

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2009 - Thèse n°



Guide d'Antibiothérapie Raisonée des Infections Bactériennes du Chien

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 11 janvier 2010
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

RAMSEYER Jérémie
Né le 18 mai 1984
À Roanne (42)



ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2009 - Thèse n°



Guide d'Antibiothérapie Raisonnable des Infections Bactériennes du Chien

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 11 janvier 2010
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

RAMSEYER Jérémie
Né le 18 mai 1984
À Roanne (42)

DEPARTEMENT ET CORPS ENSEIGNANT DE L'ENVL

Directeur : Stéphane MARTINOT

	PR EX	PR 1	PR 2	ISPV, MC, MC(HC)	Contractuel, Associé, IPAC	Praticiens hospitaliers
DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE VETERINAIRE						
Microbiologie, Immunologie, Pathologie Générale	Y. RICHARD		A. KODJO	V. GUERIN-FAUBLEE (HC) D. GREZEL	Z.D.JELOUADJI	
Pathologie Infectieuse		M. ARTOIS		J. VIALARD (HC)		
Parasitologie et Maladies Parasitaires		G. BOURDOISEAU		M.P. CALLAIT-CARDINAL L. ZENNER G. BOURGOIN		
Qualité et Sécurité des Aliments			P. DEMONT C. VEROZY	A. GONTHIER S. COLARDELLE (ISPV) D. SERGENTET		
Législation et Jurisprudence		A. LACHERETZ	M.L. DELIGNETTE E. GILLOT-FROMONT	P. SABATIER (HC) K. CHALVET-MONERAY		
Bio-informatique - Bio-statistique				S. SAWAYA C. BOULLOCHER (stagiaire) C. CAROZZO		
DEPARTEMENT ANIMAUX DE COMPAGNIE						
Anatomie		T. ROGER	D. FAU	K. PORTIER S. JUNOT		
Chirurgie et Anesthésiologie		J.P. GENEVOIS E. VIGUIER	D. REMY	T. MARCHEL D. PIN S. BEILLUC (stagiaire)	P. BELLI D. WATRELOT-VIRIEUX	
Anatomie-pathologique/Dermatologie-Cancérologie			C. FLEURY			
Hématologie		C. FOURNEL				
Médecine Interne		J.L. CADORE	L. CHABANNE	F. PONCE M. HUGONNARD C. ESCRIOU	I. BUBLOT C. POUZOT (siamu)	
Imagerie Médicale					J. SONET	
DEPARTEMENT PRODUCTIONS ANIMALES						
Zootéchnie, Ethologie et Economie Rurale		M. FRANCK		L. MOUNIER	L. COMMUN	
Nutrition et Alimentation				D. GRANCHER (HC) L. ALVES DE OLIVEIRA G. EGROU S. BUFF		
Biologie et Pathologie de Reproduction		F. BADINAND	P. GUERIN	AC. LEFRANC (HC)		
Pathologie Animaux de Production		T. ALOGNINOUWA		R. FRKHA M.A. ARCANGIOLI D. LE GRAND C. BECKER (stagiaire)	P. BRUYERE	G. LESOBRE P. DEBARNOT P. OTZ P. BERGERON
DEPARTEMENT SCIENCES BIOLOGIQUES						
Physiologie/Thérapeutique			J.M. BONNET-GARIN	J.J. THEBAULT (HC) V. LOUZIER		
Biophysique/Biochimie		E. BENOT F. GARNIER		T. BURONFOSSE (HC)		
Génétique et Biologie moléculaire		G. KECK P. MAUSSAUD	F. GRAIN P. BERNY	V. LAMBERT C. PROUILLAC		
Pharmacologie/Toxicologie Législation du Médicament					T. AVISON (IPAC) G. MARTIN (IPAC)	
Langues						
DEPARTEMENT HIPPIQUE						
Pathologie équine		J.L. CADORE		A. BENAMOU-SMITH	I. DESJARDINS	
Clinique équine		O. LEPAGE	A. LEBLOND		M. GANGL	

REMERCIEMENTS

Aux membres de notre jury de thèse, pour l'honneur qu'ils nous ont fait de participer à ce jury.

A Monsieur le Professeur PEYRAMOND,

De la Faculté de Médecine de Lyon,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse

Hommages respectueux.

A Madame le Docteur GUERIN-FAUBLEE,

De l'École Nationale Vétérinaire de Lyon,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de nous encadrer, de nous corriger et de nous apporter une aide précieuse au cours de l'élaboration de ce travail.

Pour toute sa gentillesse et sa disponibilité,

Quelle trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respect les plus sincères.

A Monsieur le Professeur BERNY,

De l'École Nationale Vétérinaire de Lyon,

Qui a accepté de participer à notre jury de thèse.

A Madame le Docteur PROUILLAC,

De l'École Nationale Vétérinaire de Lyon,

Dont l'aide a été précieuse.

A Madame de Professeur LAMBERT,

Du Laboratoire Vétérinaire Départemental du Rhône,

Pour sa disponibilité.

A ma mère et à ma sœur pour tout leur amour et leur soutien,
Merci pour vos encouragements qui m'ont permis de ne pas abandonner,
Dans tous les domaines de ma vie.
Je vous aime.

A mon père, qui me manque.

A Michel et à ses filles, pour tout ce que j'ai eu la chance de partager avec vous.

A tout le reste de la famille : mes 4 grands parents, mes oncles et tantes (Catou et Agnès :
merci pour votre soutien durant toutes mes études, Marie, Kiki et véro, Philippe, Martine),
cousins, pour leur tolérance et leur amour.

A Sarah, pour ton écoute, ta gentillesse, ta présence dans les bons comme les mauvais
moments, du festival de jazz de cluny en passant par nos fous rires de prépas et nos pleurs
mutuels à la pizzeria de charbon

A Anne, la troisième acolyte de prépa, pour sa franchise, ses yeux « verts piscine », et tout
son amour.

A Caro, pour tous nos délires plus ou moins descriptibles en ces pages,

A Mumu, pour sa sensibilité particulière et à ses futurs enfants ;-)

A tout le reste de la bande « véto » :

Les Urbaniak + Charles, Iko, Alex, Panpan, Edouard, Sandra, Mélo, Romain, Kermitt, Julie,
Playdo, Max, Flop, Rachel, Nico, Pierre, Claire, Tétine, Christèle, Marie, Yold-Lin, Sophie,
Kenny, Max, Valérie, Mathilde

A ma « carrée » Emilia, et mon ancienne Ingrid,

A ma Leslie et son cousin, pour toutes ses soirées sympas passées à vos côtés.

A Alex de Toulouse, pour ces moments inoubliables à Sitges et Barcelone notamment en
compagnie de Guillaume, ces Sangria magiques et ces plages insolites

A Olivier du volley, et l'ancienne équipe de Tassin,

A tous mes amis ou anciens collègues non cités...

Sommaire

Liste des abréviations	10
Liste des tableaux	12
Liste des figures	16
Introduction	18
CHAPITRE 1 : Arsenal thérapeutique (pharmacocinétique, toxicologie, spectres d'activité et évolution des résistances)	19
Partie 1 : Les antibiotiques disponibles en médecine vétérinaire canine	19
I. Antibiotiques disponibles en France sous forme de spécialités vétérinaires	19
1) Les β -lactamines	25
2) Les quinolones	26
3) Les tétracyclines	33
4) Les macrolides et apparentés	33
5) Les aminocyclitols	33
6) Les sulfamides antibactériens associés ou non au triméthoprim	33
7) Les autres antibiotiques	34
a) Les phénicolés	34
b) L'acide fusidique	34
c) Les antibiotiques polypeptidiques	34
d) Les nitrofuranes	35
e) Les quinolones	35
II. Autres antibiotiques antibactériens utilisables chez le chien	35
Partie 2 : Pharmacocinétique des antibiotiques utilisés en médecine canine	43
I. Caractéristiques physico-chimiques des antibiotiques et pharmacocinétique	43
II. Résorption et biodisponibilité des antibiotiques	46
1) Voie orale	46
2) Les voies parentérales	50
3) Antibiothérapie par voie locale	52
III. Distribution des antibiotiques	53
IV. Biotransformations et élimination des antibiotiques	58
V. Variation des paramètres pharmacocinétiques	61
Partie 3 : Effets indésirables ou toxiques des antibiotiques chez le chien	67
I. Néphrotoxicité	69
II. Ototoxicité	69
III. Toxicité ostéo-articulaire	70
IV. Neurotoxicité	71
V. Hypersensibilités	71
VI. Toxicité digestive	72
VII. Intolérance locale	72
VIII. Toxicité hématologique	72
IX. Effets mutagènes et cancérogènes	73
X. Effets toxiques des sulfamides	73
XI. Autres effets toxiques des antibiotiques	73
XII. Adaptations thérapeutiques	74
1) Cas de la chienne gravide	74
2) Cas de la chienne en lactation	75
3) Néonatalogie et chiots	76
4) Cas de l'insuffisant rénal et de l'animal âgé	76
5) Cas de l'insuffisant hépatique	77

