AMEG* D) ; l'antibiotique du traitement initial est la doxycycline (antibiotique bactériostatique bloquant la traduction des protéines, AMEG* D) à raison de 10 mg/kg/j ou 5 mg/kg deux fois par jour. Il faut administrer le médicament avec un repas, ou en faisant avaler de l'eau après la prise afin d'éviter que les comprimés restent collés à la muqueuse œsophagienne, potentiellement à l'origine d'une œsophagite (McGrotty) et d'une sténose œsophagienne secondaire. En cas de maladie aigüe à *Mycoplasma haemofelis,* le chat récupère très rapidement et une régénération rapide des globules rouges est déjà visible en 2 à 3 jours (Beaudu-Lange). La durée du traitement n'est pas consensuelle, de 2 à 4 semaines (Tasker2) voire 8 semaines (Tasker5).

*** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

Lorsque l'animal est trop débilité pour avaler un médicament au cours des premiers jours (formes graves de la maladie, notamment avec insuffisance cardiaque associée), il peut être recommandé d'initier le traitement avec une fluoroquinolone** injectable, antibiotique bactéricide, (Ishak, Tasker1) le temps de la réanimation (marbofloxacine**, AMEG B, 2 mg/kg/j) et de prescrire impérativement la doxycycline, dès que l'animal est en mesure d'avaler des comprimés (désescalade). Les deux traitements (doxycycline ou fluoroquinolones) ont la même efficacité (Dowers1) mais les recommandations de l'EMA *(European Medicines Agency)* sont de privilégier systématiquement l'antibiotique de catégorie AMEG D lorsque cela est possible. L'association des deux molécules ne présente pas d'intérêt pour traiter les symptômes de la maladie, **sauf exception** (cf. infra).

**** Antibiotique d'importance critique :** *https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

Claire Beaudu-Lange (GEMI, GEO)

Il a été signalé un cas de transmission zoonotique sur un homme immunodéprimé atteint du HIV (dos Santos), par *Mycoplasma haemofelis*. Dans de telles situations, le portage chronique du chat de la maison peut devenir dangereux. Dans ces cas exceptionnels, la guérison de l'animal, sans portage chronique, devient alors indispensable. L'association de doxycycline et d'une fluoroquinolone semble avoir un intérêt chez l'homme (Steer), ce qui a aussi été démontré récemment chez le chat (Novacco). Aucun des deux traitements pris séparément ne permet de résoudre le portage chronique à long terme (Dowers 1). L'enrofloxacine* n'est pas recommandée du fait du risque associé de dégénérescence rétinienne et cécité chez le chat (Gelatt).

PRÉVENTION

Il semble important de préconiser un traitement antiparasitaire externe régulier des chats qui ont accès à l'extérieur. La castration contribue à diminuer les comportements agressifs. Enfin, quand cela est possible (Barker), il est recommandé de séparer les chats porteurs sains des chats négatifs.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BARKER EN. Update on Feline Hemoplasmosis Vet Clin Small Anim – 2019; 49(4):733-743.

2. BEAUDU-LANGE CLAIRE ET AL. Comparison of Clinical examination, laboratory findings, prognosis and long-term follow-up between client-owned ill cats naturally infected either by Mycoplasma haemofelis or Candidatus Mycoplasma haemominutum in a single practice. ECVIM 2020. Journal of Veterinary Internal Medecine (ESVIM 0-11) https://doi.org/10.1111/jvim.15924

3. DOWERS 2 KL, OLVER CS, RADECKI SV, ET AL. Use of enrofloxacin for treatment of large-form Haemobartonella felis in experimentally infected cats. J Am Vet Med Assoc 2002;221(2):250–3.

4. DOWERS 2 KL, TASKER S, RADECKI SV, ET AL. Use of pradofloxacin to treat experimentally induced Mycoplasma haemofelis infection in cats. Am J Vet Res 2009;70(1):105–11.

5. DOS SANTOS AP, DOS SANTOS RP, BIONDO AW, ET AL. Hemoplasma infection in HIV positive patient, Brazil. Emerg Infect Dis 2008;14(12):1922–4.

6. GELATT KN, VAN DER WOERDT A, KETRING KL, ET AL. Enrofloxacin-associated retinal degeneration in cats. Vet Ophthalmol 2001;4(2):99–106.

7. ISHAK AM, DOWERS KL, CAVANAUGH MT, ET AL. Marbofloxacin for the treatment of experimentally-induced Mycoplasma haemofelis infection in cats. J Vet Intern Med 2008;22(2):288–92.

8. MCGROTTY YL, KNOTTENBELT CM. Oesophageal stricture in a cat due to oral administration of tetracyclines. J Small Anim Pract 2002;43(5):221–3.

