

les bonnes pratiques de l'antibiothérapie chez le cheval

Choisir un antibiotique
lors d'infections
chez le cheval.

Quelles sont les questions
à se poser ?

Quels sont les éléments de réponse
qui doivent orienter le choix ?

Les antibiotiques sont largement utilisés en médecine équine pour traiter des infections bactériennes et pour prévenir des infections secondaires ou post-chirurgicales. Cependant, l'augmentation de bactéries multi-résistantes chez le cheval a fait récemment l'objet de recommandations éthiques pour encourager une utilisation raisonnée des antibiotiques [1, 2].

● L'antibiothérapie raisonnée consiste à sélectionner l'antibiotique le plus approprié et à l'administrer selon un schéma posologique adapté à l'individu après l'évaluation du rapport bénéfice-risque du traitement et la prise en compte des éléments de santé publique.

● Avant de mettre en œuvre une antibiothérapie raisonnée, plusieurs questions sont à considérer d'abord (**encadré 1**).

● Cet article aborde les différentes étapes du choix et de la mise en place de l'antibiothérapie chez le cheval.

1. ÉVALUER LA NÉCESSITÉ D'UN TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

● Lors de l'examen clinique du cheval, il est d'abord nécessaire de déterminer si un agent infectieux bactérien peut être la cause des symptômes observés. En effet, certaines infections telles que celles des voies respiratoires supérieures sont le plus souvent d'origine virale.

● Il convient ensuite d'apprécier quelle est la probabilité pour que le cheval puisse éradiquer lui-même l'agent infectieux. Il est actuellement reconnu que certaines infections telles que la gourme, les sinusites et les infections locales cutanées mineures ne nécessitent pas de traitement antibiotique systémique. Des lavages ou des désinfections locales sont tout aussi efficaces.

questions préalables

7 questions à se poser avant de réaliser une antibiothérapie

- ▶ 1. Un antibiotique est-il nécessaire pour traiter l'infection ?
- ▶ 2. Quelle est l'identité la plus probable de l'agent pathogène à l'origine de l'infection ?
- ▶ 3. Quelle est la sensibilité de cet agent pathogène aux antibiotiques *in vitro* ou quelles ont été les réponses cliniques chez des chevaux infectés par le même agent et traités avec un antibiotique ?
- ▶ 4. Quelle est l'accessibilité de l'antibiotique au site infectieux ?
- ▶ 5. Quelles sont les caractéristiques pharmacocinétiques de l'antibiotique sélectionné telles que la biodisponibilité par voie orale, la distribution tissulaire ou la vitesse d'élimination chez le cheval ?
- ▶ 6. Quelles sont les effets secondaires de l'antibiotique chez le cheval (colites, ...) ?
- ▶ 7. Quelles sont les restrictions d'usage chez le cheval ?

2. IDENTIFIER L'AGENT PATHOGÈNE

● En médecine équine, il est très fréquent que le traitement soit mis en place en 1^{re} intention sans avoir identifié la bactérie responsable de l'infection et sa sensibilité aux antibiotiques. Le choix de l'antibiotique est alors fondé sur la connaissance épidémiologique des agents pathogènes les plus fréquemment rencontrés et de leur sensibilité à tel ou tel antibiotique chez les équidés. En effet, parfois les commémoratifs et les observations cliniques suffisent à déterminer quel est l'agent pathogène (par exemple, *Streptococcus equi* pour la gourme).

● En revanche, il existe de nombreux autres cas où il est difficile d'émettre une hypothèse sur l'identité de la bactérie impliquée. Il est alors nécessaire, comme dans le cas de pleuropneumonies, d'effectuer des prélèvements pour identifier l'agent pathogène et d'en déterminer la sensibilité aux principaux antibiotiques utilisables en médecine équine.

Aude Ferran
Alain Bousquet-Mélou
Pierre-Louis Toutain

UMR181 Physiopathologie
et Toxicologie expérimentales
I.N.R.A. - E.N.V.T.
23, chemin des Capelles
31076 Toulouse Cedex 03

Objectif pédagogique

■ Savoir sélectionner un antibiotique qui permette une guérison clinique et bactériologique tout en prévenant l'émergence de bactéries pathogènes et zoonotiques résistantes.



Le 1^{er} prix
éditorial 2008

Essentiel

■ Le cheval offre des particularités :
- il peut être destiné à l'abattage pour la consommation humaine ;
- la fermentation digestive prédispose à de nombreuses complications intestinales ;
- la taille et le comportement peuvent limiter certaines voies d'administration ;
- l'enjeu économique dans cette espèce influe fortement sur les choix thérapeutiques.