6) Cas de l'animal obèse	78
Partie 4 : <u>Activité antibactérienne des antibiotiques</u>	79
I. Les mécanismes d'action des antibiotiques	79
1) Les antibiotiques inhibant la synthèse du peptidoglycane	80
a) Les β -lactamines	80
b) La bacitracine	80
c) La fosfomycine et les glycopeptides	82
2) Les antibiotiques inhibant les synthèses protéiques	82
a) Les aminocyclitolés	82
b) Les cyclines	83
c) Les macrolides et lincosamides	83
d) Les phénicolés	83
e) L'acide fusidique	83
3) Les antibiotiques inhibant la synthèse des acides nucléiques	83
a) Les quinolones	83
b) Les sulfamides et 2-4 diaminopyrimidines	84
c) 5-nitroimidazolés	85
d) Les nitrofuranes	85
e) Les ansamycines	85
4) Les antibiotiques à site d'action membranaire	85
II. Effets des antibiotiques sur les populations bactériennes <i>in vitro</i>	86
1) L'effet bactériostatique	86
2) L'effet bactéricide	86
3) Effets à des concentrations subinhibitrices	88
4) L'effet post-antibiotique	88
III. Evaluation de l'activité antibactérienne d'un antibiotique <i>in vitro</i>	88
1) Mesure de l'effet bactériostatique	88
2) Facteurs de variations de la CMI	90
3) Effet bactéricide	92
IV. Spectre d'activité des différentes familles antibiotiques	93
1) Paramètres PK/PD d'évaluation de l'efficacité clinique d'un antibiotique	93
2) Spectres naturels pour des bactéries responsables d'infections chez le chien	95
3) Règles d'association d'antibiotiques	100
Partie 5 : <u>Résistance des bactéries aux antibiotiques</u>	103
I. Définitions	103
1) Résistance acquise	103
2) Résistance acquise : définition clinique	103
3) Définitions épidémiologiques (spectres actualisés)	103
4) Résistance adaptative	104
II. Mécanismes biochimiques de la résistance des bactéries aux antibiotiques	105
III. Mécanismes génétiques de la résistance des bactéries aux antibiotiques	110
IV. Caractérisation des souches résistantes : l'antibiogramme	113
1) Indications	113
2) Principes	113
3) Evolution de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine canine	116
a) Staphylocoques méti-R chez le chien	119
b) <i>Escherichia coli</i> résistants aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération	121
c) Les entérocoques résistants aux glycopeptides	123
d) Evolution d'autres germes problématiques vers la résistance ?.....	124

Chapitre 2 : Antibiothérapie des infections bactériennes du chien	125
Les infections cutanées	125
Les pyodermites	125
Traitement d'une pyodermite localisée	128
Traitement des pyodermes superficielles et profondes étendues	130
Cas particulier des pyodermes à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	135
L'acné canine	136
Les plaies, abcès sous-cutanés, phlegmons et fistules	136
Les plaies traumatiques septiques	136
Cas particuliers	138
Abcédation des sacs anaux	138
Infection sur cathéters	139
Abcès sous cutanés, myosite infectieuse	139
Une infection cutanée particulière : la dermatophylose canine	140
Les infections osteo-articulaires	141
Les ostéomyélites	141
Les discospondylites	143
Les arthrites septiques	144
Les infections auriculaires	146
Les otites externes	147
Les otites moyennes	156
Les infections génito-urinaires	158
Les infections urinaires basses : les cystites	159
Les prostatites	168
Les ITU hautes : les pyélonéphrites et glomérulopathies infectieuses	171
Les infections du tractus génital	172
Pyomètre, métrite	172
Vaginites	173
Mammites	173
Orchite et Epididymite	174
Balanoposthite	174
Les avortements, mortinatalité	175
Septicémie néonatale	175
Les infections du tractus respiratoire	176
Les infections respiratoires hautes	177
Rhinite bactérienne	177
Sinusite bactérienne	178
Tonsillite et pharyngite	178
Laryngites	178
Les infections respiratoires basses et profondes	179
Trachéobronchite et pneumonies	179
Pyothorax et pleurésies	183
Les infections digestives	185
Périodontite- gingivite	185
Antibiothérapie en pathologie digestive chez le chien	187
Flore microbienne et conduite à tenir devant une diarrhée	187
Helicobactérioses	187
Gastroentérites bactériennes	187
Colite idiopathique	190
Entérites spécifiques	190

Salmonellose	190
Colibacillose	191
Clostridiose	191
Campylobacteriose	192
Syndrome de prolifération bactérienne du grêle	192
Cholécystite-cholangite	194
Hépatite bactérienne	195
Pancréatite	195
Péritonite	196
Bactériémie, endocardites et choc septique	197
Fièvre d'origine indéterminée	202
Endocardite bactérienne	202
Les infections du système nerveux central	205
Les infections oculaires	207
Conjonctivite et kératoconjonctivites bactériennes	207
Autres infections oculaires	209
Les infections particulières	211
Les leptospiroses	211
Ehrlichioses et anaplasmoses canines	214
Ehrlichiose monocyttaire canine	215
Anaplasmosse ou ehrlichiose granulocytaire canine	217
Thrombocytopénie infectieuse	217
Les mycobacterioses	217
Les infections pyogranulomateuses	220
Actinomycose	220
Nocardiose	221
Brucellose canine	222
Le tétanos	225
Le Botulisme	226
Les borrelioses : la maladie de Lyme	227
Bartonelloses du chien	228
Haemobartonellose canine	229
Maladies bactériennes spécifiques rares	231
La listeriose	231
La fièvre charbonneuse	231
La tularémie	232
La peste	232
L'antibioprophylaxie	232
Chirurgicale	232
Des soins bucco-dentaires	234
Conclusion	237
Annexe 1	238
Annexe 2	247
Annexe 3	248
Annexe 4	252
Annexe 5	259
Bibliographie	261

Liste des abréviations

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
ASC : Aire sous la courbe = AUC (mg.h.L⁻¹)
AUC : Area Under the Curve (mg.h.L⁻¹) = ASC (aire sous la courbe)
BLSE : β -lactamase à spectre étendu
C1G, C2G, C3G, C4G : Céphalosporines de x^{ème} génération
CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CD14 : Cluster of differentiation 14
CLSI : Clinical Laboratory Standards Institute
Cl_{Tot} : Clearance plasmatique totale
C_{Max} : Concentration maximale (mg/mL)
CMB : Concentration Minimale Bactéricide
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
Co-amoxiclav : Amoxicilline + acide clavulanique
Cotrimoxazole : Sulfaméthoxazole + triméthoprim
CPM : Concentration de Prévention des Mutants
CSP : Code de Santé Publique
DDSV : Directeur départemental des services vétérinaires
DMV : Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires
DSV : Direction des services vétérinaires
EHEC : *Escherichia coli* entérohémorragique
EPEC : *Escherichia coli* entéropathogène
ERV : Entérocoques résistants à la vancomycine (= VRE)
ETEC : *Escherichia coli* entérotoxinogène
EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FSM : Fenêtre de Sélection des Mutants
IL- : Interleukine
IM : Intra-Musculaire
IP : Intra-Péritonéale
IPE : Insuffisance pancréatique exocrine
IS : Inconstamment sensible

IV : Intra-Veineuse
LBP : LPS Binding Protein
LCR : Liquide céphalo-rachidien
LPS : Lipopolysaccharide
MAT : Microagglutination
MLRC : Maladie Légalement Réputée Contagieuse
MOTT : *Mycobacterium* Other Than *Tuberculosis*
MS : Modérément sensible
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCR : Polymerase Chain Reaction
PK/PD : Pharmacocinétique / Pharmacodynamie
PLP : Protéine liant la pénicilline
PNN : Polynucléaire neutrophile
PO : *Per Os*
Q1G, Q2G, Q3G : Quinolones de x^{ème} génération
QI : Quotient Inhibiteur
R : Résistant
S : Sensible
SARM : Staphylocoque résistant à la méthicilline (= MRSA)
SC : Sous-Cutané
SFM : Société Française de Microbiologie
T_{1/2} : Temps de demi-vie
TLI : Trypsin Like Immunoreactivity
TNF : Tumor Necrosis Factor
TMP : Triméthoprim
UDP : Undécaprénylpyrophosphate
V_d : Volume de distribution apparent d'un antibiotique (L/kg)
VRE = ERV
WHO : World Health Organization

Liste des tableaux

CHAPITRE 1

Tableau I : Les molécules antibiotiques disponibles en médecine vétérinaire. **p. 20-21**

Tableau IIa : Tableau récapitulatif des différents antibiotiques disponibles (injectables et voie orale) dans des spécialités vétérinaires pour le chien et posologies selon Giguère *et al.* (2006). **p. 22-23**

