

Bonnes pratiques d'antibiothérapie en médecine équine en relation avec la législation franco-européenne.

Conférence du 17 Mars 2017 à Berne pour la TWYDIL Equine Clinics 2017

Picandet Valérie, Docteur Vétérinaire, dACVIM, dECEIM

Centre Hospitaliser Vétérinaire Equin de Livet

Cour Samson - Saint Michel de Livet

14140 LIVAROT Pays d'Auge

Suite aux recommandations de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et de l'EMA (European medicines agency), plusieurs pays européens ont pris des mesures concernant l'utilisation des antibiotiques critiques. Alors que certains comme les suisses, ont mis en place des campagnes de formations et des recommandations, la France a mis en place une réglementation stricte quant à l'utilisation de ces antibiotiques. La parution en France du 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, a contraint les vétérinaires français à remettre en question leurs pratiques d'antibiothérapie. Cette présentation a pour but de discuter, après avoir mis en place la notion d'antibiotiques critiques, des bonnes pratiques mises en place en France pour l'usage des antibiotiques dans les cadres de différentes maladies des chevaux, telles que les infections respiratoires, la septicémie néonatale, la rhodococcose du poulain.

L'émergence des résistances aux antibiotiques et ses conséquences.

Les antibiotiques, depuis leur première utilisation dans les années 1930, ont révolutionné la médecine humaine comme la médecine vétérinaire. Leur usage s'est répandu à toutes les espèces et à de nombreuses indications, y compris en usage préventif. L'utilisation importante, voire parfois excessive, des antibiotiques a contribué à la sélection et à la propagation de certaines bactéries résistantes à une ou plusieurs familles d'antibiotiques. En médecine vétérinaire, et particulièrement en médecine équine, l'accroissement des résistances bactériennes avec le temps a été démontré à plusieurs reprises (Peyrou 2003, Theelen 2014).

Le concept « One Health » élaboré par l'OMS, OIE et la FAO met en avant le fait que la santé animale, et en particulier le développement de bactéries résistantes chez les animaux, n'est pas sans effet sur la santé humaine. C'est pourquoi d'importants moyens sont mis en place au niveau mondial, et notamment européen, pour limiter le développement des bactéries résistantes et ainsi sauvegarder l'efficacité de nos antibiotiques.

Que sont les antibiotiques critiques?

La définition des antibiotiques d'importance critique est variable.

L'OMS retient 2 critères:

- un antibiotique utilisé comme seul traitement (ou un des rares traitements) d'une "infection sévère"
- un antibiotique utilisé pour traiter une infection dont la transmission n'est pas strictement humaine

Cette définition leur permet de prioriser 4 classes d'antibiotiques: les céphalosporines de 3° et 4° générations, les fluoroquinolones, les macropodes et les glycopeptides.

A son tour, la European Medicines Agency (EMA) a séparé les antibiotiques vétérinaires en 2 catégories. Dans la catégorie 2, celle des « antibiotiques à haut risque pour la santé publique », sont listés les antibiotiques pour lesquels le risque pour la santé publique de leur usage vétérinaire n'est acceptable que si des restrictions d'utilisation spécifiques sont mises en place. Cette catégorie inclut les fluoroquinolones, les céphalosporines de 3° et 4° génération, et plus récemment, la colistine. D'après l'EMA, ces antibiotiques ne devraient être utilisés qu'en l'absence d'autre antibiotique autorisé pour l'espèce et l'indication visées.

Chaque pays a ensuite fait sa propre liste d'antibiotique à usage critique en médecine vétérinaire.

En Suisse, on note les **Céphalosporines** de 3° et 4° générations, les **fluoroquinolones**, et les macrolides. En France, l'arrêté du 18 mars 2016 (Legifrance 2016) fixe la liste des substances antibiotiques d'importance critique: les macrolides ne sont pas sur la liste, mais on y trouve, la **rifampicine**, entre autres.

Le cadre de la loi française

En France l'article **R. 5141-117-2.-I.** du code de la santé publique (Legifrance 2016-2) subordonne l'utilisation d'antibiotiques d'importance critique à:

- un examen clinique préalable (et une analyse du contexte épidémiologique)
- la réalisation préalable d'un examen complémentaire visant à identifier la souche bactérienne
- la réalisation préalable d'un antibiogramme

Trois dérogations peuvent être utilisées dans le cadre de certaines maladies:

- la réalisation d'examen complémentaires est requise sous réserve que l'état général du ou des animaux permet le prélèvement d'un échantillon
- Le médicament contenant l'antibiotique d'importance critique peut être prescrit avant connaissance des résultats des examens bactériologiques et de l'antibiogramme lorsqu'il s'agit d'un cas aigu d'infection bactérienne pour laquelle un traitement avec d'autres familles d'antibiotiques serait insuffisamment efficace, et ce pendant 4 jours, avant d'adapter le traitement en fonction du contexte clinique et épidémiologique et des résultats des examens complémentaires portés à la connaissance du vétérinaire.

- le vétérinaire n'est pas tenu de réaliser ces examens complémentaires 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.

Principes de bonnes pratiques d'utilisation des antibiotiques (Leekha 2011):

Pour éviter le développement de résistances bactériennes, le premier objectif est de limiter l'usage des antibiotiques. Dans la mesure du possible, il ne faut les utiliser que dans le cas où une infection bactérienne est prouvée ou fortement suspectée et que celle-ci nécessite un traitement antibiotique.

Dans cet esprit, les méthodes de prévention (hygiène, vaccination, soins de plaie) sont essentielles à développer.

Ensuite, lorsqu'une infection bactérienne est démontrée ou fortement suspectée, le deuxième objectif est d'utiliser un antibiotique adapté, si possible à spectre étroit, sur une durée la plus courte possible. Pour cela, il est essentiel de réaliser aussi souvent que possible un prélèvement adapté à l'infection bactérienne, ainsi qu'un antibiogramme. Dans le choix de l'antibiotique, il faut bien sûr tenir compte de son spectre, de sa distribution dans les différents tissus, de son aspect bactéricide/bactériostatique. Mais on ne peut pas non plus négliger ses effets secondaires, sa voie et sa facilité d'administration, ainsi que son coût.

Exemple d'une pathologie respiratoire:

Lorsque de la fièvre est présente, le vétérinaire doit faire la différence entre une infection virale et une infection bactérienne. Dans le cadre d'une fièvre intense, avec un jetage de type séreux, sans anomalie majeure à l'auscultation respiratoire, une infection virale peut être fortement suspectée. Ce type d'infection est auto-limitant et un traitement antipyrétique est souvent suffisant. Si la fièvre persiste au delà de 5 jours ou si d'autres symptômes apparaissent, une réévaluation clinique est nécessaire. Dans le cas où une infection bactérienne est suspectée (fièvre modérée, jetage purulent, anomalies à l'auscultation pulmonaire), des examens complémentaires sont recommandés, tout d'abord pour déterminer la nature et la gravité de l'infection (numération formule sanguine, endoscopie respiratoire, échographie et/ou radiographie pulmonaire), mais aussi pour tenter d'isoler la/les bactérie(s) en cause et de réaliser un antibiogramme (lavage ou aspiration transtrachéale). Dans l'attente des résultats de bactériologie, un traitement antibiotique de première intention peut être mis en place, en tenant compte des données épidémiologiques. Les *Streptococcus equi zooepidemicus* sont les bactéries les plus isolées dans les cas de pneumonie, et les pénicillines restent donc des molécules de choix en première intention (Reuss 2015).

Il est à noter que, dans certains cas d'infection bactérienne, le traitement antibiotique n'est pas indiqué. C'est le cas de la forme classique de la gourme par exemple.

Lors de suspicion d'atteinte respiratoire sans fièvre, que l'on rencontre souvent chez le cheval de course ou de sport, les inflammations respiratoires à composante allergique, de type «asthme équin», sont bien plus fréquentes que les pneumonies. La présence de bactéries trachéales est fréquente dans ce cas, sans que l'on ait pu déterminer si l'infection est primaire ou secondaire (Couetil 2016). C'est pourquoi l'usage d'antibiotique ne doit pas être systématique. Il faut d'abord démontrer la présence d'une infection bactérienne par la réalisation d'un prélèvement trachéal. Comme ce type d'infection n'est pas dangereux pour la vie du cheval, il est donc recommandé d'attendre les résultats d'antibiogramme avant de mettre en place un traitement adapté. L'utilisation d'antibiotiques par nébulisation pourrait être une voie intéressante pour limiter l'exposition des bactéries commensales aux antibiotiques, et donc le développement de résistance. Malheureusement, trop peu d'études ont été réalisées pour en déterminer l'efficacité et l'innocuité (Fultz 2015).

Exemple de la septicémie néonatale:

La septicémie néonatale est une maladie fréquente et souvent mortelle chez le poulain. D'après une étude anglaise (Wohlfender 2009), cette maladie est responsable de 50% de la mortalité des poulains de 1 jour à 1 mois. Des études rétrospectives montrent qu'un poulain atteint de septicémie, même hospitalisé dans une structure spécialisée, a moins de 60% de chances de survie (Wilkins 2015). Les bactéries impliquées dans les septicémies et les sepsis sont présentes dans l'environnement du poulain nouveau-né, donc surtout des bactéries Gram négatives. En particulier, *E. Coli*, *Actinobacillus*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Pseudomonas*. La plupart du temps, les septicémies sont poly-microbiennes et *Streptococcus* est aussi souvent impliqué. On retrouve dans les prélèvements de plus en plus de bactéries gram positives et notamment d'*Enterococcus*, qui sont des bactéries facilement résistantes aux blactamines (Theelen 2014). Dans ce cas, une antibiothérapie précoce, large spectre, bactéricide, intra-veineuse, de longue durée est recommandée.

Parmi les antibiotiques disponibles en France, la principale recommandation de l'auteur pour traiter les septicémies néonatales est la combinaison pénicilline-aminoglycoside (gentamicine ou amikacine). Mais cette combinaison est contre-indiquée dans le cadre d'une atteinte rénale, ce qui est souvent le cas chez les poulains faibles. Les combinaisons de triméthoprime et sulfamides peuvent être utilisées, notamment dans les cas où des restrictions financières sont présentes, mais les résistances des bactéries impliquées dans les septicémies du poulain à cette combinaison sont importantes (sensibilité <73% d'après Theelen 2014). Les céphalosporines de 3^o et 4^o génération telles que le ceftiofur et la cefquinome restent donc tout à fait indiquées en traitement de première intention dans ces cas là. Par contre, ils ne devraient être utilisés que dans l'attente ou après obtention de résultats d'hémoculture. En conséquence, il est très important de réaliser, dans le cadre de l'évaluation d'un poulain nouveau-né suspect de septicémie, une prise de sang de manière stérile et de l'envoyer dans un flacon d'hémoculture à un laboratoire en vue d'une culture bactériologique et d'un antibiogramme. Il est important de rappeler que l'hémoculture est un examen peu sensible et qu'une hémoculture négative n'exclut pas la présence d'une septicémie. Par conséquent, le traitement antibiotique pourra donc ensuite être réadapté, en tenant compte non seulement du résultat de bactériologie, mais aussi de l'évolution clinique de l'animal.

La meilleure méthode de lutte contre la septicémie néonatale reste toujours la prévention. Celle-ci passe par des mesures d'hygiène, la prévention et le traitement des placentites, mais surtout la gestion du transfert de l'immunité passive. Il a été prouvé que l'utilisation d'antibiotiques systématiques n'est pas efficace pour prévenir les infections néonatales (Wohlfender 2009)

Tableau 1: traitements antibiotiques recommandés par l'auteur dans le cadre des septicémies néonatales, dans le cadre du respect de la loi française.

Antibiotique	Dosage	Remarques	Statut en France
Pénicilline sodique	22,000 UI/kg IV q 6 h	En combinaison avec un aminoglycoside	Réservé aux cliniques et CHV, usage professionnel
Pénicilline procaïne	22,000 UI/kg IVMq12h	En combinaison avec un aminoglycoside Douleur et inflammation musculaire lors d'injections répétées	AMM Equine pour les septicémies
Gentamicine	12mg/kg IV ou IM q 36h (Burton 2013) Monitoring thérapeutique recommandé	Attention aux aminoglycosides chez les foals à la fonction rénale altérée; Habituellement combiné avec un antibiotique à spectre gram pos	Pas d'AMM Equine. Utilisable dans le cadre de la cascade.
Amikacine	20–30 mg/kg IV ou IM q 24 h Monitoring thérapeutique recommandé	Attention aux aminoglycosides chez les foals à la fonction rénale altérée; Habituellement combiné avec un antibiotique à spectre gram pos	Substance essentielle. Indication pour les arthrites septiques
Ceftiofur	5–10 mg/kg IV ou IM or SQ q 6–12 h	Peut être utilisé seul ou en combinaison avec un aminoglycoside	AMM Equine Antibiotique d'importance critique autorisé pour usage vétérinaire dans certaines conditions (Arrêté du 18 mars 2016, art1)

Cequinome	1-2mg/kg IV ou IM q12h	Peut être utilisé seul ou en combinaison avec un aminoglycoside	AMM Equine pour les septicémies Antibiotique d'importance critique autorisé pour usage vétérinaire dans certaines conditions (Arrêté du 18 mars 2016, art1)
Trimethoprim et Sulfamides	15mg/kg IV ou IM 30mg/kg PO	Spectre moins étendu et plus de résistances connues	AMM Equine

Exemple de la Rhodococcose equine:

La rhodococcose est une maladie endémique dans certains élevages et sporadique dans d'autres, et est une cause de morbidité et de mortalité importante chez les poulains de 1 à 6 mois (Ainsworth 98). Dans les fermes endémiques, jusqu'à 20% des foals sont atteints, et la mortalité rapportée est de 20 à 30% (Giguere 2004). Elle se manifeste principalement par des bronchopneumonies, mais aussi des infections digestives, articulaires, osseuses, cérébrales, ophtalmiques, sous-cutanées... L'agent pathogène impliqué, *Rhodococcus equi*, est une bactérie coccobacille gram positif intracellulaire qui cause des infections abcédatives, ce qui limite l'efficacité in vivo de nombreux antibiotiques, bien que sa sensibilité in vitro soit grande.

Ainsi, seule une combinaison macrolide-rifampicine est reconnue efficace dans le traitement de la maladie. L'érythromycine a été le macrolide de choix pendant plusieurs décennies, mais les poulains présentent souvent des effets secondaires digestifs, tels que coliques et/ou diarrhée. Par la suite, des études ont montré que la clarythromycine et l'azythromycine montraient une efficacité supérieure (Nordmann 1992).

Ces macrolides sont systématiquement associés à la rifampicine dans le traitement de la rhodococcose. En effet, des études montrent la supériorité de la combinaison sur les macrolides utilisés seuls dans la réduction de la concentration tissulaire de la bactérie chez la souris (Berghaus 2013) ainsi que dans la prévention de la sélection de bactéries résistantes (Berghaus 2012).

La gamithromycine semble également une molécule prometteuse dans le traitement de la rhodococcose, mais présente des effets secondaires importants par voie intramusculaire (Hildebrand 2015, Carlson 2010). Par contre, d'autres macrolides ont prouvé leur inefficacité, comme la tulathromicine et la tilmicosine (Womble 2006).

Tableau 1: Antibiotiques recommandés dans le traitement de la rhodococcose chez le poulain

Antibiotique	Dosage	Remarques	Statut en France
Erythromycine	20-30mg/kg PO q 6-8 h	En association avec la rifamicine Effets secondaires fréquents	Pas d'AMM Equine. A utiliser dans le cadre de la cascade.
Azythromycine	10mg/kg PO q 24h	En association avec la rifamicine	Substance essentielle. Indication pour le traitement de la rhodococcose
Clarythromycine	7,5mg/kg PO q 12h	En association avec la rifamicine	Médicaments humain. A utiliser dans le cadre de la cascade chez les animaux exclus de la consommation

Rifampicine	5-10 mg/kg IPO q 12h	En association avec un macrolides	Médicament humain Antibiotique d'importance critique non autorisé (Arrêté du 18 mars 2016, art2) Substance essentielle. Indication pour le traitement de la rhodococcose
Gamithromycine	6mg/kg M q 7 jours	Effets secondaires locaux marqués.	Pas d'AMM Equine. A utiliser dans le cadre de la cascade.

En France, la rifampicine est un antibiotique d'importance critique, dont la prescription en médecine vétérinaire n'est autorisée que pour l'indication du traitement de l'infection à *Rhodococcus equi*.

Ainsi la loi française n'interdit pas l'utilisation de la rifampicine dans le traitement de l'infection à *Rhodococcus equi* chez le poulain. Par contre, le vétérinaire doit faire la preuve de l'infection à *Rhodococcus equi*. Si l'état du poulain le permet, il est tenu de réaliser un prélèvement trachéal pour culture bactériologique et réalisation d'un antibiogramme. En attendant les résultats d'analyse, le traitement peut être mis en place. Si le prélèvement ne peut être réalisé, il est fortement recommandé de conforter le diagnostic clinique par des examens complémentaires tels que la numération formule sanguine, l'échographie et/ou la radiographie pulmonaire, ou tout autre examen considéré nécessaire. Il est à noter que la rifampicine ne peut pas être prescrite pour une durée de plus d'un mois, et son ordonnance ne peut pas être renouvelée. Après un mois de traitement, un examen clinique de contrôle est donc requis si le traitement doit être renouvelé.

Dans le cas d'un foyer endémique, après le premier cas avéré en bactériologie, la loi française ne requiert pas de répéter les examens complémentaires sur les poulains situés sur le même site et présentant les mêmes signes cliniques, et ce pendant 3 mois, ce qui correspond à la saison de développement de la maladie. On peut donc considérer qu'un prélèvement par an dans chaque haras affecté est suffisant dans le cadre de la loi. Les poulains malades doivent toutefois être examinés avant toute prescription.

Ses exemples sont révélateurs de la nécessité pour chaque vétérinaire de mettre en place des bonnes pratiques d'utilisation des antibiotiques, pour respecter les recommandations des l'OMS et de l'EMA et ainsi limiter le développement des résistances bactériennes aux antibiotiques. Mais ils révèlent aussi la nécessité de récolter des données sur les réalisations des prélèvements, des analyses bactériologiques et des antibiogrammes, car ce sont sur ces examens que se fondera désormais la majorité de choix en matière d'antibiothérapie.

Références:

Peyrou M, Higgins R, Lavoie J.P. (2003) Évolution de la résistance bactérienne envers certains agents antibactériens chez les chevaux dans un centre hospitalier vétérinaire .Can Vet J 2003;44:978–981.

Theelen MJ, Wilson WD, Edman JM, Magdesian KG, Kass PH (2014) Temporal trends in in vitro antimicrobial susceptibility patterns of bacteria isolated from foals with sepsis: 1979-2010. Equine Vet J. 46(2):161-8.

ANSM (2015) Liste des antibiotiques critiques - Actualisation 2015. www.asn.fr

Legifrance (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 JORF n°0072 du 25 mars 2016 texte n° 31. NOR: AGRG1526116A. ELI: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/3/18/AGRG1526116A/jo/texte>

Légifrance (2016)2. 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. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr>

- Leekha S, Terrell CL, Edson RS. (2011) General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc*;86(2):156-67.
- Reuss, Sarah M. et al. (2015) Update on Bacterial Pneumonia and Pleuropneumonia in the Adult Horse. *Veterinary Clinics: Equine Practice* , Volume 31 , Issue 1 , 105 - 120.
- Fultz L, Giguère S, Berghaus LJ, Grover GS, Merritt DA. (2015) Pulmonary pharmacokinetics of desfuroylcefuroxime acetamide after nebulisation or intramuscular administration of ceftiofur sodium to weanling foals. *Equine Vet J*. 47(4):473-7.
- Couëtil LL, Cardwell JM, Gerber V, Lavoie JP, Léguillette R, Richard EA. (2016) Inflammatory Airway Disease of Horses-Revised Consensus Statement. *J Vet Intern Med*. 30(2):503-15.
- Wohlfender FD, Barrelet FE, Doherr MG, et al (2009) Diseases in neonatal foals. Part 1: the 30 day incidence of disease and the effect of prophylactic antimicrobial drug treatment during the first three days post partum. *Equine Vet J*. 41(2):179-85.
- Ainsworth D, Eicker S, Yeagar A, et al (1998) Associations between physical examination, laboratory, and radiographic findings and outcome and subsequent racing performance of foals with *Rhodococcus equi* infections: 115 cases (1984–1992). *J Am Vet Med Assoc*. 213(4):510–5.
- Giguère, S., Jacks, S., Roberts, G.D. et al. Retrospective comparison of azithromycin, clarithromycin, and erythromycin for the treatment of foals with *Rhodococcus equi* pneumonia. *J Vet Intern Med*. 2004; 18: 568–573.
- Nordmann, P., Kerestedjian, J.J., and Ronco, E (1992) Therapy of *Rhodococcus equi* disseminated infections in nude mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 36: 1244–1248.
- Burton, A. J., Giguère, S., Warner, L., Alhamhoom, Y., & Arnold, R. D. (2013). Effect of age on the pharmacokinetics of a single daily dose of gentamicin sulfate in healthy foals. *Equine veterinary journal*, 45(4), 507-511.
- Berghaus, L., Giguère, S., and Guldbach, K (2013) Mutant prevention concentration and mutant selection window for 10 antimicrobial agents against *Rhodococcus equi*. *Vet Microbiol*. 166: 670–675.
- Berghaus, L.J., Giguère, S., Sturgill, T.L. et al (2012) Plasma pharmacokinetics, pulmonary distribution and in vitro activity of gamithromycin in foals. *J Vet Pharmacol Ther*. 35: 59–66.
- Hildebrand, F., Venner, M., & Giguère, S. (2015) Efficacy of Gamithromycin for the Treatment of Foals with Mild to Moderate Bronchopneumonia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(1), 333–338.
- Carlson, K.L., Kuskie, K.R., Chaffin, M.K. et al (2010) Antimicrobial activity of tulathromycin and 14 other antimicrobials against virulent *Rhodococcus equi* in vitro. *Vet Ther*. 11: E1–E9.
- Womble, A., Giguère, S., Murthy, Y.V. et al (2006) Pulmonary disposition of tilmicosin in foals and in vitro activity against *Rhodococcus equi* and other common equine bacterial pathogens. *J Vet Pharmacol Ther*. 29: 561–568.