9. NOVACCO M, SUGIARTO S, WILLI B, ET AL. Consecutive antibiotic treatment with doxycycline and marbofloxacin clears bacteremia in Mycoplasma haemofelis-infected cats. Vet Microbiol 2018;217:112–20.

10. STEER J, TASKER S, BARKER EN, ET AL. A novel hemotropic mycoplasma (hemoplasma) in a patient with hemolytic anemia and pyrexia. Clin Infect Dis. 2011;53(11):e147–51.

11. TASKER 1 S, CANEY SM, DAY MJ, ET AL. Effect of chronic FIV infection, and efficacy of marbofloxacin treatment, on Mycoplasma haemofelis infection. Vet Microbiol 2006;117(2–4):169–79.

12. TASKER2 S, HOFMANN-LEHMANN R, BELAK S, ET AL. Haemoplasmosis in cats: European guidelines from the ABCD on prevention and management. J Feline Med Surg 2018;20(3):256–61.

13. TASKER3 S ET AL. Description of outcomes of experimental infection with feline haemoplasmas: Copy numbers, haematology, Coombs' testing and blood glucose concentrations. Veterinary Microbiology. 2009; 139:323–332.

14. TASKER4 S ET AL. Coombs', haemoplasma and retrovirus testing in feline anaemia. Journal of Small Animal Practice. 2010;51, 192–199.

15. TASKER5 S. Hemotropic Mycoplasma: what's their real significance in cats? Journal of Feline Medecine and Surgery 2010;12:369-381.

RETOUR AU SOMMAIRE

Emmanuel Risi (GENAC)

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

ANTIBIOTHÉRAPIE LORS DE CHLAMYDIOSE CHEZ LES OISEAUX

OBJECTIFS

1. Détecter les signes cliniques et diagnostiquer une chlamydiose chez l'oiseau ;
2. Orienter le praticien dans le choix d'une antibiothérapie de première intention, adaptée ;
3. Donner des clefs des techniques de prélèvement en vue d'une analyse bactériologique.

SITUATION ACTUELLE

> Contexte

La chlamydiose des oiseaux est une maladie contagieuse, bactérienne, reconnue comme zoonose. Elle est également appelée ornithose-psittacose lorsqu'elle affecte l'être humain. En tant que zoonose, elle représente un risque particulièrement important chez les propriétaires d'oiseaux et en particulier de psittacidés.

La maladie est grave et potentiellement mortelle chez l'oiseau. Chez l'être humain, elle peut être responsable d'affections respiratoires d'intensité variable, parfois de pneumonie, qui nécessitent une hospitalisation. Des formes atypiques et graves sont décrites, en particulier chez des individus immunodéprimés (arthrites, septicémies, myocardites, néphrites, méningites, hépatites). La transmission entre humains reste rare.

Principalement décrite chez les psittacidés, la maladie touche également d'autres familles d'oiseaux comme les rapaces, les ansériformes, les colombiformes et les passereaux, sauvages ou captifs.

> Pratiques actuelles du traitement

Le recours aux fluoroquinolones est malheureusement encore trop fréquent dans le traitement des maladies respiratoires des oiseaux. D'autres molécules sont efficaces et préconisées dans le traitement de la chlamydiose.

> Pathogènes en cause

Le germe responsable de la chlamydiose aviaire est *Chlamydia psittaci* (ou *Chlamydophila psittaci*), bactérie intra-cellulaire Gram -. L'excrétion est respiratoire et digestive. La transmission est à la fois horizontale (par aérosol, ingestion, contact direct ou indirect) et verticale avec une mortalité précoce au nid. La durée d'incubation est variable, de 3 jours à plusieurs semaines.

> Résistances connues

Il n'y a, à ce jour, pas d'antibiorésistance décrite pour *Chlamydia psittaci* chez les oiseaux.

APPROCHE DIAGNOSTIQUE

Le portage asymptomatique n'est pas rare, surtout chez les pigeons et les passereaux. Les oiseaux porteurs peuvent rester asymptomatiques pendant de longues périodes avant d'exprimer des symptômes. L'expression clinique et l'excrétion sont favorisées par le stress, le transport, la période de reproduction, la surpopulation et des conditions d'entretien inadaptées. Les oiseaux immunodéprimés (par le virus de la *Psittacine Beak and Feather Disease* (PBFD) par exemple) ou les très jeunes oiseaux sont particulièrement sensibles.

L'examen clinique d'un psittacidé atteint de chlamydiose met en évidence une atteinte respiratoire haute et/ou profonde (dyspnée, jetage, tirage costo-abdominal, éternuements), souvent associée à une conjonctivite, mais également une apathie, une anorexie et, lors d'atteinte hépatique, une diarrhée et des fientes à urates vert fluorescent (biliverdinurie).

Emmanuel Risi (GENAC)

Les cas de chlamydiose se manifestant par une conjonctivite isolée sont rares mais ont été décrits chez des pigeons, des passereaux, des canards et quelques perroquets. Les signes respiratoires ne sont cependant pas pathognomoniques de la maladie et de nombreuses autres infections respiratoires se traduisent par un tableau clinique semblable.

Le diagnostic de certitude sur animal vivant nécessite une analyse PCR sur un prélèvement respiratoire. Pour cela, des sécrétions sont prélevées par écouvillonnage de la trachée, des choanes et des conjonctives oculaires sur un même écouvillon ou de façon distincte. L'excrétion de la bactérie est recherchée par PCR sur écouvillon cloacal. Cette excrétion étant intermittente, le prélèvement cloacal isolé, est insufffisant pour le diagnostic. La détection de *Chlamydia* dans les fientes nécessite de renouveler les prélèvements sur 3 à 5 jours.

La sérologie (Ig G et IgM) est également proposée, mais elle ne permet pas toujours de distinguer une exposition ancienne d'une infection active. Un suivi sérologique est plus spécifique, si le taux d'anticorps est multiplié au moins par 4 entre les deux prélèvements. Des tests antigéniques sont disponibles mais leur validation et leur spécificité restent discutées.

La mise en culture de *Chlamydia* est difficile et les faux-négatifs risquent de compromettre le diagnostic. Cette technique n'est pas utilisée en routine d'où la difficulté d'obtenir des antibiogrammes pour le choix de l'antibiotique. L'isolement de *Chlamydia,* bactérie intracellulaire obligatoire, est réalisé par culture cellulaire ou sur œuf embryonné.

L'autopsie met en évidence des lésions qui ne sont pas pathognomoniques de la maladie : aérosacculite, pneumonie, hépatomégalie, splénomégalie, épanchement. L'analyse histologique permet d'orienter le diagnostic, qui est confirmé par immunohistochimie. Une analyse PCR des tissus prélevés permet également de confirmer une suspicion de chlamydiose.

Les examens sanguins montrent une anémie et une leucocytose marquée avec une hétérophilie importante et parfois une monocytose. La biochimie sanguine peut révéler une anomalie des paramètres hépatiques.

TRAITER OU NE PAS TRAITER AVEC UN ANTIBIOTIQUE ?

Le traitement de la chlamydiose aviaire passe nécessairement par l'administration d'antibiotiques sur une longue durée.

RECHERCHER ET IDENTIFIER L'AGENT OU LES AGENTS BACTÉRIENS

Le diagnostic de certitude est basé sur la recherche de *Chlamydophila psittaci* par PCR.

La flore bactérienne respiratoire a été étudiée chez les oiseaux avec des résultats variables (prédominance de bacilles gram-positif ou de bactéries gram-négatif selon les études). Les germes commensaux sont nombreux et variés (*Streptococcus spp, nonhemolytic Streptococcus spp., Gemella morbillorum, Leuconostoc spp, Staphylococcus spp, Staphylococcus hominis, Bacillus spp, Actinomyces spp, Alcaligenes spp, Acinetobacter baumannii, Enterobacter cloacae, Erwiniani grifluens, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Moraxellala cunata, Pasteurella spp, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas stutzeri, Xanthomonas maltophilia).*
Certaines de ces bactéries sont considérées comme pathogènes opportunistes en cas de de maladies associées.

La recherche de *Chlamydophila spp.* est proposée par plusieurs laboratoires vétérinaires. Il existe cependant un laboratoire de référence : l'ANSES Maisons-Alfort, qui propose également la mise en culture et le séquençage des souches isolées.

CONDUITE DU TRAITEMENT

> *Principe*

Le traitement de la chlamydiose repose sur une antibiothérapie ciblée, associée à un traitement anti-inflammatoire. Les soins de *nursing* sont également importants : rinçage des cavités nasales, nettoyage du jetage. En cas d'atteinte oculaire (conjonctivite), un traitement antibiotique topique est préconisé (pommade antibiotique à base de tétracycline). Enfin, le traitement de soutien est essentiel : gavage, réhydratation, oxygénothérapie dans les cas graves.

RETOUR AU SOMMAIRE

Emmanuel Risi (GENAC)

Face à cette zoonose, la personne en charge des soins, vétérinaire, assistant(e) ou propriétaire, doit prendre toutes les précautions possibles afin de limiter les risques de contagion. Pour cela, l'oiseau doit être isolé et le soignant doit porter des gants, un masque, des lunettes et une blouse, dédiés au local de soins.

Il est conseillé de tester à nouveaux les oiseaux deux semaines après la fin du traitement antibiotique.

> *Traitement antibiotique, administration et durée*

Le traitement de choix de la chlamydiose aviaire est la doxycycline, administrée par voie orale pendant 45 jours (30 jours chez la perruche ondulée). Ce traitement long est recommandé afin d'éviter toute rémission temporaire. La doxycycline est, chez l'oiseau, mieux absorbée par voie orale et éliminée plus lentement que les autres tétracyclines. Les dosages varient entre 25 et 50 mg/kg/j selon les espèces **(tableau 1).** L'administration par voie orale directe à la seringue est préférée mais des traitements dans l'alimentation (graines d'avoine et de millet agglomérées par de l'huile de tournesol) ou dans l'eau de boisson se sont révélés efficaces **(tableau 1)**. La préparation dans l'eau et les aliments doit être renouvelée chaque jour afin d'en garantir la stabilité. Cette voie d'administration est particulièrement utile chez les espèces de petite taille ou les groupes d'oiseaux pour lesquels la contention et l'administration directe sont plus délicates.

Chez la perruche ondulée, l'administration dans l'eau de boisson ne semble cependant pas efficace.

***Tableau 1 :** posologie des antibiotiques préconisés dans le traitement de la chlamydiose chez les oiseaux*

MOLÉCULE	POSOLOGIE	ESPÈCE
Doxycycline (AMEG* D : à privilégier)	25–35 mg/kg/j	Toutes espèces Perruche ondulée : 30 jours
Doxycycline	25–35 mg/kg/j	Perruche calopsitte
Doxycycline	25–50 mg/kg/j	Youyou du Sénégal, Amazone à front bleu
Doxycycline	25 mg/kg/j	Perroquet Gris du Gabon, Ara Ararauna
Doxycycline dans l'aliment	300 mg /kg d'aliment	Perruche calopsitte, Perruche ondulée.
Doxycycline dans l'eau	200 - 400 mg/L	Perruche calopsitte
Doxycycline dans l'eau	400 - 600 mg/L	Cacatoès de Goffin
Doxycycline dans l'eau	800 mg/L	Perroquet Gris du Gabon
Azythromycine (pharmacopée humaine recours à la cascade)	40 mg/kg/j, PO, 21 jours	Perruche calopsitte
Oxytétracycline longue action	75 mg/kg/3j, SC	Psittacidés, mais irritations et nécroses aux points d'injection

*** Catégorisation AMEG :** *https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_fr.pdf*

L'administration de chlortétracycline ou d'oxytétracycline injectables dans l'eau de boisson est inefficace et réduit la consommation d'eau.

Emmanuel Risi (GENAC)

Chlamydophila est également sensible à l'érythromycine, au chloramphénicol, à la rifampicine (inaccessible aux vétérinaires), aux fluroquinolones*** (antibiotiques d'importance critique) et à l'azythromycine (recours à la cascade : pharmacopée humaine) mais peu d'études ont été réalisées chez l'oiseau **(tableau 1).**

L'enrofloxacine**, antibiotique d'importance critique appartenant à la famille des fluoroquinolones, a été largement utilisée en médecine des NAC en raison de son spectre large qui inclut *Chlamydia spp.* Sa tolérance et la présentation orale liquide ont également contribué à cette large utilisation. Malheureusement, cela s'est aussi traduit par une automédication importante et une importation illégale depuis l'étranger. Bien qu'active sur *Chlamydia*, cette molécule n'a pas de raison d'être utilisée en traitement initial de cette affection.

Le traitement du réservoir sauvage n'est techniquement pas possible. Des traitements ponctuels de l'avifaune peuvent être réalisés de façon individuelle ou sur de petits groupes isolés le cas échéant. **La doxycycline et la chlortétracycline, classées AMEG D, restent les traitements de choix.**

**** Antibiotiques d'importance critique :** *réglementation spécifique et contraignante https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032251629*

> *Mesures alternatives et complémentaires*

Avant l'introduction d'un nouvel individu, des mesures de quarantaine stricte sont conseillées en élevages et en parcs zoologiques. Cette quarantaine doit durer 30 jours et s'accompagner de tests diagnostiques répétés et diversifiés (PCR, sérologies, tests antigéniques sur divers prélèvements).
Un traitement des cages et de l'environnement de l'oiseau malade est préconisé. Il consiste en une désinfection des locaux à l'aide d'eau de Javel à 1%, d'alcool à 70% ou de tout ammonium quaternaire bactéricide réservé à cet usage.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. DONELEY RJT. Bacterial and Parasitic Diseases of Parrots. Vet Clin Exot Anim. 2009;12(3):417-32.
2. OROSZ SE, LICHTENBERGER M. Avian Respiratory Distress: Etiology, Diagnosis, and Treatment. Vet Clin Exot Anim. 2011;14(2):241-55.
3. EVANS EE. Zoonotic Diseases of Common Pet Birds: Psittacine, Passerine, and Columbiform Species. Vet Clin Exot Anim. 2011;14(3):457-76.
4. CAPITELLI R. Overview of Psittacine Blood Analysis and Comparative Retrospective Study of Clinical Diagnosis, Hematology and Blood Chemistry in Selected Psittacine Species. Vet Clin Exot Anim. 2013;16(1):71-120.
5. WHITTINGTON JK. Public Health Concerns Associated with Care of Free-Living Birds. Vet Clin Exot Anim. 2011;14(3):491-505.
6. SOUZA MJ. Bacterial and Parasitic Zoonoses of Exotic Pets. Vet Clin Exot Anim. 2009; 12(3):401-15.
7. ABRAMS GA, PAUL-MURPHY J, MURPHY CJ. Conjunctivitis in birds. Vet Clin Exot Anim. 2002;5(2):287-309.
8. DORRESTEIN GM. Bacterial and Parasitic Diseases of Passerines. Vet Clin Exot Anim. 2009;12(3):433-51.
9. BALSAMO G, MAXTED AM, MIDLA JW ET AL. Compendium of Measures to Control Chlamydia psittaci Infection Among Humans (Psittacosis) and Pet Birds (Avian Chlamydiosis). Journal of Avian Medicine and Surgery. 2017;31(3):262-82.

RETOUR AU SOMMAIRE

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vébio)

LES PRÉREQUIS À LA RÉALISATION PRATIQUE ET À L'INTERPRÉTATION D'UN EXAMEN BACTÉRIOLOGIQUE

SAVOIR POURQUOI ON EFFECTUE L'EXAMEN

Dans la majorité des cas il s'agira de rechercher une infection face à des signes cliniques évocateurs, dans d'autres cas plus rares il pourra s'agir de rechercher le profil des germes saprophytes d'une région anatomique donnée (épidémiologie).

CONNAITRE LES NON-INDICATIONS

Il existe de nombreuses situations où il convient de ne pas prélever. Un mauvais prélèvement peut entraîner une erreur de diagnostic et la mise en place d'un traitement inutile ou inadapté.

JOINDRE LES COMMÉMORATIFS

Lorsque l'on effectue un prélèvement, il est indispensable de joindre les commémoratifs : rapporter le site de prélèvement, le mode de prélèvement, la ou les suspicions cliniques, rapporter si une antibiothérapie préalable a été prescrite (nature de l'antibiotique/ temps écoulé depuis l'arrêt de l'antibiothérapie).

ACHEMINER CORRECTEMENT ET RAPIDEMENT

L'acheminement au laboratoire d'analyse doit être le plus rapide possible (coursier, dépôt au laboratoire, transport express comme Chronopost par exemple). Si le prélèvement est ensemencé au laboratoire dans les heures qui suivent le prélèvement (maximum 4 heures), le prélèvement peut être réalisé sur un écouvillon sec stérile ou coton-tige® stérile humidifié avec sérum physiologique. En dehors de ce contexte il faut privilégier un prélèvement sur milieu de transport gélosé. Les milieux de transport permettent une conservation optimale pendant 48 heures. Les conditions optimales de prélèvement doivent respecter l'absence de traitement antibiotique préalable car l'antibiothérapie est susceptible d'inhiber fortement la croissance bactérienne *in vitro* et l'absence de désinfection préalable de la zone prélevée. Un nettoyage au sérum physiologique est en revanche possible.

CHOISIR SON LABORATOIRE ET COMMUNIQUER AVEC LE BIOLOGISTE

Le laboratoire d'analyse doit pouvoir proposer un antibiogramme adapté à la prescription vétérinaire et si possible pouvoir proposer un antibiogramme interprétatif. Il faut absolument solliciter la communication avec le biologiste lorsque l'interprétation pose problème au clinicien.

CONNAITRE LES RISQUES DE CONTAMINATION BACTÉRIENNE DES PRÉLÈVEMENTS ET LES ÉVITER

Il existe des sites de prélèvements qui sont naturellement riches en microbiote comme la peau ou les muqueuses. Les germes saprophytes de la peau lors de prélèvements cutanés ou transcutanés (articulations, LCR) ou de la cavité buccale lors de prélèvement de l'arbre respiratoire peuvent être isolés sans pour autant être responsables d'une infection du site prélevé. Pour éviter ce type de problème, se reporter aux instructions du tableau « prélèvements pour bactériologie ».

Pour les prélèvements au travers de fibroscope ou d'endoscope : respectez scrupuleusement les procédures de nettoyage de ces appareils et utiliser si possible des dispositifs de prélèvements à usage unique car les germes ubiquitaires de type *Pseudomonas* peuvent facilement coloniser le matériel et contaminer les prélèvements.

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vébio)

CONNAÎTRE LES RISQUES ET LES CAUSES D'ALTÉRATION DE LA VIABILITÉ DES GERMES

La viabilité des germes peut être mauvaise ou altérée :

- pour certains germes fragiles ;
- pour les germes anaérobies s'ils ont été en contact prolongé avec l'air ;
- si une antibiothérapie a été instaurée avant le prélèvement ;
- par un transport trop long.

GARDER À L'ESPRIT QU'ISOLEMENT D'UN GERME NE SIGNIFIE PAS TOUJOURS INFECTION

Il est particulièrement important de corréler cet isolement, à la clinique (fièvre, lésions purulentes), à la cytologie (présence de cellules inflammatoires, de germes intracellulaires) et éventuellement aux autres examens complémentaires (imagerie par exemple).

- Si les germes sont potentiellement saprophytes de la zone prélevée, l'interprétation peut être délicate.
- Certains germes peuvent avoir colonisé la zone prélevée sans pour autant être responsables d'une infection :
  - colonisation bactérienne vésicale lors de sondage urinaire ;
  - colonisation bactérienne respiratoire (*Pseudomonas* notamment) lors de ventilation mécanique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. CARTER GR. Selection and Submission of Clinical Specimens. In : Carter GR, Cole JR, eds, Diagnostic Procedure in Veterinary Bacteriology and Mycology. 5th Edition. St Louis : Elsevier ; 1990 : 11-4.

2. QUINN PJ ET COLL. Clinical Veterinay microbiology. St Louis ; Mosby ; 1994.

3. VAN HORN KG ET COLL. Comparison of 3 swab transport systems for direct release and recovery of aerobic and anaerobic bacteria. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008;6:471-3.

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - CHIEN / CHAT / NAC

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vébio)

PRÉLÈVEMENTS POUR BACTÉRIOLOGIE

TYPE DE PRÉLÈVEMENT	MATÉRIEL DE PRÉLÈVEMENT POUR MISE EN CULTURE ET ANTIBIOGRAMME	MATÉRIEL DE PRÉLÈVEMENT POUR RECHERCHE D'AGENTS BACTÉRIENS PAR PCR	COMMENT ÉVITER LES CONTAMINATIONS ?
Cutané	Ecouvillon avec milieu de transport	-	Préférez une bactériologie de suppuration ou de biopsies
Auriculaire	Ecouvillon avec milieu de transport	-	
Oculaire : cornée, conjonctive	Ecouvillon avec milieu de transport	Ecouvillon sec	Pour la cornée, préférez un grattage de la cornée. Attention de ne pas contaminer les prélèvements de cornée par les conjonctives et les prélèvements conjonctivaux par les paupières
Appareil respiratoire : lavage nasal, lavage trachéal, lavage broncho-alvéolaire	Tube sec **et** ensemencement de la gélose de transport avec un écouvillon plongé dans le liquide de lavage	Tube sec	Utilisation d'un fibroscope, d'un endoscope ou d'une sonde stérile protégée pour effectuer les prélèvements trachéaux ou broncho-alvéolaires. La présence de cellules épithéliales kératinisées ou de bactéries de type *Simonsiella* sont des indices de la contamination oro-pharyngée des prélèvements.
Liquides biologiques : épanchement, bile, synovie, liquide céphalorachidien	Tube sec **et** ensemencement de la gélose de transport avec un écouvillon plongé dans le liquide. Pour les recherches de germes anaérobies, éviter un contact de plus de 20 minutes avec l'oxygène, les écouvillons avec milieu de transport sont adaptés	Tube sec	Pour les ponctions transcutanées : procédez à une antisepsie de la zone cutanée de ponction
Urine	Tube borate ou ensemencement de la gélose de transport avec un écouvillon plongé dans l'urine	-	Récoltez les urines par cystocentèse ou par cathétérisme urétral

RETOUR AU SOMMAIRE

Stéphanie Beurlet-Lafarge
(Laboratoire Vébio)

Biopsie : tout site	Flacon avec milieu de transport ou à défaut une biopsie poussée dans la gélose de transport d'un écouvillon **et** une biopsie dans un flacon ou un tube avec sérum physiologique stérile. Pour les recherches de germes anaérobies, éviter un contact de plus de 20 minutes avec l'oxygène, les écouvillons avec milieu de transport sont adaptés	Flacon ou tube avec sérum physiologique stérile	
Sang	Flacon spécifique pour hémoculture :	Tube EDTA	Tondre et désinfecter la région de la prise de sang, récolter la quantité de sang indiquée sur le flacon à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stérile (habituellement 10 mL) et injecter ensuite le sang directement au travers du bouchon du flacon
Selles	Flacon	Ecouvillon rectal ou Flacon avec selles	
Matériel : ostéosynthèse, cathéter	Flacon avec milieu de transport	-	

RETOUR AU SOMMAIRE

FILIÈRE ANIMAUX DE COMPAGNIE - NAC

Aurélie Le Loch'
Labo NAC & Co

GUIDE PRATIQUE DES PRÉLÈVEMENTS POUR ANALYSE BACTÉRIOLOGIQUE CHEZ LES NAC

L'analyse bactériologique tient une place importante dans la pratique quotidienne de la médecine des NAC. Elle est souvent associée à une intervention chirurgicale (lors d'abcès dentaire par exemple, ou lors d'exérèse d'abcès sous-cutané).
Dans le cadre de l'application de la mesure 11 de la loi Ecoantibio 2017, cette analyse bactériologique doit se faire obligatoirement dans un laboratoire ayant développé une compétence vétérinaire.

RÈGLES GÉNÉRALES

Afin d'obtenir des résultats aussi exploitables que possible, il est important de [1,2] :

- effectuer des prélèvements en évitant les contaminations ;
- tenir compte de la localisation du site à prélever et du type d'analyse (recherche de germes aérobies et/ou anaérobies) ; le laboratoire fournit une liste de milieux de transport en fonction des germes recherchés et des sites de prélèvements ;
- stocker à 4°C puis acheminer les prélèvements le plus rapidement possible, dans des contenants adaptés ;
- réaliser les analyses dans un laboratoire proposant des antibiogrammes adaptés aux différentes espèces rencontrées chez les NAC ;
- joindre des commémoratifs précis, en indiquant notamment les traitements antibiotiques, antérieurs ou en cours ;
- interpréter les résultats avec attention. Les flores commensales des NAC ne sont pas toutes documentées, des colonisations peuvent avoir lieu sans être responsables de l'infection... Le dialogue avec le biologiste reste primordial.

SPÉCIFICITÉ DES ANALYSES BACTÉRIOLOGIQUES CHEZ LES NAC

- La petite taille des animaux fait du prélèvement bactériologique un réel défi. Les techniques et le matériel de prélèvement (techniques de rinçage/lavage avec volume réduit pour culture et/ou PCR, écouvillon pédiatrique avec milieu de transport liquide...) doivent être adaptés à chaque situation. Un échange préalable avec le laboratoire est essentiel. Le tableau 1 reprend les modalités de prélèvements en fonction des sites affectés.
- La conformation des abcès, très différente de chez le chien et le chat, varie selon l'espèce de NAC concernée. Il faut fréquemment coupler une exérèse chirurgicale à l'analyse bactériologique, afin d'assurer le bon traitement post-chirurgical.
- Les flores commensales sont différentes des espèces classiques, et même très différentes au sein d'une même famille d'animaux. L'interprétation des résultats par le laboratoire en fonction de l'espèce est donc primordiale.
- Les particularités de certaines espèces, comme celles à croissance dentaire continue, doivent être prises en compte lors de la demande d'analyse bactériologique : les recherches de germes aéro-anaérobies sont préconisées dans la plupart des cas, notamment lorsque les sphères ORL ou oculaire sont impliquées...
- Les antibiotiques testés doivent être adaptés à l'espèce prélevée, en fonction de leur toxicité potentielle et de leurs spécificités pharmacologiques, très différentes d'une espèce à l'autre.

Aurélie Le Loch'
Labo NAC & Co

CAS PARTICULIER DES ANALYSES PCR

De manière générale, le tube ou l'écouvillon doit être sec pour éviter une trop grande dilution. La petite taille des NAC oblige à effectuer des prélèvements de faible volume, qui peuvent conduire à envoyer le même échantillon pour PCR et culture bactériologique classique. Un contact avec le biologiste est recommandé pour définir préalablement les modalités optimales de prélèvement.

AFFECTIONS/ LOCALISATION	TYPE DE PRÉLÈVEMENT	MATÉRIEL DE PRÉLÈVEMENT/ CONTENANT POUR RECHERCHE D'AGENTS BACTÉRIENS PAR CULTURE	MATÉRIEL DE PRÉLÈVEMENT/ CONTENANT POUR RECHERCHE D'AGENTS BACTÉRIENS PAR PCR	CONSEILS
Affections cutanées	Grattage ou biopsie cutanée	Écouvillon avec milieu de transport (liquide de préférence)	-	Nettoyage préalable au NaCl possible
Collections purulentes	Coque de l'abcès ou de la collection proche de la coque	Écouvillon avec milieu de transport (liquide de préférence) ou tube sec si volumineux	-	Recueil du pus récent de la périphérie d'abcès à la seringue (et dilué dans du NaCl stérile), ou écouvillonnage/biopsie de la coque. Attention à la contamination cutanée (désinfection préalable)
Analyse de tissus (*ante* ou *post-mortem*)	Biopsie aseptique ou écouvillonnage profond d'organes	Écouvillon avec milieu de transport (liquide de préférence)	Petit pot ou tube sec	A réaliser en périphérie de la lésion (avec présence de tissu sain)
Affections ORL	Jetage nasal : lavage nasal et/ou écouvillonnage nasal	Écouvillon avec milieu de transport (liquide de préférence) ou tube sec si lavage volumineux	Lavage ou écouvillon sur tube sec	Désinfection des narines, injection/réaspiration de 1-2 ml de NaCl stérile dans le nez, et/ou écouvillonnage profond
	Si dacryocystite associée : lavage naso-lacrymal	Écouvillon avec milieu de transport (liquide de préférence) ou tube sec si lavage volumineux	Lavage ou écouvillon sur tube sec	Désinfection des narines, injection de 1-2 ml de NaCl stérile dans le canal lacrymal à l'aide d'un cathéter, recueil du liquide au niveau des narines
	Écouvillonnage ou lavage léger lors d'affection auriculaire externe ou profonde	Écouvillon avec milieu de transport (liquide de préférence)	-	Écouvillonnage simple si otite externe, lavage par myringotomie si affection moyenne légère, prélèvement de la paroi et des sécrétions si abaissement/ablation de conduit

Aurélie Le Loch'
Labo NAC & Co

Affections respiratoires basses	Lavage trachéo-bronchique ou trachéo-alvéolaire,	Tube avec milieu de transport ou tube sec, accompagné d'un tube EDTA si cytologie demandée	Tube sec stérile, écouvillon sur tube sec	Attention à la contamination buccale. Sous sédation, instillation et réaspiration de NaCl stérile tiédi (3-10ml/kg PV selon l'espèce) à l'aide d'une sonde
Affections dentaires	Coque de l'abcès et/ ou portion proximale de la dent (zone en contact avec la gencive)	Écouvillon avec milieu de transport (liquide de préférence)	-	Attention à la contamination buccale : prélèvement par le trou de l'abcès directement. Si dent associée, ne pas envoyer la partie en contact avec la cavité buccale
Affections digestives	Lavage et/ou écouvil-lonnage de jabot,	Écouvillon avec milieu de transport (liquide de préférence) ou liquide mis dans un tube sec	-	Attention à la contamination buccale. Lavage réalisé à l'aide d'une sonde de gavage métallique avec instillation/ réaspiration de NaCl stérile
	Selles ou écouvillon rectal/cloacal	Milieu de transport si peu volumineux, sinon pot ou tube sec stérile	Pot ou tube sec stérile, écouvillon sur tube sec	De la matière fraiche vaut mieux qu'un écouvillon. Si peu de matière, imbiber l'écouvil-lon avec du NaCl avant de prélever le rectum/cloaque
Affections urinaires	Ponction par cystocentèse de préférence	Tube sec si volume suffisant (pour ECBU complet), sinon tube avec milieu de transport liquide.	Pot ou tube sec stérile, écouvillon sur tube sec	-
Affections oculaires	Raclage doux de la cornée ou de la conjonctive	Écouvillon avec milieu de transport (liquide de préférence)	Étube sec	Attention à la contamination conjonctivale/palpébrale
Liquides biologiques, épanchements...	Ponction et/ou écouvillonnage	Écouvillon avec milieu de transport (liquide de préférence) ou tube sec, si volumineux	Tube sec stérile	-
Matériel (osseux, cathéter...)	Matériel	Écouvillon avec milieu de transport (liquide de préférence)	-	-

RETOUR AU SOMMAIRE

Aurélie Le Loch'
Labo NAC & Co

À RETENIR

- **Prélever en évitant les contaminations par les flores commensales.**
- **Conserver à +4°C en attendant l'envoi au laboratoire.**
- **Acheminer rapidement au laboratoire sur un milieu de transport adapté afin de limiter au maximum la dessication et la destruction des germes fragiles.**
- **En cas de recherche de germes anaérobies, le prélèvement doit être aussi volumineux que possible. Éviter au maximum le contact avec l'air.**
- **Le laboratoire doit proposer des antibiogrammes adaptés aux espèces prélevées.**
- **Importance de la discussion et de l'interprétation des résultats avec le biologiste responsable de l'analyse.**

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. MARKEY BK. AND AL., Clinical veterinary microbiology 2nd ed, Ed. Mosby Elsevier, 2013.
2. DENIS F. AND AL., Bactériologie médicale - Techniques Usuelles, 2e ed., Ed. Elsevier Masson, 2007.
3. TYRELL K.L AND AL., Comparison of the Copan eSwab System with an Agar Swab Transport System for Maintenance of Fastidious Anaerobic Bacterium Viability, Journal of Clinical Microbiology, May 2016