Tableau IIb : Tableau récapitulatif des différents antibiotiques disponibles (voie locale) dans des spécialités vétérinaires pour le chien et posologies selon Giguère *et al.* (2006). **p. 24**

Tableau III : Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) (en mg X L⁻¹) de β -lactamines pour des souches bactériennes isolées chez le chien et l'Homme. **p. 27**

Tableau IV a : Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) (en mg X L⁻¹) de quinolones pour des souches bactériennes isolées chez le chien et l'Homme. **p. 30**

Tableau IV b : Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) (en mg X L⁻¹) de quinolones pour des souches bactériennes isolées chez le chien et l'Homme. **p. 31**

Tableau IV c : Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) (en mg X L⁻¹) de quinolones pour des souches bactériennes isolées chez le chien. **p. 32**

Tableau V : Liste des antibiotiques à prescription restreinte en France. **p. 38**

Tableau VI : Références concernant la pharmacocinétique de différents antibiotiques chez le chien (céphalosporines, aminosides et fluoroquinolones). **p. 43**

Tableau VII : Liposolubilité des antibiotiques. **p. 46**

Tableau VIII : Caractère acido-basique des antibiotiques. **p. 46**

Tableau IX : Antibiotiques et absorption digestive. **p. 47**

Tableau X : Administration orale préférentielle des antibiotiques en fonction des prises alimentaires. **p. 49**

Tableau XI : Valeurs pharmacocinétiques (médiane et étendue) après administration de céfalexine chez le chien (30 mg/kg) avec ou sans nourriture. **p. 50**

Tableau XII : Demi vies, clearances et taux de fixation aux protéines plasmatiques des différents antibiotiques utilisés chez le chien. **p. 54**

Tableau XIII : Répartition de l'eau dans les différents secteurs chez le chien. **p. 55**

Tableau XIV : Biotransformations et voies d'élimination des principaux antibiotiques. **p. 60**

Tableau XV : Variations pharmacocinétiques en fonction du statut pathologique du patient. **p. 63**

Tableau XVI : Quels antibiotiques (par voie générale) choisir pour quels sites d'action ? **p. 66**

Tableau XVII : Toxicité des antibiotiques chez le chien et contre-indications majeures. **p. 68**

Tableau XVIII : Passage des antibiotiques chez le fœtus, données humaines. **p. 74**

Tableau XIX : Molécules utilisables chez le nouveau né de moins de 3 semaines. **p. 76**

Tableau XX : Antibiotiques utilisables chez le chiot de plus de 3 semaines. **p. 76**

Tableau XXI : Conduite à tenir lors d'insuffisance rénale. **p. 78**

Tableau XXII : Posologies adaptées de certains antibiotiques en cas d'insuffisance hépatique. **p. 77**

Tableau XXIII : Technique de mesure des CMI par dilution en milieu gélosé selon le CA-SFM (2009). **p. 89**

Tableau XXIV : Facteurs de variation de la CMI des antibiotiques et conséquences sur leur activité *in vivo*. **p. 91**

Tableau XXV : Réputation d'activité des principaux anti-infectieux en médecine vétérinaire. **p. 93**

Tableau XXVI : Synthèse des valeurs des marqueurs PK/PD prédictives d'une efficacité *in vivo*. **p. 95**

Tableau XXVII : Spectres naturels des antibiotiques vétérinaires vis-à-vis de coques à Gram positif (CA-SFM, 2009). **p. 96**

Tableau XXVIII : Spectres naturels des antibiotiques vétérinaires vis-à-vis de bactéries à Gram négatif (CA-SFM, 2009) **p. 97**

Tableau XXIX : Spectres naturels des antibiotiques vétérinaires vis-à-vis de bactéries anaérobies strictes (CA-SFM, 2009) **p. 99**

Tableau XXX : Associations d'antibiotiques réputées synergiques ou antagoniques. **p. 102**

Tableau XXXI : Mécanismes de résistance des germes fréquemment isolés du chien. **p. 109**

Tableau XXXII : Concentrations critiques proposées par le CLSI (2008) pour l'interprétation des valeurs de CMI pour des souches canines. **p. 115**

Tableau XXXIII : Mesures d'hygiène face aux SARM. **p.122**

CHAPITRE 2

Tableau I : Flore bactérienne cutanée normale du chien. **p.126**

Tableau II : Liste des antibiotiques réputés naturellement actifs sur « *S. intermedius* ». **p. 128**

Tableau III: Sensibilité aux antibiotiques (en %) de souche de Staphylocoques à coagulase positive isolées de pyodermites chez le chien. **p. 133**

Tableau IV : Antibiothérapie des pyodermites canines **p. 134**

Tableau V : Durée du traitement des pyodermites **p. 135**

Tableau VI : Etiologie des plaies **p. 137**

Tableau VII: Caractéristiques du liquide synovial lors d'arthrite bactérienne **p.146**

Tableau VIII : Bactéries isolées de prélèvements issus de 50 cas d'otites externes chez le chien **p.148**

Tableau IX : Recommandations d'utilisation des antiseptiques en voie locale. **p. 152**

Tableau X : Principaux nettoyants antiseptiques auriculaires vétérinaires.	p. 152
Tableau XI: Pourcentages de sensibilité aux antibiotiques de staphylocoques à coagulase positive isolés d'otites chez le chien	p. 153
Tableau XII : Sensibilité aux antibiotiques (en %) de souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolés lors d'infection chez le chien	p. 155
Tableau XIII : Présentations commerciales et choix d'un antibiotique lors d'otite suppurée chez le chien.	p. 156
Tableau XIV : Choix d'un antibiotique lors d'otite moyenne chez le chien.	p. 158
Tableau XV : facteurs prédisposant à une infection urinaire chez le chien	p. 159
Tableau XVI: Fréquence des principaux germes isolés lors d'infection du tractus urinaire chez le chien.	p. 161
Tableau XVII: Signification clinique de l'examen direct lors d'un premier épisode d'ITU chez le chien.	p. 163
Tableau XVIII : Interprétation des résultats des dénombrements bactériens (en UFC/mL) dans l'urine chez le chien	p.164
Tableau XIX: Critères de choix d'un antibiotique lors d'ITU chez le chien	p. 165
Tableau XX: Activité des antibiotiques en fonction du pH urinaire.	p. 165
Tableau XXI: Sensibilité aux antibiotiques des germes rencontrés lors d'ITU basses chez le chien	p. 166
Tableau XXII: Choix des molécules pour des bactéries particulières lors de cystite chez le chien.	p.167
Tableau XXIII : Fréquences d'isolement des germes impliqués dans les prostatites chez le chien	p. 168
Tableau XXIV : Choix de l'antibiotique lors de prostatites chez le chien.	p. 170
Tableau XXV: Choix de l'antibiotique à prescrire lors d'ITU haute chez le chien.	p.172
Tableau XXVI: Antibiothérapie des pyomètres et métrites du chien.	p.172
Tableau XXVII : Choix de l'antibiotique lors d'orchite et d'épididymite chez le chien.	p. 174
Tableau XXVIII: Bactéries isolées dans les flores nasale et oropharyngée de chiens sains et lors d'infections respiratoires profondes (broncho-pneumonies)	p. 177
Tableau XXIX: Choix de l'antibiotique lors de bordetellose chez le chien.	p. 182
Tableau XXX: Choix de l'antibiotique lors de bronchopneumonies chez le chien adulte.	p.183
Tableau XXXI: Distribution (en %) de la microflore gingivale de chiens sains et de chiens atteints de gingivites d'après Greene (2006).	p. 186
Tableau XXXII : Antibiotiques utilisés en dentisterie canine (Legrand, 1998).	p. 186
Tableau XXXIII : Critères sémiologiques de distinction entre diarrhée de l'intestin grêle et du côlon.	p. 189
Tableau XXXIV: Prise de décision du choix de l'antibiotique lors de diarrhée aiguë avec risque septique.	p. 190
Tableau XXXV: Choix d'un antibiotique lors de colite idiopathique.	p. 190

Tableau XXXVI: Diagnostic biochimique d'un syndrome de prolifération bactérienne de l'intestin grêle.	p. 193
Tableau XXXVII: Répartition de certains antibiotiques dans le tissu pancréatique	p. 196
Tableau XXXVIII: Bactéries impliquées lors de bactériémie sur 86 chiens présentant un syndrome infectieux grave (diagnostic a été établi par hémoculture pour 39 animaux)	p. 198
Tableau XXXIX: Posologies des antibiotiques lors de bactériémies avec ou sans endocardite chez le chien	p. 202
Tableau XL: Analyses du liquide céphalorachidien lors de méningite bactérienne	p. 207
Tableau XLI: pénétration des antibiotiques au sein du LCR (Puyt, 2009- modifié)	p. 207
Tableau XLII: Posologies des antibiotiques utilisables lors de méningite bactérienne chez le chien (Greene, 2006).	p. 208
Tableau XLIII: Antiseptiques utilisables en ophtalmologie vétérinaire chez le chien.	p.208
Tableau XLIV : Flores bactériennes isolées (en %) au niveau des cul-de-sacs conjonctivaux	p. 209
Tableau XLV : Sensibilité des bactéries pathogènes isolées lors d'infection de l'œil ou de ses annexes	p. 210
Tableau XLVI : Gestion des infections oculaire et périoculaire en première intention.	p. 211
Tableau XLVII : Pénétration intraoculaire des antibiotiques dans l'œil inflammé	p. 212
Tableau XLVIII: Posologies des antibiotiques par voie sous conjonctivale	p. 212
Tableau XLIX: Variation des paramètres biologiques lors de leptospirose canine	p. 213
Tableau L : Antibiothérapie lors de leptospirose canine	p. 215
Tableau LI : Traitements de la brucellose canine : protocoles	p. 225
Tableau LII: Protocoles de traitement antibiotique lors de tétanos chez le chien	p. 227
Tableau LIII : Bartonelles associées à des endocardites chez le chien	p. 230
Tableau LIV: Classification des interventions selon les risques	p. 234
Tableau LV: Exemples de classification d'intervention des classes I et II (Altemeyer)	p. 235

Liste des figures

CHAPITRE 1

- Figure 1 : Structure de la céfovécine (Stegemann *et al.*, 2006a) **p. 25**
- Figure 2a : Formules semi-développées des différentes fluoroquinolones **p.28**
- Figure 2b : Formules semi-développées des différentes fluoroquinolones **p.29**
- Figure 3 : Echelle des pKa des différents antibiotiques **p.44**
- Figure 4 : Répartition des fractions ionisées ou non des acides et bases faibles en fonction du pH du milieu **p. 45**
- Figure 5 : Absorption digestive des antibiotiques chez le chien **p. 47**
- Figure 6 : Concentration plasmatique ($\mu\text{g/mL}$) d'ampicilline après administration à la posologie de 20 mg/kg PO chien **p. 49**
- Figure 7 : Evolution des concentrations plasmatiques totales après administration d'enrofloxacin (BAYTRIL[®]) par voies intra-veineuse, sous-cutanée et orale chez le chien à la dose de 5 mg/kg **p.51**
- Figure 8 : Concentrations plasmatiques moyennes après une seule administration sous-cutanée de céfovécine à la posologie de 8 mg / kg chez le chien (trait plein) et le chat (pointillés) **p. 54**
- Figure 9 : Concentration d'enrofloxacin dans les tissus et liquides biologiques du chien 1 heure après administration orale d'une dose de 5 mg/kg **p. 56**
- Figure 10 : Volumes de distribution apparents de différents antibiotiques chez le chien **p. 56**
- Figure 11 : Sites d'action des antibiotiques **p. 79**
- Figure 12 : Synthèse du peptidoglycane de *Staphylococcus aureus* et site d'action des antibiotiques inhibant sa synthèse **p. 81**
- Figure 13: Synthèse des acides foliques chez les bactéries **p. 84**
- Figure 14 : Croissance d'une souche d'*Escherichia coli* en présence de différentes concentrations d'un antibiotique bactériostatique **p. 86**
- Figure 15 : Activité bactéricide (concentration dépendant) de l'orbifloxacin contre *Staphylococcus aureus* chez le chien **p. 87**
- Figure 16 : Activité bactéricide (temps dépendant) de l'orbifloxacin contre *Staphylococcus intermedius* chez le chien **p. 87**
- Figure 17 : Détermination de la CMI par la technique de référence en milieu gélosé **p. 89**
- Figure 18 : Marqueurs PK/PD pour l'évaluation de l'efficacité clinique d'un antibiotique **p. 94**
- Figure 19 : Visualisation des différents effets possibles lors d'association d'antibiotiques *in vitro* **p. 101**
- Figure 20 : Caractérisation de la sensibilité des populations bactériennes à un antibiotique **p. 104**

Figure 21 : Effet bactéricide de l'ofloxacine sur des cellules de *Pseudomonas aeruginosa* issues d'un biofilm ou planctoniques (Lewis, 2001) **p. 105**

Figure 22 : Mécanismes biochimiques d'acquisition de la résistance **p. 105**

Figure 23 : Principales β -lactamases chez *Escherichia coli* **p. 107**

Figure 24 : Notion de fenêtre de sélection des mutants **p. 111**

Figure 25 : Les différentes modalités d'acquisition de la résistance aux antibiotiques des bactéries **p. 112**

Figure 26 : Evolution de la sensibilité des pasteurelles du chien aux principaux antibiotiques **p. 117**

Figure 27 : Evolution de la sensibilité des *Proteus* d'origine canine aux principaux antibiotiques **p. 118**

Figure 28 : Evolution de la sensibilité d'*E. coli* d'origine canine aux principaux antibiotiques **p. 118**

Figure 29 : : Profils de restriction enzymatique par électrophorèse en champ pulsé de l'ADN de souches de staphylocoques dorés isolées chez un homme, son entourage et son chien (Manian, 2003) **p. 120**

CHAPITRE 2

Figure 1 : Démarche diagnostic proposée lors de pyodermite bactérienne **p. 136**

Figure 2 : Visualisation à l'examen direct de *Clostridium perfringens* dans un abcès cutané chez un chien, après coloration rapide (DIFF-QUICK®), grossissement x1 000 **p. 140**

Figure 3 : Examen direct mettant en évidence *Dermatophilus congolensis* (x1000) **p. 141**

Figure 4 : Etiologie des arthrites chez le chien **p. 144**

Figure 5 : Conduite à tenir devant une otite externe **p. 156**

Figure 6 : Epaissement pariétale vésical visualisé à l'échographie (Ex : infection à *Corynebacterium urealyticum*) **p. 161**

Figure 7: *Escherichia coli* et leucocyturie en cytologie urinaire après coloration RAL® **p. 163**

Figure 8 : Mise en place du traitement lors de cystite chez le chien **p. 167**

Figure 9 : Aspect filamenteux de *Nocardia asteroides* **p. 184**

Figure 10 : Conduite à tenir lors de gastro-entérite **p. 189**

Figure 11: Mise en place du choc septique **p. 200**

Figure 12 : Interprétations des hémocultures **p. 204**

Figure 13: Diagnostic biologique de la leptospirose **p. 213**

Figure 14: Déroulement et expression clinique de l'érlichiose canine **p. 216**

Figure 15 : *Haemobartonella canis* dans un frottis sanguin **p. 231**

INTRODUCTION

Le traitement des infections bactériennes fait appel à des anti-infectieux naturels (les antibiotiques au sens strict) ou artificiels (les antibiomimétiques). Il est admis de regrouper ces deux types de composés sous le même terme de « antibiotiques ». Selon Petit (1997), la mise en place d'un traitement antibiotique « repose sur une quadruple analyse : clinique, bactériologique, pharmacologique et toxicologique ». En effet, pour que l'antibiothérapie soit efficace, il faut que la (les) bactérie(s) en cause soi(en)t sensible(s) à la (les) molécule(s) choisie(s), que l'antibiotique parvienne rapidement au site infectieux, et qu'il y persiste suffisamment longtemps à une concentration active. Cela revient à appliquer la règle de « frapper vite, fort et longtemps ». De plus, le traitement choisi ne devra pas aggraver le pronostic en ayant des effets secondaires incompatibles avec le statut médical du patient et être judicieusement choisi afin de limiter la sélection de souches résistantes. En médecine vétérinaire, il faudra tenir également compte de son coût et de sa facilité d'administration à l'animal. Prescrire un antibiotique est donc un exercice difficile, qui a des implications en santé animale, en santé publique ou d'un point de vue environnemental. La démarche de la mise en place d'un tel traitement, courante pour le clinicien, doit être raisonnée et adaptée au mieux à chaque patient. Comment mettre en place un tel traitement pour parvenir à un compromis satisfaisant aux différentes exigences présentées ci-dessus ? Ce compromis existe-t-il toujours ? Quel est l'arsenal thérapeutique dont le vétérinaire praticien dispose aujourd'hui ? Quand est-il utile de recourir au laboratoire de biologie pour des examens complémentaires (diagnostic bactériologique et antibiogramme) ? Que faire face à un échec thérapeutique ? Et enfin que faut-il éviter de faire ?

Ce guide a pour ambition de fournir des réponses à ces questions aux cliniciens. Les molécules auxquelles le vétérinaire praticien a accès (et celles à *contrario* qu'il n'a pas le droit d'utiliser) seront présentées. Les grands principes de pharmacocinétique et de pharmacologie générale appliqués à l'antibiothérapie du chien seront abordés. Les critères d'évaluation de l'efficacité d'un antibiotique, leurs spectres d'activité naturelle et les spectres actualisés en fonction de l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques pour les souches animales seront développés pour aboutir à un choix raisonné de la molécule.

Des fiches thérapeutiques actualisées des infections bactériennes du chien, traitées par appareils, des affections les plus fréquentes aux infections spécifiques sont adjointes.

CHAPITRE 1 : Arsenal thérapeutique

(pharmacocinétique, toxicologie, spectres d'activité et évolution des résistances)

Partie 1

Les antibiotiques disponibles en médecine vétérinaire canine

I. Antibiotiques disponibles en France sous forme de spécialités vétérinaires

De nombreuses familles d'antibiotiques sont utilisées en France en médecine vétérinaire (Tableau I). Chez le chien il existe des spécialités à base de : •-lactamines, quinolones, tétracyclines, macrolides, lincosamides, sulfamides, diaminopyrimidines, aminocyclitols, phénicolés, fusidanes, antibiotiques polypeptidiques, 5-nitroimidazolés, nitrofuranes et 8-hydroxyquinoléines. Les formes galéniques disponibles sont répertoriées en annexe 1 (Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires [DMV], 2007¹). Dans le tableau II figurent les posologies recommandées par Giguère *et al.* (2006). Celles-ci sont données à titre indicatif ; en effet, elles peuvent différer entre l'annexe 1 (données françaises) et le tableau II (données américaines), les formes galéniques (excipient, sel), variant d'un pays à l'autre. Or, malgré une pharmacocinétique similaire au niveau plasmatique, la biodisponibilité peut changer d'une présentation à une autre. Par exemple, pour la céfalexine, les posologies sont respectivement de 15 mg/kg/12h et de 25 mg/kg/12h pour la RILEXINE[®] et le CEFASEPTIN[®] (Mason et Kietzmann, 1999). La question de la variabilité de la pharmacocinétique peut également se poser lors de recours aux génériques, puisque les critères réglementaires d'un générique ne se fondent que sur la notion de bioéquivalence moyenne (Hugnet, 2009). De plus, les posologies de gentamicine (Annexe 1) varient dans un rapport de 1 à 6 selon les indications du fabricant (Anonyme [DMV], 2007). La posologie préconisée par Giguère *et al.* est proche des posologies basses.

¹ Il existe une version 2009 pour le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires, mais cette version n'a pas été utilisée, ne présentant pas de grand changement.

Tableau I : Les molécules antibiotiques disponibles en médecine vétérinaire.

Familles	Molécules disponibles en médecine vétérinaire	Autres molécules disponibles en médecine humaine
β-lactamines		
<u>Pénames</u>		
* Pénicillines		
- Pénicilline G = benzylpénicilline	Pénicilline G = benzylpénicilline	
- Pénicillines M = isoxasolypénicillines	Oxacilline, cloxacilline, <i>dicloxacilline</i> , <i>nafcilline</i>	
- Pénicillines A = aminopénicillines	Amoxicilline, ampicilline	
- Carboxypénicillines		Ticarcline ^H
- Uréidopénicillines		Pipéracilline ^H , mezlocilline ^H
- Amidinopénicilline		Pivmécillinam
- Pénicillines-sulfones		Tazobactam, sulbactam (inhibiteurs de β -lactamases)
* Oxapénames = clavames		
<u>Carbapénèmes</u>	Acide clavulanique (inhibiteur de β -lactamases)	Imipénème ^H , méropénème ^H
<u>Céphèmes</u>		
* Céphalosporines		
1 ^{ère} génération C1G	Céfalexine, céfazoline, céfapirine	Céfalotine, céfadroxil
2 ^{ème} génération C2G	<i>Céfalonium</i> , <i>céfovécine</i>	Céfuroxime
3 ^{ème} génération C3G	<i>Ceftiofur</i> , céfopérazone	Ceftriaxone, céfixime, céfotiam, ceftazidime ^H , céfotaxime ^H
4 ^{ème} génération C4G, "à large spectre"	<i>Cefquinome</i>	Cefpirome ^H , céfépime ^H
* Céphamycines		Céfoxitine ^H , céfotétan ^H
<u>Monolactames</u>		Aztréonam ^H
Aminocyclitols		
Dérivés de la 2-déoxystreptamine (= aminosides, aminoglycosides)		
* Substitués en 4-5	Néomycine, framycétine	
* Substitués en 4-6		
- Famille de la kanamycine	Kanamycine	Tobramycine, amikacine ^H , dibécalcine, isépanicine
- Famille de la gentamicine	Gentamicine	Nétilmicine, sisomicine
* Autres	<i>Apramycine</i>	
<u>Autres aminocyclitols</u>	Dihydrostreptomycine, spectinomycine	
Macrolides et azalides		
en C14	Erythromycine	Clarithromycine, dirithromycine, roxithromycine
en C15	<i>Tulathromycine</i> , <i>gamithromycine</i>	Azithromycine
en C16	Spiramycine, tylosine, <i>tilmicosine</i>	Josamycine, midécamycine
Kétolides		Télithromycine
Lincosamides	Lincomycine, clindamycine, <i>pirilimycine</i>	

Streptogramines = synergistines (deux composants A et B)		Pristinamycine, quinupristine/dalfopristine ^H
Tétracyclines		
Anciennes	Tétracycline, oxytétracycline, chlortétracycline	Limécycline, métacycline
Plus récentes (meilleure absorption)	Doxycycline	Minocycline
Glycylcyclines		Tigécycline ^H
Quinolones		
Anciennes = 1 ^{ère} génération Q1G	Acide oxolinique	Acide nalidixique, acide pipémidique
Fluoroquinolones		
* Anciennes = 2 ^{ème} génération Q2G	Fluméquine, <i>ibafloxacin</i> e, <i>orbifloxacin</i> e	
* Récentes = 3 ^{ème} génération Q3G	<i>Enrofloxacin</i> e, <i>marbofloxacin</i> e, <i>danofloxacin</i> e, <i>difloxacin</i> e	Ciprofloxacine
Antibiotiques polypeptidiques		
Lipopeptides cycliques	Polymyxine E = colistine, polymyxine B	
Polypeptide thiazolidique	Bacitracine, bacitracine-zinc	
Thiopeptide	Thiostrepton	
Sulfamides	Sulfaguanidine, sulfadiazine, sulfadiméthoxine, sulfadimidine	
Diaminopyrimidines	Triméthoprim	Pyriméthamine
Phénicolés	Chloramphénicol (interdit chez les animaux de rente), thiamphénicol, <i>florfenicol</i>	
Ansamycines = rifamycines	<i>Rifaximine</i>	Rifamycine, rifampicine, rifabutine (antituberculeux)
Pleuromutilines	<i>Tiamuline</i> , <i>valnémuline</i>	Retapamuline
Fusidanes	Acide fusidique	
5-nitro-imidazolés	Métronidazole, dimétridazole (interdits chez les animaux de rente)	Ornidazole, tinidazole
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne, furaltadone (interdits chez les animaux de rente)	Nifurzide, nifuroxazide
Glycopeptides		Vancomycine ^H , teicoplanine ^H
Oxazolidinones		Linézolide ^H
Fosfomycine		Fosfomycine
Mupirocine		Mupirocine ^H
8 ñhydroxyquinoléines	Oxyquinol	Nitroxoline, broxyquinoléine

^H Usage réservé au milieu hospitalier.

Tableau IIa : Tableau récapitulatif des différents antibiotiques disponibles (injectables et voie orale) dans des spécialités vétérinaires pour le chien et posologies selon Giguère *et al.* (2006)

Présentations	Familles et molécules disponibles	Posologies (mg/kg / rythme)
Injectables	• -lactamines <u>Pénicillines</u> - Pénicilline G ➤ Sodique ➤ Procaïne ➤ Benzathine - Pénicillines A ➤ Amoxicilline <u>Céphalosporines</u> - Céphalosporine 1^{ère} génération ➤ Céfalexine - Céphalosporine de 3^{ème} génération ➤ Céfovécine Quinolones ➤ Marbofloxacin ➤ Enrofloxacin Tétracyclines ➤ Oxytétracycline Lincosamides ➤ Lincomycine Aminocyclitols ➤ Dihydrostreptomycine ➤ Kanamycine ➤ Gentamicine ➤ Spectinomycine Sulfamide +/- triméthoprime ➤ Sulfadiméthoxine ➤ Sulfadimidine ➤ Sulfaméthoxine ➤ Sulfaméthoxy-pyridazine Polypeptides ➤ Colistine	<u>IV, IM, SC</u> 12,5-25 / 4-6h <u>IM, SC</u> 20 / 12-24h <u>IM</u> 30 / 72h <u>IV, IM, SC</u> 7 / 12h <u>IV, IM, SC</u> 2.5-10 / 12-24h <u>IV, IM</u> 10 / 12h <u>IV, IM</u> 10-20 / 12-24h <u>IM, SC</u> 20-30 / 24h <u>IV, IM, SC</u> 30 / 24h <u>IV, IM, SC</u> 6.6 / 24h <u>IV, IM, SC</u> 50 (1ère inj.); 25 / 24h
Orales (comprimés, gélules, suspension buvable)	• -lactamines <u>Pénicillines</u> ➤ Amoxicilline +/- Acide clavulanique ➤ Ampicilline <u>Céphalosporine</u> ➤ Céfalexine Quinolones ➤ Fluméquine ➤ Ibafoxacin ➤ Orbifloxacin ➤ Enrofloxacin ➤ Marbofloxacin ➤ Difloxacin Tétracyclines ➤ Tétracycline ➤ Oxytétracycline ➤ Doxycycline Macrolide ➤ Spiramycine	10-20 / 8-12h 20-30 / 8h 20-40 / 8-12h 15 / 24h 2.5-7.5 / 12-24h 2.5-10 / 12-24h 2-5 / 24h 5-10 / 24h 20 / 8h 20 / 8h 5-10 / 12h 23 / 24h

	Lincosamide ➤ Clindamycine Aminosides ➤ Néomycine ➤ Framycétine ➤ Gentamicine Sulfamides +/- triméthoprim [Tm] ➤ Sulfaguanidine ➤ Phtalylsulfathiazole ➤ Sulfaméthoxazole + Tm ➤ Sulfaméthoxypyridazine + Tm Polypeptidique ➤ Colistine 5-Nitroimidazolés ➤ Dimétridazole ➤ Métronidazole Nitrofuranes ➤ Nitrofurantoïne ➤ Furaldone	5-10/ 12h 10/ 6h 30 (les 2)/ 12-24h 7,5-15/ 12h
--	---	--

Tableau IIb : Tableau récapitulatif des différents antibiotiques disponibles (voie locale) dans des spécialités vétérinaires pour le chien et posologies selon Giguère *et al.* (2006)

Formes ophtalmiques (collyres, pommades, gel)	Aminosides ➤ Néomycine ➤ Framycétine ➤ Gentamicine Phénicolés ➤ Chloramphénicol Sulfamides ➤ Sulfacétamide Polypeptides ➤ Polymyxine B ➤ Thiostrepton Acide fusidique
Formes auriculaires	Quinolones ➤ Marbofloxacin Aminosides ➤ Néomycine ➤ Framycétine ➤ Gentamicine Sulfamides ➤ Sulfacétamide Phénicolés ➤ Chloramphénicol Polypeptides ➤ Polymyxine B ➤ Thiostrepton Acide fusidique
Formes cutanées (pommades, lotions, sprays)	Tétracyclines ➤ Oxytétracycline ➤ Chlortétracycline Aminosides ➤ Néomycine ➤ Framycétine ➤ Kanamycine ➤ Gentamicine Sulfamides ➤ Sulfapyridine ➤ Sulfalinamide Phénicolés ➤ Chloramphénicol Acide fusidique 8- hydroxyquinoléine

1) Les β -lactamines

Les β -lactamines sont très couramment employées chez le chien mais seulement cinq molécules sont disponibles sous la forme de spécialités à usage vétérinaire en France.

χ La **pénicilline G (ou benzylpénicilline)** est uniquement présentée sous forme injectable en raison de sa résorption orale nulle. Sont commercialisées de la pénicilline :

- sodique (associée à d'autres formes et à la dihydrostreptomycine)
 - des formes « retard » à base de pénicilline procaïne et/ ou de benzathine pénicilline.
- Plusieurs préparations injectables associent de la dihydrostreptomycine.

χ Deux pénicillines A :

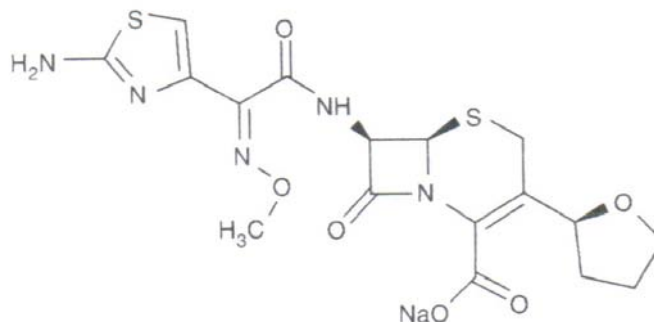
- L'ampicilline n'existe que sous la forme de comprimés.
- L'amoxicilline, associée ou non à l'acide clavulanique (inhibiteur de β -lactamases) est disponible dans des présentations à usage oral. Le rapport des concentrations amoxicilline / acide clavulanique est de quatre, et est identique à celui des spécialités humaines. Il y a peu de données sur la pharmacocinétique de l'acide clavulanique chez le chien et il n'est pas évident que ce rapport permette d'atteindre un effet maximum *in situ* (Mealey, 2001 ; Vree *et al.*, 2003). Seule l'amoxicilline est présentée sous forme injectable, dont deux spécialités sont sous forme longue action.

Parmi les céphalosporines, deux composés sont présents dans des spécialités vétérinaires.

χ La **céfalexine**, une céphalosporine ancienne, de première génération, est disponible sous forme injectable ou orale.

χ La **céfovécine** (Figure 1) est une céphalosporine injectable spécifiquement vétérinaire pour les chiens et les chats.

Figure 1 : Structure de la céfovécine (Stegemann *et al.*, 2006a).



La classification des céphalosporines en générations correspond à leur date de mise sur le marché. En l'absence de données sur le comportement de souches bactériennes résistantes à cette molécule, qui ne seront acquises que lorsqu'elle aura été utilisée depuis un certain temps, il est difficile de la rattacher plus aux céphalosporines de 3^{ème} génération qu'à celles de 2^{ème} génération. (Tableau III) (Stegemann *et al.*, 2006a). Aucune information de terrain n'est encore remontée quant à l'émergence de résistances acquises face à cette molécule, mais il est important de signaler que les céphalosporines récentes ne doivent pas être utilisées chez l'animal en première intention pour garder une efficacité conséquente dans leurs indications d'origine, notamment contre des souches polyrésistantes rencontrées en milieu hospitalier.

2) Les quinolones

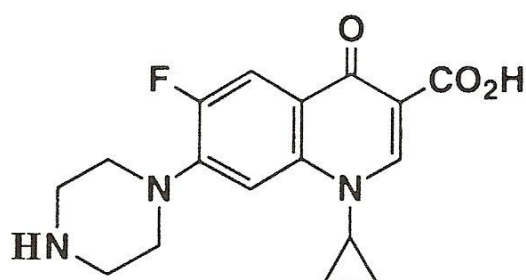
Les quinolones sont classées en trois générations. La première quinolone synthétisée a été l'acide nalidixique, puis ont été obtenus l'acide piromidique, l'acide oxolinique, l'acide pipémidique. L'ensemble de ces molécules est souvent désigné par le terme de quinolones de première génération (Q1G). La fluméquine a été le premier représentant des fluoroquinolones et a été classée en deuxième génération (Q2G). Les Concentrations Minimales Inhibitrices de l'acide nalidixique sont 8, 4 et 2 fois plus élevées que celles de l'acide oxolinique, de la fluméquine et de l'acide pipémidique. Cette meilleure activité antibactérienne n'a pas d'intérêt clinique car, d'une part, il n'y a pas d'élargissement du spectre et, d'autre part, les résistances à l'acide nalidixique sont croisées avec celle des autres composés. Elles sont donc regroupées sous le terme de « quinolones anciennes ». Les fluoroquinolones apparues ultérieurement, qui ont un spectre élargi, sont désignées par les bacteriologistes sous le terme de « fluoroquinolones récentes » ou de « quinolones de troisième génération » (Q3G). Seulement deux générations sont disponibles pour le praticien : **la fluméquine** et les fluoroquinolones récentes : **enrofloxacin, marbofloxacin, orbifloxacin, ibafloxacin, difloxacin (Figure 2)**. L'administration de marbofloxacin ou d'enrofloxacin peut se faire par voie orale ou parentérale, ainsi que par voie locale pour la marbofloxacin en topique auriculaire vétérinaire. Les autres ne sont disponibles que sous forme de comprimés. Les deux dernières venues en médecine vétérinaire sont l'ibafloxacin et l'orbifloxacin. Leur activité antibactérienne, évaluée par la détermination des Concentration Minimales Inhibitrices (Tableau IV), permet de les rattacher au groupe des fluoroquinolones récentes.

Tableau III : Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) (en mg X L⁻¹) de β-lactamines pour des souches bactériennes isolées chez les carnivores (étendue ; CMI₅₀ ; CMI₉₀) (Stegemann *et al.*, 2006a).

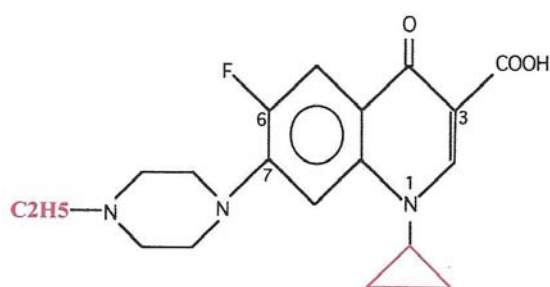
Espèce bactérienne	Amoxicilline + acide clavulanique Chiens, chats Europe, USA 1999-2003 Microdilution	Céfalexine Chiens, chats Europe, USA 1999-2003 Microdilution	Céfovécine Chiens, chats Europe, USA 1999-2003 Microdilution
<i>Staphylococcus intermedius</i> N=501 <i>Staphylococcus aureus</i> N = 36 Staphylocoques à coagulase ñ Europe N = 21 USA N = 89 <i>Streptococcus canis</i> N = 66 <i>Streptococcus</i> spp. • -Hémolytique Europe N = 86 USA N = 22 <i>Enterococcus</i> spp. N = 76 <i>Escherichia coli</i> N = 483 <i>Proteus mirabilis</i> N = 110 <i>Pasteurella multocida</i> Europe N = 193 USA N = 188 <i>Prevotella</i> spp. N = 75 <i>Fusobacterium</i> spp. N = 66 <i>Bacteroides</i> spp. N = 32 <i>Porphyromonas</i> spp. N = 29 <i>Clostridium</i> spp. N =15	Ô0.5>16/8 ; Ô0.5/0.25 ; Ô0.5/0.25 Ô0.5/0.25-16/8 ; 1/0.5 ; 4/2 Ô0.5/0.25-4/2 ; Ô0.5/0.25 ; Ô0.5/0.25 Ô0.5/0.25-1/0.5 ; Ô0.5/0.25 ; Ô0.5/0.25 Ô0.5/0.25 ; Ô0.5/0.25 ; Ô0.5/0.25 Ô0.5/0.25-2/1 ; Ô0.5/0.25 ; Ô0.5/0.25 Ô0.5/0.25 ; Ô0.5/0.25 ; Ô0.5/0.25 Ô0.5/0.25-32/16 ; 1/0.5 ; 1/0.5 1/0.5-64/32 ; 4/2 ; 8/4 Ô0.5/0.25-8/4 ; 1/0.5 ; 1/0.5 Ô0.5/0.25- 4/2 ; Ô0.5/0.25 ; Ô0.5/0.25 Ô0.5/0.25- 2/1 ; Ô0.5/0.25 ; Ô0.5/0.25 Ô0.5/0.25-8/4 ; Ô0.5/0.25 ; Ô0.5/0.25 Ô0.5/0.25-2/1 ; Ô0.5/0.25 ; Ô0.5/0.25 Ô0.5/0.25-8/4 ; Ô0.5/0.25 ; Ô0.5/0.25 Ô0.5/0.25 ; Ô0.5/0.25 ; Ô0.5/0.25 Ô0.5/0.25-1/0.5 ; Ô0.5/0.25 ; Ô0.5/0.25	Ô0.5>64 ; 1 ; 2 1->64 ; 2 ; 8 Ô0.5-64 ; 1 ; 8 Ô0.5-16 ; 1 ; 4 Ô0.5-8 ; Ô0.5 ; Ô0.5 Ô0.5>64 ; Ô0.5 ; 2 Ô0.5-2 ; Ô0.5 ; Ô0.5 Ô0.5>64 ; >64 ; >64 2->64 ; 8 ; 16 8-32 ; 8 ; 16 Ô0.5-32 ; 2 ; 2 Ô0.5-8 ; 2 ; 2 Ô0.5-64 ; Ô0.5 ; 8 Ô0.5-4 ; Ô0.5 ; Ô0.5 Ô0.5-64 ; 1 ; 16 Ô0.5-2 ; Ô0.5 ; Ô0.5 Ô0.5>64 ; 2 ; 16	Ô0.06>32 ; 0.12 ; 0.25 0.5>32 ; 1 ; 2 0.12-32 ; 0.25 ; 4 Ô0.06-8 ; 0.12 ; 2 Ô0.06-Ô0.06 ; Ô0.06 ; Ô0.06 Ô0.06-16 ; Ô0.06 ; 0.12 Ô0.06-8 ; Ô0.06 ; Ô0.06 Ô0.06>32 ; >32. >32 0.12->32 ; 0.5 ; 1 0.12-0.5 ; 0.25 ; 0.5 Ô0.06-2 ; Ô0.06 ; 0.12 Ô0.06-0.12 ; Ô0.06 ; 0.06 Ô0.06-8 ; 0.25 ; 1 Ô0.06-1 ; Ô0.06 ; Ô0.06 Ô0.06-8 ; 0.25 ; 2 Ô0.06 ; Ô0.06 ; Ô0.06 Ô0.06>32 ; 0.5 ; 16

Dans un avenir proche, des fluoroquinolones vétérinaires de spectre large, plus actives sur les bactéries à Gram positif et actives sur les bactéries anaérobies, comme la pradofloxacin (tableau IV c), pourraient avoir une A.M.M. en Europe (Silley *et al.*, 2007 ; Stephan *et al.*, 2008).

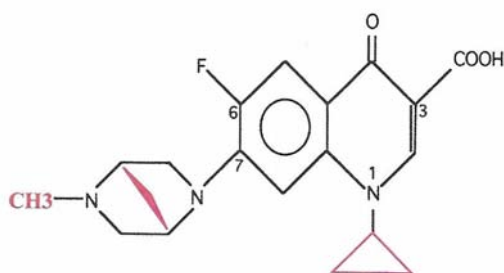
Figure 2a : Formules semi-développées des différentes fluoroquinolones (Cordelette, 2000 ; Silley *et al.*, 2007)



Ciprofloxacin

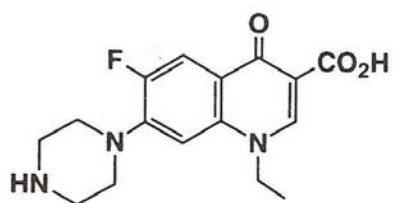


Enrofloxacin

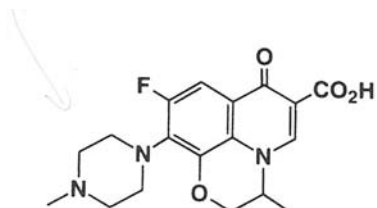


Danofloxacin

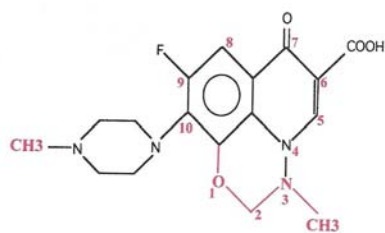
Figure 2b : Formules semi-développées des différentes fluoroquinolones (Cordelette, 2000 ; Silley *et al.*, 2007)



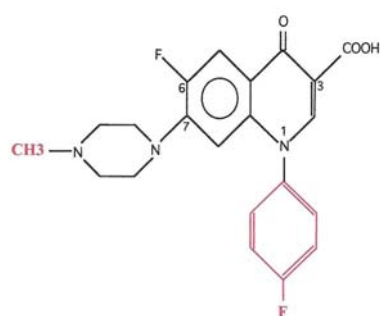
Norfloxacin



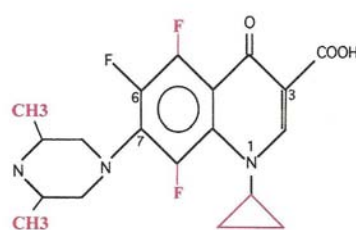
Ofloxacin



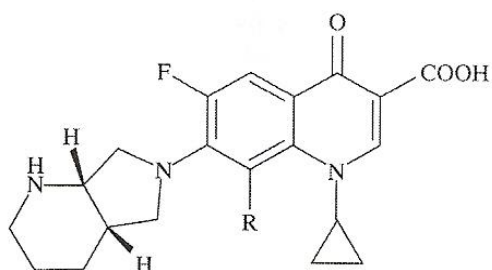
Marbofloxacin



Difloxacin



Orbifloxacin



Pradofloxacin R = CN
Moxifloxacin R = OCH₃

Tableau IV a : Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) (en mg X L⁻¹) de quinolones pour des souches bactériennes isolées chez le chien et l'Homme.
(étendue ; CMI₅₀ ; CMI₉₀)

Bactéries	Fluméquine	Orbifloxacin		Ibafloxacin			Ofloxacin	Norfloxacin
	Thabaut et Durosoir 1982 Homme France Microdilution	Ganière <i>et al.</i> 2004 Chiens France, 2001 Microdilution	Walker 2000 Chiens USA Microdilution	Coulet <i>et al.</i> 2002b chiens malades Europe, 1987-1998 Dilution en agar	Rolston <i>et al.</i> 1987, Homme USA, ?, microdilution	Neu et Chin 1987 Homme USA, ? Dilution en agar	Neu et Chin 1987 Homme USA, ?, Dilution en agar	Neu et Chin 1987 Homme USA, ? Dilution en agar
<i>Escherichia coli</i>	N = 110 ?; 0.5 ; 4		N = 78 ?; ?; 0.5	N = 150 0.12->32 ; 0.25 ; 0.5 N = 43 0.12-2 ; 0.25 ; 0.5	N = 50 ?; 0.12 ; 0.25	N = 30 0.015- 8 ; 0.12 ; 0.25	N = 30 0.015- 0.5 ; 0.06 ; 0.12	N = 30 0.03-1 ; 0.06 ; 0.06
<i>Proteus</i> spp.								
<i>Proteus mirabilis</i>	N = 97 ?; 1 ; 2		N=24 1.0-2.0 ; ?; ?		N = 30 ?; 0.12 ; 0.25	N = 20 0.12-0.25 ; 0.12 ; 0.25	N = 20 0.03-2 ; 0.06 ; 0.25	N=20 0.03-0.12 ; 0.03 ; 0.06
<i>Pasteurella multocida</i>				N = 13 0.016-0.5 ; 0.03 ; 0.12				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					N = 50 ?; 4 ; 16	N = 60 2->32 ; 4 ; 8	N = 60 0.5-8 ; 1 ; 4	N=60 0.25-8 ; 0.25 ; 8
<i>Bordetella bronchiseptica</i>				N = 35 0.016-16 ; 4 ; 8				
<i>Staphylococcus intermedius</i>		N = 240 0.12-8 ; 0.5 ; 1	N = 81 ?; ?; 0.5	N = 281 0.12-32 ; 0.12 ; 0.25				N = 20 0.12-2 ; 0.5 ; 1
<i>Staphylococcus aureus</i>	N = 60 ?; 8 ; ?		N = 15 ?; ?; 0.5	N = 86 0.12- >32 ; 0.25 ; 0.25		N = 40 0.03-0.25 ; 0.12 ; 0.12	N = 20 0.25-0.5 ; 0.25 ; 0.5	
<i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> hémolytiques <i>Streptococcus</i> C <i>Streptococcus</i> G <i>Enterococcus</i> spp. <i>Enterococcus faecalis</i>			N= 35 16-32 ; ?; ?	N = 34 2->32 ; 8 ; 32		N = 20 2 ; 2 ; 2 N = 15 2 ; 2 ; 2 N = 10 2 ; 2 ; 2 N = 25 0.12-1 ; 0.5 ; 1	N=20 0.5-2 ; 1 ; 2 N=15 0.5-2 ; 1 ; 2 N=10 0.5-2 ; 1 ; 2 N=25 2-4 ; 2 ; 4	N=20 2-8 ; 2 ; 4 N=15 1-16 ; 8 ; 16 N=10 1-16 ; 2 ; 8 N=25 4-8 ; 4 ; 4

Tableau IV b : Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) (en mg X L⁻¹) de quinolones pour des souches bactériennes isolées chez le chien et l'Homme (étendue ; CMI₅₀ ; CMI₉₀)

Bactéries	Enrofloxacin	Marbofloxacin	Difloxacin	Ciprofloxacin
	Walker et Thomsberry 1998 Chiens USA (1995-96) Microdilution	Ganière <i>et al.</i> 2001 Chiens malades France,(95-97-99) Dilution en agar	van den Hoven <i>et al.</i> 2000 Chiens USA, ?, Microdilution	Rolston <i>et al.</i> 1987 Homme USA, ? Microdilution
<i>Escherichia coli</i>	N = 78 0.004-0.06 ; 0.03 ; 0.06	N = 136 0.008 - 8 ; 0.016 ; 0.25	N = 78 0.015- 1 ; 0.12 ; 0.25	N = 30 0.015- 0.25 ; 0.015 ; 0.06
<i>Proteus spp.</i>				
<i>Proteus mirabilis</i>	N = 38 0.12 -0.5 ; 0.25 ; 0.5	N = 48 0.008-0.5 ; 0.3 ; 0.08	N = 38 0.5-2 ; 1 ; 1	N = 20 0.015- 0.12 ; 0.015 ; 0.015
<i>Pasteurella multocida</i>		N = 146 0.008- 6.25 ; 0.02 ; 0.04		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		N = 30 0.25 - 2 ; 0.43 ; 0.94		N = 60 0.06- 1 ; 0.06 ; 0.5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>				
<i>Staphylococcus intermedius</i>	N = 164 0.03-0.1 ; 0.25 ; 0.5	N = 393 0.06-64 ; 0.06 ; 0.12	N = 164 0.12-1 ; 1 ; 1	
<i>Staphylococcus aureus</i>				N = 20 0.12-1 ; 0.12 ; 0.25
<i>Streptococcus spp.</i>				
Streptocoques hémolytique				N = 20 0.25-1 ; 0.5 ; 1
Streptocoques C				N = 15 0.06- 0.5 ; 0.06 ; 0.5
Streptocoques G				N = 10 0.5-2 ; 0.5 ; 2
<i>Enterococcus faecalis</i>				N = 25 0.5-2 ; 1 ; 1

Tableau IV c : Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) (en mg X L⁻¹) de quinolones pour des souches bactériennes isolées chez le chien (étendue ; CMI₅₀ ; CMI₉₀)

	Ibafloxacin	Difloxacin	Enrofloxacin	Marbofloxacin	Pradofloxacin	
	Silley <i>et al.</i> 2007 Chiens Europe 2000-2002	Silley <i>et al.</i> 2007 Chiens Europe 2000-2002	Silley <i>et al.</i> 2007 Chiens Europe 2000-2002	Silley <i>et al.</i> 2007 Chiens Europe 2000-2002	Silley <i>et al.</i> 2007 Chiens Europe 2000-2002	Stephan <i>et al.</i> 2008 Chiens Europe 2004-2006
<i>Clostridium</i>	N = 32 0.125-8;4;4	N = 32 0.25-16;2;8	N = 32 0.125-8; 1; 8	N = 32 0.25-8; 1;2	N = 32 0.06-2 ; 0.25 ; 0.5	
<i>Bacteroides</i>	N = 28 0.25- 32;8;32	N = 28 0.25- 16;2;8	N = 28 0.125- 16; 2;8	N = 28 0.062-1; 0.25; 4	N = 28 0.06-1 ; 0.25 ;1	
<i>Fusobacterium</i>	N = 22 0.5- 64;4;32	N = 22 0.25- 16;2;16	N = 22 0.25- 0.64; 8;32	N = 22 0.25-64; 4; 62	N = 22 0.031-2	
<i>Prevotella</i>	N = 20 1-32; 8;16 N = 6	N = 20 0.125- 32;1;16 N = 6	N = 20 0.25- 0.16; 2;8 N = 6	N = 20 0.25-8; 1;4 N = 6	N = 20 0.016-1 ; 0.25 ; 1 N = 6	N = 310-320 0.016-1 ; 0.25; 0.5 N = 310-320
<i>Porphyromonas</i>	0.25-16; 16; ?	0.5-1;1;?	1-16; 8;?	0.5-8; 0.5;?	0.062-0.5 ; 0.062 ;?	0.016-0.5 ; 0.062 ; 0.125

3) Les tétracyclines

Une seule tétracycline est disponible par voie injectable : **l'oxytétracycline**. Par voie orale, le praticien dispose de la **doxycycline**, de **l'oxytétracycline** et de la **tétracycline**. Du fait de la résorption souvent incomplète par voie orale liées aux propriétés chélatrices de ces molécules, les posologies par voie orale sont très fortement augmentées par rapport aux posologies par voie parentérale. L'oxytétracycline et la chlortétracycline seule ou associée à la sulfanilamide sont disponibles en topiques cutanés.

4) Les macrolides et apparentés

La **spiramycine**, seul macrolide présent dans des spécialités vétérinaires pour le chien, y est associée à des 5-nitroimidazolés (**métronidazole ou diméridazole**) avec une indication particulière pour les infections bucco-dentaires à bactéries anaérobies. Son administration se fait par voie orale.

En ce qui concerne les lincosamides, la médecine vétérinaire canine en compte deux : la **lincomycine** (LINCOSPECTIN®) (voie IM) et la **clindamycine** (voie orale). Le LINCOSPECTIN® associe la lincomycine et la spectinomycine, et n'est pas employé en pratique chez le chien, bien que l'indication figure selon le fabricant (DMV, 2007).

5) Les aminocyclitols

La **gentamicine** et la **dihydrostreptomycine** sont les seuls représentants de la famille utilisables par voie injectable. Dans le DMV 2007, la CORTEXILLINE®, qui contient de la néomycine et est injectable, inclut le chien dans ses indications. Ceci est à proscrire en raison de la toxicité de cet aminoside.

Cinq présentations orales à base de néomycine, de framycétine et de gentamicine sont disponibles avec l'indication particulière des affections du tractus digestif (antibiotiques non absorbés par voie digestive).

Ces antibiotiques sont aussi de premier choix lors d'utilisations topiques car ils ne sont alors pas résorbés par voie cutanée ou épithéliale, ce qui explique le grand nombre de présentations à usage auriculaire (gentamicine, néomycine, framycétine) ou oculaire (gentamicine, néomycine, framycétine) souvent en association avec d'autres antibiotiques antibactériens ou antifongiques.

6) