EnvA
École nationale vétérinaire d'Alfort

Établissement d'enseignement supérieur et de recherche du Ministère de l'agriculture et de l'alimentation

PORTEUR D'HISTOIRE
ACTEUR D'AVENIR

ANTIBIORÉSISTANCE
ANTIBIOTHÉRAPIE RESPONSABLE

Vincent Plassard, ENVA

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE L'ALIMENTATION

agreenium
institut agronomique vétérinaire & forestier de France

UNIVERSITÉ PARIS-EST

ANTIBIOTHÉRAPIE RESPONSABLE AU QUOTIDIEN

Prudence

Diminuer l'utilisation des antibiotiques, en particulier :

- Des spécialités à large spectre
- Des Antibiotiques d'Importance Critique (AIC)

Raison

Maximiser l'efficacité thérapeutique sur la base de paramètres PK et PD, tout en minimisant le développement et la dissémination de phénomènes d'antibiorésistance

ANTIBIOTHÉRAPIE RESPONSABLE
LES GRANDS PRINCIPES (1)

Le diagnostic d'une maladie infectieuse repose d'abord sur l'examen clinique

- Il permet de localiser le (les) site(s) de l'infection
- Il permet de proposer une étiologie bactérienne probabiliste

L'examen bactériologique devrait être proposé et réalisé aussi souvent que possible quand une maladie infectieuse bactérienne est suspectée

- Le coût est un frein évident
- Au-delà du prix, la plupart des cas ne seront pas de bons sujets

ANTIBIOTHÉRAPIE RESPONSABLE
LES GRANDS PRINCIPES (2)

Les antibiotiques bactéricides ne sont pas nécessairement plus efficaces que les antibiotiques bactériostatiques

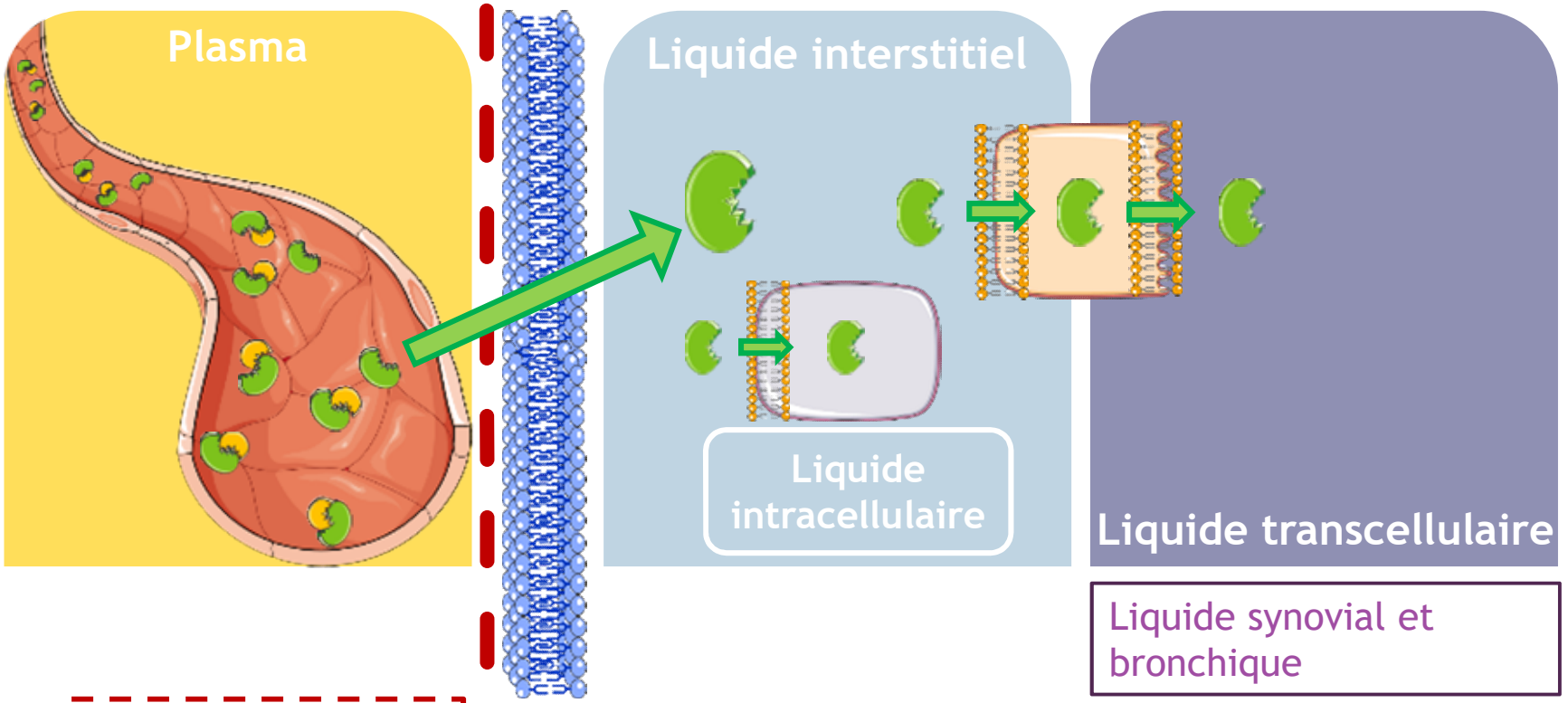
- Manque cruel de données bibliographiques permettant de prouver la supériorité des bactéricides

ANTIBIOTHÉRAPIE RESPONSABLE
LES GRANDS PRINCIPES (3)

La distribution inadéquate de l'antibiotique au site de l'infection - la biophase - peut expliquer certains échecs thérapeutiques et encourage l'apparition de phénomènes d'antibiorésistance

- La connaissance des phénomènes d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination sont des pré-requis à l'usage responsable des antibiotiques
- La majorité des infections en médecine vétérinaire sont extracellulaires et sont localisées au liquide interstitiel

DISTRIBUTION & ÉLIMINATION DES FAMILLES ANTIBIOTIQUES D'INTÉRÊT



Liquide synovial et bronchique

Capillaire fenêtré

Barrière d'organe
mamelle, SNC, milieux de l'œil

DISTRIBUTION & ÉLIMINATION DES FAMILLES ANTIBIOTIQUES D'INTÉRÊT

Familles	Distribution		Elimination		
	Organes	Barrière	Urinaire	Biliaire	Mammaire
FQ	5	5	+	+	+
Florfénicol	5	5	+/-	+	+
C3G-C4G	2	1	++	+/-	-
Tétracyclines	3	3	++	+/-	+/-
Pénicillines A	2	1	++	-	-
Pénicilline G	2	1	++	-	-
Macrolides	4	3	+/-	+	+
Lincosamides	4	3	-	+	+
Aminosides	2	1	++	-	-
TMPS	4	3 à 4	++	+/-	+/-
Colistine	2	1	++	-	-

Distribution	5 = très bonne	4 = bonne
3 = moyenne	2 = médiocre	1 = très médiocre

ANTIBIOTHÉRAPIE RESPONSABLE
LES GRANDS PRINCIPES (4)

L'instauration de l'antibiothérapie comme sa durée doivent être fondées sur la clinique du patient, son évolution, et sur des examens bactériologiques

- L'euthanasie reste parfois préférable face à des maladies infectieuses aigues au pronostic désespéré ou face à des cas chroniques
- L'antibiothérapie raisonnée et prudente ne peut être concevable que dans un cadre de détection précoce de la maladie
- La durée du traitement devrait être aussi courte que possible
    - En opposition complète avec les formulations longue action