DIAGNOSTIC - TRAITEMENT

Tableau 1 - Spectre d'activité des principaux antibiotiques utilisés en médecine équine

● Pénicillines	- Très bonne activité sur les Gram + (streptocoques et staphylocoques) et les coques Gram – - Pas d'activité sur les entérobactéries (<i>Escherichia coli</i>)
● Ampicilline/Amoxicilline trihydrate	- Activité un peu moins bonne que les pénicillines sur les Gram + mais bien meilleure activité sur les Gram- dont <i>Escherichia coli</i>
● Oxacilline	
● Ticarcilline +/- acide clavulanique	
● Ceftiofur / Cefquinome	- Très large spectre - Très bonne activité
● Aminoglycosides	- Très bonne activité sur les bactéries Gram – aérobies - Bonne activité sur certains Gram + mais pas sur les Streptocoques
● Macrolides	- Antibiotique de choix pour traiter les infections à <i>Rhodococcus equi</i> et de <i>Lawsonia intracellularis</i> - Bonne activité sur les staphylocoques, les streptocoques et les mycoplasmes
● Fluméquine	
● Fluoroquinolones	- Large spectre - À utiliser seulement en 2 ^{de} intention
● Tétracyclines	- Large spectre - Antibiotiques de choix pour traiter les infections à <i>Mycoplasma</i> , <i>Leptospira</i> , <i>Ehrlichia</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Brucella</i> , <i>Rickettsia</i>
● Sulfamides	- Spectre large en association avec de triméthoprime mais les résistances bactériennes sont nombreuses
● Métronidazole	
● Chloramphénicol	- Bonne activité sur les Gram – et les Gram + et sur toutes les bactéries anaérobies - Bactériostatique
● Rifampicine	- Antibiotique de choix pour traiter les infections à <i>Rhodococcus equi</i> et à <i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>

Essentiel

Le traitement doit toujours être continué pendant 72 h après la disparition des signes cliniques pour garantir une guérison bactériologique.

3. ÉTABLIR LA SENSIBILITÉ DE L'AGENT PATHOGÈNE AUX ANTIBIOTIQUES

- Le **tableau 1** récapitule les sensibilités des bactéries aux principaux antibiotiques vétérinaires.
- Déterminer la sensibilité de la bactérie avant un traitement antibiotique n'est pas toujours nécessaire chez le cheval.
 - Par exemple, la grande majorité des streptocoques bêta-hémolytiques sont sensibles à la pénicilline G. *In vitro*, il n'a jamais été démontré non plus de résistance de *Rhodococcus equi* à l'érythromycine ce qui en fait une molécule de choix pour le traitement de cette bactérie.
 - En revanche, les entérobactéries dont *Escherichia coli*, les pseudomonas, les entérocoques et les staphylocoques isolés à partir de prélèvements effectués sur des chevaux ont des sensibilités non prévisibles aux antibiotiques.
 - Pour ces bactéries, il est nécessaire de déterminer leur sensibilité par antibiogramme.
- Une classification (sensible, intermédiaire et résistante) de la bactérie est alors rendue par le laboratoire d'analyse pour chaque

antibiotique, en fonction du diamètre d'inhibition de la croissance des bactéries autour de l'antibiotique.

N.B.

- L'utilisation de ces résultats obtenus *in vitro* incite toutefois à la prudence car, au moins en France, les valeurs critiques (*breakpoint*) servant à délimiter les classes sont directement issues de la médecine humaine et rien n'indique qu'elles soient transposables aux équidés. À l'avenir, des concentrations critiques "vétérinaires", déterminées selon une méthodologie recommandée par le *Clinical and Laboratory Standard Institute* (C.L.S.I., document M37-A3), devraient cependant être disponibles pour chaque espèce [5].

- Par ailleurs, une bactérie peut être sensible à l'antibiotique *in vitro*, sans pourtant l'être *in vivo* si l'antibiotique n'est pas capable d'atteindre le site infectieux.

4. ÉVALUER LES CAPACITÉS D'ACCÈS DE L'ANTIBIOTIQUE AU SITE INFECTIEUX

- La prise en compte du site infectieux intervient dans le choix d'une antibiothérapie. Elle apporte des indications sur le type

de bactéries responsables de l'infection (aérobies, anaérobies, ...) et des éléments de décisions pour le choix de l'antibiotique. En effet, le site infectieux impose lui-même certaines restrictions sur l'usage des antibiotiques.

- Par exemple, les aminoglycosides ne sont pas actifs en milieu anaérobie ou acide et ils sont inactivés par des débris purulents.

- Le ceftiofur ne passe pas la barrière hémato-encéphalique en l'absence d'inflammation, le sulfaméthoxazole est éliminé de manière inactive dans les urines, ... Il s'agit de cas où, même si la bactérie est sensible *in vitro* à l'antibiotique, l'efficacité bactériologique *in vivo* est nulle.

● À l'opposé, il peut aussi y avoir des concentrations tissulaires très supérieures aux concentrations plasmatiques comme pour la pénicilline dans les urines. Dans ce cas-là, une bactérie déclarée intermédiaire ou résistante sur la base d'un test *in vitro* peut alors être sensible *in vivo*.

N.B.

Les concentrations tissulaires totales n'ont aucune signification thérapeutique ; la plus grande majorité des pathogènes vétérinaires sont extracellulaires.

5. DÉTERMINER LE SCHÉMA POSOLOGIQUE ET LES MODALITÉS D'ADMINISTRATION

Le choix de la dose d'antibiotique et de l'intervalle d'administration

● Le choix de la dose d'antibiotique et de l'intervalle d'administration doit s'appuyer sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'antibiotique (tableau 2) [3, 4].

● Les bêta-lactamines, les macrolides, les tétracyclines, les TMP-sulfamides, les glycopeptides et le chloramphénicol ont une action sur les bactéries qui dépend du temps passé par les concentrations plasmatiques au-dessus de la Concentration Minimale Inhibitrice (C.M.I.) pour la bactérie pathogène en cause. Par conséquent, pour ces antibiotiques dits temps-dépendants, il convient d'optimiser le temps passé au-dessus de la C.M.I.

● Pour certains antibiotiques à courtes durées de demi-vie, il est alors nécessaire de fractionner les doses en plusieurs administrations journalières surtout si la formulation ne permet pas de diminuer la vitesse d'élimination chez le cheval.

● Les autres antibiotiques tels que les fluoroquinolones, les aminoglycosides et le métrono-

Tableau 2 - Posologies couramment recommandées pour les principaux antibiotiques utilisés en médecine

Bêta-lactamines	Posologie	Intervalle et voie d'administration
● Pénicilline G sodique ou potassique ¹	25 000 UI/kg	6 h I.V.
● Pénicilline G procaïne ¹	25 000 UI/kg	12 h I.M.
● Ampicilline trihydrate ¹	20 mg/kg	12 h I.M. ou V.O. poulain
● Amoxicilline trihydrate ²	30 mg/kg	8 h V.O. poulain
● Oxacilline ²	25 mg/kg	6 h / 8-12 h I.V. ou I.M.
● Ticarcilline +/- acide clavulanique ⁴	50 mg/kg	6 h I.V.
● Ceftiofur ¹	2,2 à 4,4 mg/kg	12 h I.M.
● Cefquinome ¹	1 mg/kg	24 h I.M. ou I.V.
Aminoglycosides		
● Dihydrostreptomycine ¹	10 à 20 mg/kg	12 h I.M.
● Spectinomycine ¹	20 mg/kg ⁶	12 h I.M.
● Néomycine ¹	1,2 mg/kg ⁶	24 h I.M.
● Gentamicine ³	6,6 mg/kg adultes	24 h I.V. ou I.M.
● Amikacine ⁴	10 mg/kg adultes	24 h I.V. ou I.M.
Macrolides		
● Érythromycine ²	25 mg/kg - 5 mg/kg	6-8 h / 6 h V.O. ou I.V.
● Clarithromycine ³	7,5 mg/kg	12 h V.O.
● Azithromycine ⁴	10 mg/kg	24 h V.O.
Quinolones		
● Fluméquine ¹	6 mg/kg ⁶	12 h V.O. ou I.M.
● Ciprofloxacine ²	5,5 mg/kg	24 h I.V.
● Enrofloxacine ²	5 mg/kg	24 h I.V. ou V.O.
● Marbofloxacine ³	2 mg/kg	12 h I.V. ou V.O.
Tétracyclines		
● Oxytétracycline ²	6,6 mg/kg	24 h I.V. lente
Sulfamides		
● Sulfadiméthoxine ¹	25 mg/kg	12 h I.M. ou I.V. lente
● Sulfadimidine ¹	25 mg/kg	12 h I.M. ou I.V. lente ou V.O.
● Sulfaguandine ¹	25 mg/kg	12 h V.O.
● Sulfadoxine ¹	25 mg/kg	12 h I.M. ou I.V. lente
● Triméthoprime ¹	5 mg/kg	12 h associé aux sulfamides
Autres		
● Colistine ¹	6 mg/kg ⁶	12 h I.M.
● Métronidazole ⁵	15 mg/kg	6 h - 12 h V.O. ou voie rectale
● Chloramphénicol ⁵	50 mg/kg	6-12 h I.V.
● Rifampicine ⁴	5 mg/kg	12 h V.O.

¹ Antibiotique avec une A.M.M. pour une utilisation chez le cheval

² Antibiotique sans A.M.M. avec une limite de résidus fixée

³ Antibiotique sans A.M.M. sans limite de résidus fixée

⁴ Antibiotique cité dans la liste des substances essentielles pour le cheval (temps d'attente de 6 mois)

⁵ Antibiotique dont l'usage est interdit chez les chevaux destinés à l'abattage pour la consommation humaine

⁶ Doses recommandées par les fabricants



La voie intramusculaire est la voie la plus couramment utilisée pour l'administration des antibiotiques (photo A. Ferran).

nidazole ont une action sur les bactéries qui est concentration-dépendante. L'objectif est donc d'obtenir la concentration la plus élevée possible sans toxicité. Ces antibiotiques nécessitent donc des administrations de doses capables de donner des concentrations plasmatiques nettement au-dessus de la C.M.I., sans pour autant couvrir tout l'intervalle de dose.

La voie d'administration

- La voie d'administration de l'antibiotique est choisie en fonction de l'état clinique du cheval et du savoir-faire du propriétaire.
- La voie intravasculaire est, dans la grande majorité des cas, seulement applicable pour les animaux hospitalisés.
- La voie intramusculaire, la plus largement utilisée pour les traitements antibiotiques, limite le volume à injecter et peut être à l'origine de réactions locales qui peuvent avoir des conséquences graves pour le cheval (photo).
- La voie orale est une voie de choix pour le traitement du cheval par son propriétaire.
- Cependant, de nombreux antibiotiques tels la pénicilline G, l'amoxicilline et la ciprofloxacine sont très peu absorbés chez le cheval et pour certains antibiotiques (tétracyclines, macrolides, ...), la voie orale est très fréquemment à l'origine de désordres digestifs iatrogènes.

La durée de traitement

- La durée de traitement dépend du site de

l'infection et de la gravité de l'infection.

De manière générale, le traitement doit toujours être continué pendant 72 heures après la disparition des signes cliniques pour garantir une guérison bactériologique.

- Des durées de traitement plus longues doivent être appliquées dans le cas de pleuropneumonie, d'abcès pulmonaires ou abdominaux, de péritonite, d'ostéomyélite ou d'endocardite.

6. ÉVALUER LES RISQUES

- L'entérocolite est l'effet indésirable le plus fréquent lors d'administrations d'antibiotiques chez le cheval. L'agent pathogène responsable est le plus souvent *Clostridium difficile* qui se multiplie rapidement après l'élimination par les antibiotiques de la flore digestive dominante qui a normalement un effet de barrière protectrice contre les flores pathogènes.
- Les antibiotiques à faible biodisponibilité (qui restent dans le tube digestif après une administration par voie orale) et à bonne activité sur les bactéries anaérobies sont ceux dont l'usage est le plus risqué. Ainsi, la voie orale ne doit être utilisée que pour des médicaments dont l'absence d'effets indésirables a été clairement décrite.

Rappel

- Des troubles digestifs sont toujours possible après une administration d'antibiotiques, quelle que soit la voie d'administration.
- Chez le cheval, la pénicilline par voie orale, la lincomycine et la clindamycine sont à bannir.
- Noter l'existence de susceptibilités régionales comme pour la doxycycline dont les effets indésirables gastro-intestinaux sont beaucoup plus souvent reportés en Europe qu'aux USA.
- Les fluoroquinolones comme chez toute espèce animale sont à éviter chez le jeune en croissance en raison de leur toxicité sur les chondrocytes.

7. TENIR COMPTE DES RESTRICTIONS D'USAGES

Les interactions négatives entre antibiotiques

- De manière générale, il faut éviter d'associer un antibiotique bactéricide (qui tue les bactéries) avec un antibiotique bactériostatique (qui inhibe la croissance des bactéries). Par exemple, les bêta-lactamines et la tétracycline ne doivent pas être associées.
- La rifampicine bloque l'action des fluoroquinolones et de l'association sulfamides-triméthoprim. Par ailleurs, la pénicilline procaine ne doit pas être utilisée avec l'asso-

ciation sulfamides-T.M.P. car l'hydrolyse de la procaine par les bactéries annule l'action des sulfamides-T.M.P. Le produit de l'hydrolyse de la procaine par les bactéries inhibe en effet l'action des T.M.S. (sulfamides-T.M.P.).

Législation et réglementation

● Très peu d'antibiotiques modernes ont actuellement une autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) en France pour le traitement d'infections chez le cheval.

● De nombreuses utilisations d'antibiotiques se font donc hors A.M.M. Le cheval étant potentiellement destiné à l'abattage pour la consommation humaine ; il existe une réglementation spécifique pour l'utilisation des médicaments chez cette espèce.

Pour les chevaux définitivement exclus de la consommation humaine

● Si le cheval est définitivement exclu de la consommation humaine et que la partie II du livret d'accompagnement du cheval est remplie, datée et signée, il n'existe aucune restriction d'usage des antibiotiques.

Pour les chevaux potentiellement destinés à la consommation humaine

● Pour les chevaux potentiellement destinés à la consommation humaine, le chloramphénicol, le dimétrimidazole, le métronidazole, les nitrofuranes et le ronidazole, cités dans l'annexe IV du règlement 2377/90/CE, sont strictement interdits.

● Pour ces chevaux, l'usage des antibiotiques inscrits dans les annexes I, II et III sont autorisés. Le vétérinaire doit alors

inscrire sur l'ordonnance le temps d'attente qui est soit défini lors de l'A.M.M. soit, dans le cas où il n'y pas d'information, choisi par le vétérinaire en sachant que ce temps ne peut pas être inférieur à 28 jours pour la viande.

● En vertu de la directive européenne 2001/82/CE, il peut être administré aux chevaux destinés à l'abattage pour la consommation humaine des antibiotiques essentiels à leur traitement qui ne font pas partie des antibiotiques inscrits dans les annexes I, II, III ou IV en appliquant un temps d'attente forfaitaire de 6 mois.

- La liste des antibiotiques utilisables dans ces conditions et leurs indications font partie de l'annexe du règlement 1950/2006/CE. Les antibiotiques cités sont la ticarcilline (infections à *Klebsiella pneumoniae*), l'amikacine (arthrites septiques), l'azithromycine et la rifampicine (infections à *Rhodococcus equi*).

- Au moment de la prescription d'un de ces antibiotiques, il est obligatoire de remplir la partie III-B du livret d'accompagnement du cheval en y indiquant la date de fin du traitement.

N.B.

Si les antibiotiques eux-mêmes ne font pas l'objet de contrôle anti-dopage, la procaine contenue dans la pénicilline procaine peut être à l'origine de contrôles positifs.

CONCLUSION

Un questionnement précis et complet permet de prendre en compte tous les paramètres à envisager pour favoriser un succès thérapeutique lors de la mise en place d'une antibiothérapie chez le cheval. □

Références

1. American Association of Equine Practitioners. Ethical guidelines and position statements. Available at : http://www.aaep.org/ethics_prof_guide.htm, 2006:45-46.
2. Morley PS, Apley MD, Besser TE et coll. Antimicrobial use in veterinary medicine. J. Vet Intern Med. 2005;19:617-29.
3. Guigère S. Antimicrobial Drug Use in Horses. In: Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 4th ed. Blackwell publishing Iowa. USA. 2006:449-62.
4. Weese JS, Baptiste KE, Baverud V et coll. Guidelines for Antimicrobial use in horses. In: Guide to antimicrobial use in Animals. Blackwell publishing Iowa. USA. 2008. 161-82.
5. Clinical and Laboratory Standard Institute. Development of *in vitro* susceptibility testing criteria and quality control parameters for veterinary antimicrobial agents; Approved Guideline. 3rd ed (M37-A3).

formation continue

1. La pénicilline G est l'antibiotique de choix pour traiter les infections à Streptocoques bêta-hémolytiques chez le cheval : oui non
2. Pour optimiser l'efficacité d'une dose donnée de pénicilline, il vaut mieux fractionner les administrations : oui non
3. L'utilisation de rifampicine est interdite sur les équidés destinés à la consommation humaine : oui non