ANTIBIOTHÉRAPIE RESPONSABLE
LES GRANDS PRINCIPES (5)

Des facteurs individuels doivent être pris en considération dans le choix de l'antibiotique

- Type de production : lait *versus* viande
- Insuffisance d'organe : rénale ou hépatique
- Âge : veau pré-ruminant, jeune bovin sevré, bovin adulte

Une antibiothérapie appropriée demande de connaître les schémas posologiques d'optimisation des antibiotiques s'ils existent

- Optimisation fondée sur le mécanisme d'action des antibiotiques

MODE D'ACTION DES FAMILLES ANTIBIOTIQUES D'INTÉRÊT

Famille	Type d'activité	Paramètre PK/PD à privilégier
Béta-lactamines	**Bactéricide t-dépendant** Germes en croissance	Temps de contact T>MIC
Colistine **Aminosides**	**Bactéricide [dépendant]** Germes au repos	Pic de concentration plasmatique (**IV**)
FQ	**Bactéricide** **[dépendant]** Gram – **t-dépendant** Gram + et myco.	Pic de concentration plasmatique Gram - (**IV**) Temps de contact Gram +
Sulfamides **Triméthoprime**	**Bactériostatique** séparément **Bactéricide t-dépendant** si association	Temps de contact
Macrolides **Lincosamides** **Phénicolés** **Tétracyclines**	**Bactériostatique**	Temps de contact

ANTIBIOTHÉRAPIE RESPONSABLE
LES QUESTIONS CLÉS (1)

L'antibiothérapie de première intention est-elle nécessaire ? Avant l'obtention de résultats bactériologiques ?

Si oui, quel antibiotique doit-être sélectionné ?

- Actif sur la (les) bactérie(s) le plus probablement responsable(s)
- Distribué et actif au site de l'infection
- *Primum non nocere*
- Au spectre aussi étroit que possible
    - Souvent en désaccord avec une antibiothérapie probabiliste de première intention, le spectre supposé étant souvent large

SPECTRE D'ACTIVITÉ DES FAMILLES ANTIBIOTIQUES D'INTÉRÊT

Familles	Aérobies		Anaérobies		Myco-plasmes
	Gram +	Gram -	Gram +	Gram -	
FQ	+	++	-	-	+
Florfénicol	++	++	+	+	+
C3G-C4G	++	++	++	+	-
Tétracyclines	+	+	+	+	+
Pénicillines A	++	+	++	+	-
Pénicilline G	++	-	++	+	-
Macrolides	++	+/-	++	+	+
Lincosamides	++	-	++	+	+
Aminosides	+/-	++	-	-	-
TMPS	+	+	-	-	-
Colistine	-	++	-	-	-

Activité prononcée | Activité modérée
Activité limitée | Activité nulle

RÉSISTANCES ACQUISES RECENSÉES DES FAMILLES ANTIBIOTIQUES D'INTÉRÊT

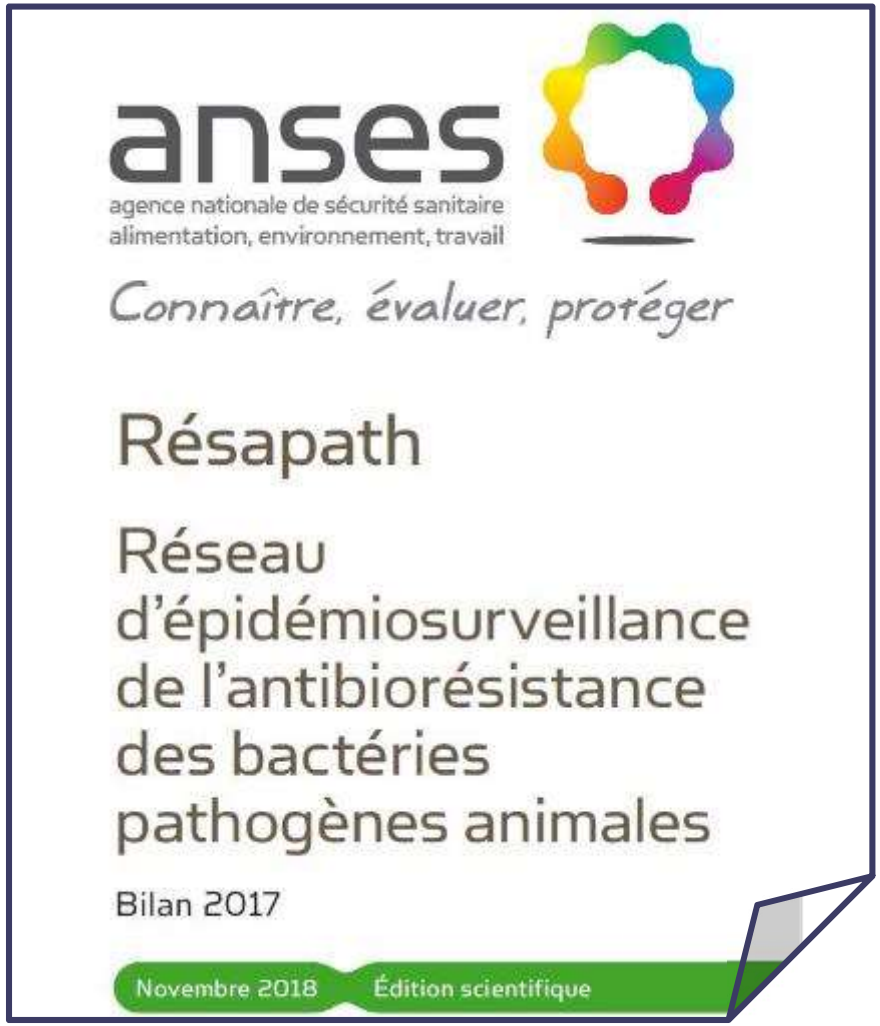
En l'absence de données locales, le suivi de l'antibiorésistance peut reposer sur des données nationales représentatives

- Rapport annuel du RESAPATH
- Librement accessible sur le site de l'ANSES
- Publié en Novembre de chaque année

Que contient-il ?

- Profils de sensibilité de certaines bactéries dans certaines affections
- Seuils épidémiologiques

Population bactérienne à tendance résistante si <80% de sensibilité



ANTIBIOTHÉRAPIE RESPONSABLE
LES QUESTIONS CLÉS (2)

Que l'antibiothérapie probabiliste de première intention soit mise en place ou non, quand le prélèvement et l'analyse sont-ils nécessaires ?

- Si la condition met en danger la vie de l'animal
- Si le patient répond mal à l'antibiothérapie, ou s'il s'agit d'une récidive, ou s'il y a une suspicion de bactérie multi-résistante
- Si la pathologie concerne un lot ou le troupeau

ANTIBIOTHÉRAPIE RESPONSABLE
LES QUESTIONS CLÉS (3)

Quelle est la dose la plus appropriée ?

Quel est l'intervalle le plus approprié entre deux administrations ?

Quelle est la durée de traitement la plus appropriée ?

En règle générale, les indications données par le RCP doivent être respectées. La modification de la posologie s'accompagne d'une modification des temps d'attente, elle peut être justifiée sur la base…

- D'une optimisation du mode d'action
- D'un site d'infection difficile à atteindre
- D'une diminution de la sélection de l'antibiorésistance

ANTIBIOTHÉRAPIE RESPONSABLE « AUTRES CAS CLINIQUES »

L'antibiothérapie responsable au travers de cas cliniques

- Un cas d'affection respiratoire du jeune non-sevré
- Un cas d'affection rénale de l'adulte
- Un cas d'affection neurologique du jeune sevré
- Un cas d'affection néonatale

CAS CLINIQUE N°1

CAS CLINIQUE N°1 ÉNONCÉ

Veau Prim'Holstein, 1 mois

Motif : abattement et toux sèche

- Depuis la veille
- Pas de vaccination systématique
- Pas de traitement mis en place
- Pas de maladie enzootique

À l'examen clinique,

- 40,2°C FR 80 mpm FC 160 bpm
- Dyspnée expiratoire
- Toux sèche spontanée et déclenchable
- Bruits claquants à l'auscultation, bilatéraux & cranio-ventraux

CAS CLINIQUE N°1 ÉNONCÉ

Veau Prim'Holstein, 1 mois

Motif : abattement et toux sèche

- Depuis la veille
- Pas de vaccination systématique
- Pas de traitement mis en place
- Pas de maladie enzootique

À l'examen clinique,

- 40,2°C FR 80 mpm FC 160 bpm
- Dyspnée expiratoire
- Toux sèche spontanée et déclenchable
- Bruits claquants à l'auscultation, bilatéraux & cranio-ventraux

☑ Diagnostic clinique de maladie infectieuse

Bronchopneumonie

D'après l'examen clinique

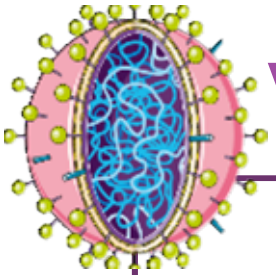
Infectieuse

D'après nos connaissances sur l'étiologie des BPI chez le veau ou le jeune bovin

Aigue

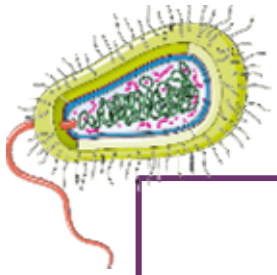
D'après l'anamnèse

CAS CLINIQUE N°1
ÉTIOLOGIE BPIA CHEZ LE JEUNE VEAU



Virus

Pi3
VRSB
BVDV
Coronavirus
Adénovirus



Bactérie

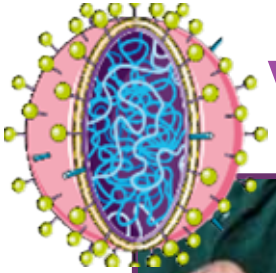
M. haemolytica

P. multocida

H. somni

M. bovis

CAS CLINIQUE N°1
EXAMENS COMPLÉMENTAIRES



Virus

Bactérie

☑ Examen bactériologique

CAS CLINIQUE N°1
LES QUESTIONS CLÉS AVANT DE TRAITER

Est-ce judicieux ? Est-ce nécessaire ?

Le dogme est encore le suivant : surinfection systématique en pathologie respiratoire en l'absence de traitement antibiotique quelle que soit l'étiologie initiale

Une antibiothérapie probabiliste de première intention est donc justifiée

CAS CLINIQUE N°1
LES QUESTIONS CLÉS AVANT DE TRAITER

Quel est l'antibiotique de première intention le plus adapté ?

D'un point de vue pharmacodynamique…

- Quels sont les germes suspectés ?
    - Pasteurelles
    - Mycoplasmes

D'un point de vue pharmacocinétique…

- Quel est le site de l'infection ?
    - Parenchyme pulmonaire
        - Liquide extracellulaire virtuellement assimilable à du plasma
    - Sécrétions bronchiques
        - Passage transcellulaire

CAS CLINIQUE N°1
PARAMÈTRES PD & PK

Familles	Aérobies Gram -	Myco-plasmes	Diffusion
FQ			
Florfénicol			
C3G-C4G			
Tétracyclines			
Pénicillines A			
Pénicilline G			
Macrolides			
Lincosamides			
Aminosides			
TMPS			
Colistine			

CAS CLINIQUE N°1
PARAMÈTRES PD : ACTIVITÉ NATURELLE

Familles	Aérobies Gram -	Myco-plasmes	Diffusion
FQ	++	+	
Florfénicol	++	+	
C3G-C4G	++	-	
Tétracyclines	+	+	
Pénicillines A	+	-	
Pénicilline G	-	-	
Macrolides	+/-	+	
Lincosamides	-	+	
Aminosides	++	-	
TMPS	+	-	
Colistine	++	-	

- Spectre inadapté myco.
- Spectre inadapté myco.
- Spectre inadapté
- Association possible
- Spectre inadapté myco.

CAS CLINIQUE N°1
PARAMÈTRES PD : ACTIVITÉ NATURELLE

Familles	Aérobies Gram -	Myco-plasmes	Diffusion
FQ	++	+	
Florfénicol	++	+	
C3G-C4G	++	-	
Tétracyclines	+	+	
Pénicillines A	+	-	
Macrolides	+/-	+	
Lincosamides Aminosides	++	+	
TMPS	+	-	
Colistine	++	-	

Un spectre mycoplasmes, en l'absence d'antécédents ou de forte suspicion clinique (polyarthrite, otite interne) n'est pas obligatoire

Au praticien de décider et de justifier

CAS CLINIQUE N°1
PARAMÈTRES PD : RÉSISTANCES ACQUISES

Familles	Aérobies Gram -	Myco-plasmes	Diffusion
FQ	++	+	
Florfénicol	++	+	
C3G-C4G	++	-	
Tétracyclines	+	+	
Pénicillines A	+	-	
Macrolides	+/-	+	
Lincosamides Aminosides	++	+	
TMPS	+	-	
Colistine	++	-	

Données Resapath 2017, *Pasteurella multocida*

Antibiotique	*Total (N)*	% S
Amoxicilline	*210*	100
Amoxicilline Ac. clavulanique	*207*	99
Céfalexine	*62*	98
Ceftiofur	*214*	99
Cefquinome 30 µg	*195*	97
Streptomycine 10 UI	*157*	37
Kanamycine 30 UI	*30*	80
Gentamicine 10 UI	*190*	96
Néomycine	*35*	49
Tétracycline	*214*	66
Doxycycline	*139*	69
Florfénicol	*218*	100
Ac. nalidixique	*70*	83
Ac. oxolinique	*124*	73
Fluméquine	*148*	76
Enrofloxacine	*217*	94
Marbofloxacine	*189*	100
Triméthoprime-Sulfamides	*220*	93

CAS CLINIQUE N°1
PARAMÈTRES PD : RÉSISTANCES ACQUISES

Familles	Aérobies Gram -	Myco-plasmes	Diffusion
FQ	++	+	
Florfénicol	++	+	
C3G-C4G	++	-	
Tétracyclines	+	+	
Pénicillines A	+	-	
Macrolides	+/-	+	
Lincosamides Aminosides	++	+	
TMPS	+	-	
Colistine	++	-	

Données Resapath 2017, *Mannheimia haemolytica*

Antibiotique	*Total (N)*	% S
Amoxicilline	*136*	96
Amoxicilline Ac. clavulanique	*136*	99
Céfalexine	*55*	100
Ceftiofur	*137*	100
Cefquinome 30 µg	*118*	100
Streptomycine 10 UI	*90*	12
Gentamicine 10 UI	*117*	94
Néomycine	*37*	49
Tétracycline	*139*	78
Doxycycline	*71*	70
Florfénicol	*139*	99
Ac. nalidixique	*62*	90
Ac. oxolinique	*64*	88
Fluméquine	*89*	87
Enrofloxacine	*140*	96
Marbofloxacine	*114*	100
Triméthoprime-Sulfamides	*142*	96

CAS CLINIQUE N°1
PARAMÈTRES PD : RÉSISTANCES ACQUISES

Familles	Aérobies Gram -	Myco-plasmes	Diffusion
FQ	++	+	
Florfénicol	++	+	
C3G-C4G	++	-	
Pénicillines A	+	-	
Macrolides	+/-	+	
Lincosamides Aminosides	++	+	
TMPS	+	-	
Colistine	++	-	

Plusieurs questions !

Profils manquants…

- *Histophilus somni*
- *Mycoplasma bovis*

Une limite, inhérente à la difficulté d'isolement et de croissance *in vitro*

Antibiotiques manquants…

- Macrolides
- Lincosamides
- Colistine

CAS CLINIQUE N°1
PARAMÈTRES PK

Familles	Aérobies Gram -	Myco-plasmes	Diffusion
FQ	++	+	5
Florfénicol	++	+	5
C3G-C4G	++	-	3
Pénicillines A	+	-	3
Macrolides	+/-	+	5
Lincosamides Aminosides	++	+	5 2
TMPS	+	-	4
Colistine	++	-	1

Parmi les antibiotiques supposés actifs sur les bactéries supposées présentes…

Lesquels parviennent au site de l'infection ?

→ Distribution insuffisante

CAS CLINIQUE N°1
PREMIER TRI

Familles	Aérobies Gram -	Myco-plasmes	Diffusion
FQ	++	+	5
Florfénicol	++	+	5
C3G-C4G	++	-	3
Pénicillines A	+	-	3
Macrolides	+/-	+	5
Lincosamides Aminosides	++	+	5 / 2
TMPS	+	-	4

Premier choix fondé sur…

- Le spectre naturel
- Les profils de sensibilité de *Pasteurella multocida* et *Mannheimia haemolytica* recensés à l'échelle nationale
- La distribution supposée au site de l'infection
  - Parenchyme
  - Sécrétions

Comment affiner encore ?

CAS CLINIQUE N°1
AUTRES PARAMÈTRES

Toxicité : globalement les antibiotiques sont sûrs d'utilisation

- A l'exception des **aminosides** et de la **colistine** : **néphrotoxicité marquée**
    - Critère non discriminant dans ce cas précis

CAS CLINIQUE N°1
AUTRES PARAMÈTRES

La prudence

- Quels sont les antibiotiques dont l'efficacité doit être préservée ?
- Quelle est la place des AIC dans le traitement des BPIA ?

L'optimisation du schéma posologique

- Elle doit permettre…
  - Non seulement une meilleure guérison
  - Mais également de diminuer les risques de sélection d'antibiorésistance
- Voie IV à privilégier pour une distribution rapide au parenchyme pulmonaire
  - Intéressant pour les antibiotiques bactéricides [dépendant]

CAS CLINIQUE N°1
OPTIMISATION

Familles	Aérobies Gram -	Myco-plasmes	Diffusion
FQ	++	+	5
Florfénicol	++	+	5
C3G-C4G	++	-	3
Pénicillines A	+	-	3
Macrolides	+/-	+	5
Lincosamides Aminosides	++	+	5 2
TMPS	+	-	4

Optimisation possible Gram -
IV disponible
[la plus élevée]

Optimisation possible
Augmenter la fréquence d'administration

CAS CLINIQUE N°1
PRUDENCE

Familles	Aérobies Gram -	Myco-plasmes	Diffusion	
FQ	++	+	5	AIC, preuve de la sensibilité
Florfénicol	++	+	5	Efficacité à préserver
C3G-C4G	++	-	3	AIC, preuve de la sensibilité
Pénicillines A	+	-	3	
Macrolides	+/-	+	5	Macrolides LA
Lincosamides Aminosides	++	+	5 2	
TMPS	+	-	4	

CAS CLINIQUE N°1
CHOIX FINAL

Familles	Aérobies Gram -	Myco-plasmes	Diffusion	Choix	
FQ	++	+	5	3ème ligne	
Florfénicol	++	+	5	2ème ligne	
C3G-C4G	++	-	3	3ème ligne	
Pénicillines A	+	-	3	1ère ligne	
Macrolides	+/-	+	5	1ère	2ème macrolides LA
Lincosamides Aminosides	++	+	5 2	1ère ligne	
TMPS	+	-	4	1ère ligne	

CAS CLINIQUE N°1
DERNIÈRES QUESTIONS

Durée du traitement ?

- Respecter les indications RCP

Réévaluation ?

- Après 48 à 72 heures : résolution de l'hyperthermie et amélioration de la respiration attendues

Prélèvement ?

- Sur des veaux du même lot en hyperthermie

Conséquence de l'optimisation sur les temps d'attente si les doses recommandées sont dépassées ?

- Temps d'attente forfaitaire minimum de 28 jours

Quand pratiquer la métaphylaxie et avec quels antibiotiques ?

- Pas de critère clair, nécessite une analyse économique et de risque
- Le choix est fondé sur les mêmes critères que précédemment, mais une formulation LA sera indispensable
    - Voie orale à proscrire, bien évaluer le poids des animaux
- Une métaphylaxie ne saurait suppléer à un audit respiratoire

CAS CLINIQUE N°2

CAS CLINIQUE N°2 ÉNONCÉ

Vache Normande

Motif : amaigrissement et dysorexie

- Depuis plusieurs semaines
- Amélioration sous traitement antibiotique puis rechute
- « Bricole »

À l'examen clinique,

- Paramètres vitaux dans les normes
- Diminution des contractions du rumen, en fréquence et en amplitude
- PTR : néphromégalie gauche
- Sondage urinaire : urines troubles avec flammèches de fibrine

CAS CLINIQUE N°2 ÉNONCÉ

Vache Normande

Motif : amaigrissement et dysorexie

- Depuis plusieurs semaines
- Amélioration sous traitement antibiotique puis rechute
- « Bricole »

À l'examen clinique,

- Paramètres vitaux dans les normes
- Diminution des contractions du rumen, en fréquence et en amplitude
- PTR : néphromégalie gauche
- Sondage urinaire : urines troubles avec flammèches de fibrine

☑ Diagnostic clinique de maladie infectieuse

Pyélonéphrite

D'après l'examen clinique et l'analyse des urines prélevées par sondage

CAS CLINIQUE N°2
LES QUESTIONS CLÉS AVANT DE TRAITER

Le traitement est-il judicieux ?

- Pronostic réservé à sombre
- Nécessité d'évaluer le caractère unilatéral/bilatéral
- Nécessité d'explorer l'éventualité d'une IRC
    - Mesure de la densité urinaire
    - Dosage de l'urée et de la créatinine
- L'euthanasie reste une possibilité pour une affection rénale chronique associée à une IRC

CAS CLINIQUE N°2
LES QUESTIONS CLÉS AVANT DE TRAITER

<u>Nature infectieuse certaine</u>, les principales bactéries responsables de pyélonéphrite chez les bovins sont ?

- *Escherichia coli*
- *Corynebacterium renale*
- *Staphylococcus* spp.
- *Streptococcus* spp.
- *Trueperella pyogenes*

Critère inhérent à l'individu & à la pathologie

- Affection rénale & urinaire : élimination urinaire sous forme active
- Les antibiotiques néphrotoxiques ne seront probablement pas un premier choix

CAS CLINIQUE N°2
PARAMÈTRES PK, PD & TOXICITÉ

Familles	Aérobies		Elimination	Toxicité
	Gram +	Gram -	Urinaire	
FQ				
Florfénicol				
C3G-C4G				
Tétracyclines				
Pénicillines A				
Pénicilline G				
Macrolides				
Lincosamides				
Aminosides				
TMPS				
Colistine				

CAS CLINIQUE N°2
PARAMÈTRES PD

Familles	Aérobies		Elimination	Toxicité
	Gram +	Gram -	Urinaire	
FQ	+	++		
Florfénicol	++	++		
C3G-C4G	++	++		
Tétracyclines	+	+		
Pénicillines A	++	+		
Pénicilline G	++	-		
Macrolides	++	+/-		
Lincosamides	++	-		
Aminosides	+/-	++		
TMPS	+	+		
Colistine	-	++		

Spectre inadapté

Spectre inadapté

CAS CLINIQUE N°2
PARAMÈTRES PD

Familles	Aérobies		Elimination	Toxicité
	Gram +	Gram -	Urinaire	
FQ	+	++		
Florfénicol	++	++		
C3G-C4G	++	++		
Tétracyclines	+	+		
Pénicillines A	++	+		
Pénicilline G	++	-		
Macrolides	++	+/-		
Lincosamides	++	-		
Aminosides	+/-	++		
TMPS	+	+		
Colistine	-	++		

La pénicilline G et les aminosides ont un spectre restreint mais intéressant :

- Péni G ATB de choix pour *Corynebacterium renale*
- Aminosides très intéressant pour *E. coli*

CAS CLINIQUE N°2
PARAMÈTRES PK

Familles	Aérobies		Elimination	Toxicité
	Gram +	Gram -	Urinaire	
FQ	+	++	+	
Florfénicol	++	++	+/-	
C3G-C4G	++	++	++	
Tétracyclines	+	+	++	
Pénicillines A	++	+	++	
Pénicilline G	++	-	++	
Macrolides	++	+/-	+/-	
Lincosamides	++	-	-	
Aminosides	+/-	++	++	
TMPS	+	+	++	
Colistine	-	++	++	

Elimination inadaptée

Elimination inadaptée

CAS CLINIQUE N°2
PARAMÈTRES PK

Familles	Aérobies		Elimination	Toxicité
	Gram +	Gram -	Urinaire	
FQ	+	++	+	
Florfénicol	++	++	+/-	
C3G-C4G	++	++	++	
Tétracyclines	+	+	++	
Pénicillines A	++	+	++	
Pénicilline G	++	-	++	
Macrolides	++	+/-	+/-	
Lincosamides	++	-	-	
Aminosides	+/-	++	++	
TMPS	+	+	++	
Colistine	-	++	++	

CAS CLINIQUE N°2
NÉPHROTOXICITÉ

Familles	Aérobies		Elimination	Toxicité
	Gram +	Gram -	Urinaire	
FQ	+	++	+	-
Florfénicol	++	++	+/-	-
C3G-C4G	++	++	++	-
Tétracyclines	+	+	++	-
Pénicillines A	++	+	++	-
Pénicilline G	++	-	++	-
Macrolides	++	+/-	+/-	-
Lincosamides	++	-	-	-
Aminosides	+/-	++	++	++
TMPS	+	+	++	+/-
Colistine	-	++	++	++

→ DHS peu néphrotoxique

CAS CLINIQUE N°2
NÉPHROTOXICITÉ

Familles	Aérobies		Elimination	Toxicité
	Gram +	Gram -	Urinaire	
FQ	+	++	+	-
Florfénicol	++	++	+/-	-
C3G-C4G	++	++	++	-
Tétracyclines	+	+	++	-
Pénicillines A	++	+	++	-
Pénicilline G	++	-	++	-
Macrolides	++	+/-	+/-	-
Lincosamides	++	-	-	-
Aminosides	+/-	++	++	++
TMPS	+	+	++	+/-
Colistine	-	++	++	++

CAS CLINIQUE N°2
PRUDENCE

Familles	Aérobies		Elimination	Toxicité
	Gram +	Gram -	Urinaire	
FQ	+	++	+	-
Florfénicol	++	++	+/-	-
C3G-C4G	++	++	++	-
Tétracyclines	+	+	++	-
Pénicillines A	++	+	++	-
Pénicilline G	++	-	++	-
Macrolides	++	+/-	+/-	-
Lincosamides	++	-	-	-
Aminosides	+/-	++	++	++
TMPS	+	+	++	+/-
Colistine	-	++	++	++

AIC, pas d'urgence

AIC, pas d'urgence

CAS CLINIQUE N°2
ANTIBIOTIQUES ÉLIMINÉS

Familles	Aérobies		Elimination	Toxicité
	Gram +	Gram -	Urinaire	
Tétracyclines	+	+	++	-
Pénicillines A	++	+	++	-
Pénicilline G	++	-	++	-
Aminosides	+/-	++	++	++
TMPS	+	+	++	+/-

CAS CLINIQUE N°2
CHOIX FINAL

Familles	Aérobies		Elimination	Toxicité	Choix
	Gram +	Gram -	Urinaire		
Tétracyclines	+	+	++	-	1er
Pénicillines A	++	+	++	-	1er
Pénicilline G	++	-	++	-	2ème
Aminosides	+/-	++	++	++	2ème
TMPS	+	+	++	+/-	2ème

Préférence PK/PD

Synergie péniDHS
Les associations sont à éviter dans le cadre d'une antibiothérapie responsable

Préférence PK/PD

CAS CLINIQUE N°3

CAS CLINIQUE N°3 ÉNONCÉ

Jeune bovin Prim'Holstein d'un an

Motif : difficultés à la préhension et à la mastication des aliments

- Fourrage humide

À l'examen clinique,

- Abattement
- Paramètres vitaux dans les normes
- Hémiplégie et anesthésie faciales du côté gauche
- Protrusion de la langue et boule de nourriture coincée du côté gauche
- Réflexe palpébral absent à gauche mais menace conservée

CAS CLINIQUE N°3 ÉNONCÉ

Jeune bovin Prim'Holstein d'un an

Motif : difficultés à la préhension et à la mastication des aliments

- Fourrage humide

À l'examen clinique,

- Abattement
- Paramètres vitaux dans les normes
- Hémiplégie et anesthésie faciales du côté gauche
- Protrusion de la langue et boule de nourriture coincée du côté gauche
- Réflexe palpébral absent à gauche mais menace conservée

☑ Diagnostic clinique de maladie infectieuse

Listériose

D'après l'examen clinique qui révèle une atteinte du tronc cérébral caudal et les commémoratifs

CAS CLINIQUE N°3
LES QUESTIONS CLÉS AVANT DE TRAITER

L'agent de la listériose chez les bovins ?

- *Listeria monocytogenes*
- Gram + aérobie, anaérobie facultatif

Le traitement est-il judicieux ?

- Pronostic réservé à sombre
- Traitement illusoire sur un animal couché, comateux ou convulsif
    - Préférer l'euthanasie pour autopsie et diagnostic bactériologique de certitude sur l'encéphale
    - La ponction de LCS n'est qu'un examen d'orientation ici
    - La bactériologie se fait *post-mortem*

CAS CLINIQUE N°3
PARAMÈTRES PK & PD

Familles	Aérobies	Distribution	
	Gram +	SNC	SNC*
FQ			
Florfénicol			
C3G-C4G			
Tétracyclines			
Pénicillines A			
Pénicilline G			
Macrolides			
Lincosamides			
Aminosides			
TMPS			
Colistine			

CAS CLINIQUE N°3
PARAMÈTRES PD

Familles	Aérobies	Distribution	
	Gram +	SNC	SNC*
FQ	+		
Florfénicol	++		
C3G-C4G	++		
Tétracyclines	+		
Pénicillines A	++		
Pénicilline G	++		
Macrolides	++		
Lincosamides	++		
Aminosides	+/-		
TMPS	+		
Colistine	-		

→ Spectre restreint G-

→ Spectre restreint G-

CAS CLINIQUE N°3
PARAMÈTRES PD

Familles	Aérobies	Distribution	
	Gram +	SNC	SNC*
FQ	+		
Florfénicol	++		
C3G-C4G	++		
Tétracyclines	+		
Pénicillines A	++		
Pénicilline G	++		
Macrolides	++		
Lincosamides	++		
TMPS	+		

CAS CLINIQUE N°3
PARAMÈTRES PK : SANS INFLAMMATION

Familles	Aérobies	Distribution	
	Gram +	SNC	SNC*
FQ	+	5	
Florfénicol	++	5	
C3G-C4G	++	1	
Tétracyclines	+	3	
Pénicillines A	++	1	
Pénicilline G	++	1	
Macrolides	++	?	
Lincosamides	++	?	
TMPS	+	3 à 4	

CAS CLINIQUE N°3
PARAMÈTRES PK : AVEC INFLAMMATION

Familles	Aérobies	Distribution	
	Gram +	SNC	SNC*
FQ	+	5	5
Florfénicol	++	5	5
C3G-C4G	++	1	3
Tétracyclines	+	3	4
Pénicillines A	++	1	3
Pénicilline G	++	1	3
Macrolides	++	?	?
Lincosamides	++	?	?
TMPS	+	3 à 4	4

Distribution améliorée au SNC en présence d'une inflammation

Distribution au SNC non documentée

Distribution améliorée au SNC en présence d'une inflammation

CAS CLINIQUE N°3
PARAMÈTRES PK : AVEC INFLAMMATION

Familles	Aérobies	Distribution	
	Gram +	SNC	SNC*
FQ	+	5	5
Florfénicol	++	5	5
C3G-C4G	++	1	3
Tétracyclines	+	3	4
Pénicillines A	++	1	3
Pénicilline G	++	1	3
TMPS	+	3 à 4	4

CAS CLINIQUE N°3
PRUDENCE : AIC

Familles	Aérobies	Distribution	
	Gram +	SNC	SNC*
FQ	+	5	5
Florfénicol	++	5	5
C3G-C4G	++	1	3
Tétracyclines	+	3	4
Pénicillines A	++	1	3
Pénicilline G	++	1	3
TMPS	+	3 à 4	4

Quelle est la place des AIC dans le traitement de la listériose ?

- Pas d'examen bactériologique du vivant de l'animal
- D'autres molécules que les AIC peuvent diffuser au SNC
- La bactéricidie n'est pas un critère obligatoire
- La bactérie est réputée sensible d'après la bibliographie
    - Les AIC n'ont donc pas leur place dans le traitement d'une listériose

CAS CLINIQUE N°3
PRUDENCE : AIC

Familles	Aérobies	Distribution	
	Gram +	SNC	SNC*
Florfénicol	++	5	5
Tétracyclines	+	3	4
Pénicillines A	++	1	3
Pénicilline G	++	1	3
TMPS	+	3 à 4	4

CAS CLINIQUE N°3
OPTIMISATION DU SCHÉMA

Familles	Aérobies	Distribution	
	Gram +	SNC	SNC*
Florfénicol	++	5	5
Tétracyclines	+	3	4
Pénicillines A	++	1	3
Pénicilline G	++	1	3
TMPS	+	3 à 4	4

Privilégier une voie IV

- Pour avoir un gros gradient de concentration entre le plasma et le SNC
- Au moins en début de traitement

Utiliser des grosses doses

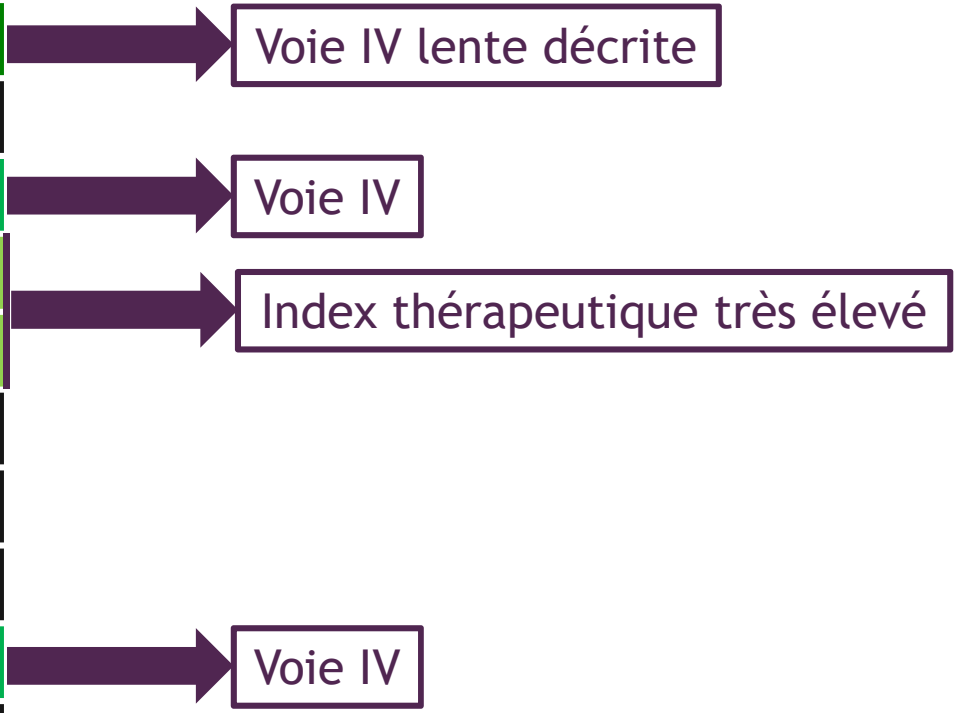
- Avantage certain des pénicillines étant donné l'index thérapeutique élevé

Association ?

- Bactérie réputée sensible, l'association n'aurait pas de justification sans une suspicion de résistance

CAS CLINIQUE N°3
OPTIMISATION DU SCHÉMA

Familles	Aérobies	Distribution	
	Gram +	SNC	SNC*
Florfénicol	++	5	5
Tétracyclines	+	3	4
Pénicillines A	++	1	3
Pénicilline G	++	1	3
TMPS	+	3 à 4	4



CAS CLINIQUE N°3
CHOIX FINAL

Familles	Aérobies	Distribution		Choix
	Gram +	SNC	SNC*	
Florfénicol	++	5	5	2ème
Tétracyclines	+	3	4	1er
Pénicillines A	++	1	3	1er
Pénicilline G	++	1	3	1er
TMPS	+	3 à 4	4	1er

CAS CLINIQUE N°3
QUELQUES POSLOGIES

Antibiotique	Posologie recommandée	Posologie habituelle	Commentaires
Pénicilline G (Dépocilline®)	24 mg/kg TID ou QID 7 jours puis 24 mg/kg IM SID 14-21 jours ou 40 mg/kg IM BID 21-28 jours	7-17 mg/kg SID IM	Indice thérapeutique élevé Pas de forme IV
TMPS	25 mg/kg TID IV & 5 mg/kg (TMP) TID IV 14-28 jours	2,7 mg/kg (TMP) SID IV/IM	Variabilité des sulfamides dans leur distribution Préférence pour sulfadiazine
Oxytétracycline	10 mg/kg VID IV 14-28 jours	5-10 mg/kg SID IV/IM	Résistances sporadiques
Florfénicol	20 mg/kg SID IV (lente)	20 mg/kg IM q48h	Pas de preuve d'efficacité

CAS CLINIQUE N°4

CAS CLINIQUE N°4 ÉNONCÉ

Veau Charolais de 3 jours

Motif : diarrhée

À l'examen clinique,

- T° = 36,5°C
- Décubitus sternal permanent, réflexe de succion absent, membres froids
- Enophtalmie peu marquée, muqueuses congestionnées et collantes
- Pli de peau d'environ 10 secondes
- Diarrhée profuse

CAS CLINIQUE N°4
ÉNONCÉ

Veau Charolais de 3 jours

Motif : diarrhée

À l'examen clinique,

- T° = 36,5°C
- Décubitus sternal permanent, réflexe de succion absent, membres froids
- Enophtalmie peu marquée, muqueuses congestionnées et collantes
- Pli de peau d'environ 10 secondes
- Diarrhée profuse

☑ Diagnostic clinique de maladie infectieuse

Septicémie

D'après l'examen clinique

Diarrhée néonatale

D'après les commémoratifs et l'examen clinique

CAS CLINIQUE N°4
LES QUESTIONS CLÉS AVANT DE TRAITER

Etiologie des septicémies néonatales dans le cadre des diarrhées néonatales chez les bovins ?

- En majorité des germes Gram –
    - *E. coli*, *S. enterica*
- Cependant, des germes Gram + sont rapportés
    - *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.

Le traitement est-il judicieux ?

- Ici, symptômes univoques
- Traitement justifié chez un veau à risque càd de moins de 5 jours, en diarrhée, et profondément abattue
    - Un test Uriscreen® serait intéressant pour confirmer la suspicion épidémiologique et clinique de septicémie pour un veau à risque sans symptômes univoques

CAS CLINIQUE N°4
LES QUESTIONS CLÉS AVANT DE TRAITER

Choix du spectre ?

- Fonction du niveau de risque accepté :
    - Restreint Gram –
    - Etendu Gram - & Gram +

Quelles sont les recommandations d'optimisation thérapeutique face à une septicémie ? (données humaines)

- Une antibiothérapie la plus précoce possible
- A spectre large pour ne pas risquer un spectre inadapté
- Par voie intraveineuse
- Bactéricide
- Par la réalisation obligatoire d'une hémoculture

CAS CLINIQUE N°4
LES QUESTIONS CLÉS AVANT DE TRAITER

En médecine vétérinaire… où en sommes-nous ?

- Spectre large d'emblée ? Restreint Gram - ?
    - Pas de consensus
- Voie IV absolument ? Voie IM acceptée ?
    - Pas de consensus
- Bactéricide ? Bactériostatique ?

CAS CLINIQUE N°4
CHOIX D'UN SPECTRE LARGE

Familles	Aérobies		Optimisation	
	Gram +	Gram -	Bactéricide	IV
FQ				
Florfénicol				
C3G-C4G				
Tétracyclines				
Pénicillines A				
Pénicilline G				
Macrolides				
Lincosamides				
Aminosides				
TMPS				
Colistine				

CAS CLINIQUE N°4
CHOIX D'UN SPECTRE LARGE

Familles	Aérobies		Optimisation	
	Gram +	Gram -	Bactéricide	IV
FQ	+	++		
Florfénicol	++	++		
C3G-C4G	++	++		
Tétracyclines	+	+		
Pénicillines A	++	+		
Pénicilline G	++	-		
Macrolides	++	+/-		
Lincosamides	++	-		
Aminosides	+/-	++		
TMPS	+	+		
Colistine	-	++		

Elimination des spécialités à spectre étroit

CAS CLINIQUE N°4
CHOIX D'UN SPECTRE LARGE

Familles	Aérobies		Optimisation	
	Gram +	Gram -	Bactéricide	IV
FQ	+	++		
Florfénicol	++	++		
C3G-C4G	++	++		
Tétracyclines	+	+		
Pénicillines A	++	+		
Aminosides	+/-	++		
TMPS	+	+		

FQ et aminosides sont-ils vraiment des antibiotiques à spectre large ?

- Aucune action sur les anaérobies
- Action G- à privilégier

CAS CLINIQUE N°4
CHOIX D'UN SPECTRE LARGE

Familles	Aérobies		Optimisation	
	Gram +	Gram -	Bactéricide	IV
Florfénicol	++	++	-	
C3G-C4G	++	++	+	
Tétracyclines	+	+	-	
Pénicillines A	++	+	+	
TMPS	+	+	+	

Statique

Statique

CAS CLINIQUE N°4
CHOIX D'UN SPECTRE LARGE

Familles	Aérobies		Optimisation	
	Gram +	Gram -	Bactéricide	IV
C3G-C4G	++	++	+	-
Pénicillines A	++	+	+	-
TMPS	+	+	+	+

→ Augmenter la fréquence V_d élevé

→ Voie IV

CAS CLINIQUE N°4
CHOIX D'UN SPECTRE LARGE

Familles	Aérobies		Optimisation	
	Gram +	Gram -	Bactéricide	IV
C3G-C4G	++	++	+	-
Pénicillines A	++	+	+	-
TMPS	+	+	+	+

Cruel manque de données concernant les R acquises

→ AIC Prélèvement

→ R ?

→ R ?

CAS CLINIQUE N°4
CHOIX D'UN SPECTRE LARGE

Familles	Aérobies		Optimisation		Choix
	Gram +	Gram -	Bactéricide	IV	
C3G-C4G	++	++	+	-	2ème
Pénicillines A	++	+	+	-	1er
TMPS	+	+	+	+	1er

CAS CLINIQUE N°4
CHOIX D'UN SPECTRE GRAM -

Familles	Aérobies	Optimisation	
	Gram -	Bactéricide	IV
FQ	++		
Florfénicol	++		
C3G-C4G	++		
Tétracyclines	+		
Pénicillines A	+		
Pénicilline G	-		
Macrolides	+/-		
Lincosamides	-		
Aminosides	++		
TMPS	+		
Colistine	++		

Elimination des spectres inadaptés restreints aux G+

CAS CLINIQUE N°4
CHOIX D'UN SPECTRE GRAM -

Familles	Aérobies	Optimisation	
	Gram -	Bactéricide	IV
FQ	++		
Florfénicol	++		
C3G-C4G	++		
Tétracyclines	+		
Pénicillines A	+		
Aminosides	++		
TMPS	+		
Colistine	++		

A confronter aux données de résistances acquises, si elles existent

Tableau 4 - Bovins 2017 – Pathologie digestive – Jeunes – *E. coli* : proportion de sens antibiotiques testés (N= 3 842)

Antibiotique	*Total (N)*	% S
Amoxicilline	*3670*	**17**
Amoxicilline Ac. clavulanique	*3777*	**48**
Céfalexine	*3265*	**82**
Céfalotine	*770*	**75**
Céfoxitine	*3237*	**91**
Céfuroxime	*1652*	**80**
Céfopérazone	*1048*	**89**
Ceftiofur	*3833*	**96**
Cefquinome 30 µg	*3673*	**93**
Streptomycine 10 UI	*2216*	**17**
Spectinomycine	*1321*	**55**
Kanamycine 30 UI	*1164*	**40**
Gentamicine 10 UI	*3816*	**81**
Néomycine	*2820*	**49**
Apramycine	*1896*	**94**
Tétracycline	*3634*	**24**
Doxycycline	*93*	**19**
Chloramphénicol	*161*	**55**
Florfénicol	*2718*	**76**
Ac. nalidixique	*2296*	**66**
Ac. oxolinique	*686*	**59**
Fluméquine	*1327*	**65**
Enrofloxacine	*3388*	**87**
Marbofloxacine	*2864*	**87**
Danofloxacine	*1090*	**87**
Sulfamides	*802*	**25**
Triméthoprime	*423*	**65**
Triméthoprime-Sulfamides	*3809*	**62**

Données uniquement pour les *E. coli* isolés de pathologie digestive

- Imputabilité ?

Pas de données pour la colistine

- Inhérent au milieu gélosé

CAS CLINIQUE N°4
CHOIX D'UN SPECTRE GRAM -

Familles	Aérobies	Optimisation	
	Gram -	Bactéricide	IV
FQ	++		
Florfénicol	++		
C3G-C4G	++		
Tétracyclines	+		
Pénicillines A	+		
Aminosides	++		
TMPS	+		
Colistine	++		

→ Résistances acquises ?

→ Résistances acquises ?

→ Résistances acquises ?

→ Résistances acquises ?

CAS CLINIQUE N°4
CHOIX D'UN SPECTRE GRAM -

Familles	Aérobies	Optimisation	
	Gram -	Bactéricide	IV
FQ	++		
C3G-C4G	++		
Aminosides	++		
Colistine	++		

Les *E. coli* isolés de pathologies digestives du jeune sont les porteurs de la résistance chez les bovins

CAS CLINIQUE N°4
CHOIX D'UN SPECTRE GRAM -

Familles	Aérobies	Optimisation	
	Gram -	Bactéricide	IV
FQ	++	+	+
C3G-C4G	++	+	-
Aminosides	++	+	+
Colistine	++	+	+/-

Pas de voie IV
Mais est-ce rédhibitoire ?

CAS CLINIQUE N°4
CHOIX D'UN SPECTRE GRAM -

Familles	Aérobies	Optimisation	
	Gram -	Bactéricide	IV
FQ	++	+	+
C3G-C4G	++	+	-
Aminosides	++	+	+
Colistine	++	+	+/-

→ AIC
Prélèvement, mais quoi ?

CAS CLINIQUE N°4
CHOIX D'UN SPECTRE GRAM -

Familles	Aérobies	Optimisation	
	Gram -	Bactéricide	IV
FQ	++	+	+
C3G-C4G	++	+	-
Aminosides	++	+	+
Colistine	++	+	+/-

L'optimisation passera par l'administration des doses les plus élevées possibles pour les ATB [dépendant]

- FQ 8 à 10 mg/kg en fonction des molécules IV une injection
- Gentamicine 8 mg/kg IV SID 3 jours
- Colistine 25'000 UI/kg BID

CAS CLINIQUE N°4
CHOIX D'UN SPECTRE GRAM -

Familles	Aérobies	Optimisation		Choix
	Gram -	Bactéricide	IV	
FQ	++	+	+	2ème
C3G-C4G	++	+	-	2ème
Aminosides	++	+	+	1er
Colistine	++	+	+/-	1er

CAS CLINIQUE N°4
CHOIX D'UN ANTIBIOTIQUE ORAL

Familles	Aérobies
	Gram -
FQ	++
Aminosides	++
Colistine	++

Est-ce judicieux ? Est-ce nécessaire ?

- L'objectif d'une antibiothérapie orale est de gérer la prolifération bactérienne dans le tube digestif
- Qui est systématique en cas de diarrhée
  - Pour diminuer les effets néfastes sur la digestion
  - Pour diminuer le risque de septicémie
- Les individus à risque sont bien les veaux de moins de 5 jours

CAS CLINIQUE N°4
CHOIX D'UN ANTIBIOTIQUE ORAL

Familles	Aérobies
	Gram -
FQ	++
Aminosides	++
Colistine	++

Tout l'objectif de l'antibiothérapie responsable est d'éviter d'utiliser un AIC par voie orale

Absorption digestive nulle
Résistances variables en fonction des molécules

Absorption digestive nulle
Antibiotique à risque

ANTIBIOTHÉRAPIE RESPONSABLE CONCLUSION

L'antibiothérapie responsable associe la prudence & la raison

L'antibiothérapie responsable concilie :

- Une diminution de la prescription
- Une optimisation de l'usage
- Une limitation de l'usage des AIC aux cas inévitables
    - Si possible quand des preuves de supériorité existent

L'antibiothérapie responsable est fondée sur la connaissance intime de plusieurs paramètres

- Les principales bactéries & leur biophase
- Le spectre d'activité naturel et les résistances acquises recensées
- La distribution de l'antibiotique dans l'organisme
- Le mode d'action de l'antibiotique afin d'établir un schéma adapté

MERCI !

TOUTE NOTRE ACTUALITÉ SUR :
vet-alfort.fr
facebook : EnvA
twitter : @Env_alfort

EnvA
École nationale vétérinaire d'Alfort

SPECTRE D'ACTIVITÉ DES FAMILLES ANTIBIOTIQUES D'INTÉRÊT

Familles	Aérobies		Anaérobies		Myco-plasmes
	Gram +	Gram -	Gram +	Gram -	
FQ	+	++	-	-	+
Florfénicol	++	++	+	+	+
C3G-C4G	++	++	++	+	-
Tétracyclines	+	+	+	+	+
Pénicillines A	++	+	++	+	-
Pénicilline G	++	-	++	+	-
Macrolides	++	+/-	++	+	+
Lincosamides	++	-	++	+	+
Aminosides	+/-	++	-	-	-
TMPS	+	+	-	-	-
Colistine	-	++	-	-	-

Activité prononcée | Activité modérée
Activité limitée | Activité nulle

DISTRIBUTION & ÉLIMINATION DES FAMILLES ANTIBIOTIQUES D'INTÉRÊT

Familles	Distribution		Elimination		
	Organes	Barrière	Urinaire	Biliaire	Mammaire
FQ	5	5	+	+	+
Florfénicol	5	5	+/-	+	+
C3G-C4G	2	1	++	+/-	-
Tétracyclines	3	3	++	+/-	+/-
Pénicillines A	2	1	++	-	-
Pénicilline G	2	1	++	-	-
Macrolides	4	3	+/-	+	+
Lincosamides	4	3	-	+	+
Aminosides	2	1	++	-	-
TMPS	4	3 à 4	++	+/-	+/-
Colistine	2	1	++	-	-

Distribution	5 = très bonne	4 = bonne
3 = moyenne	2 = médiocre	1 = très médiocre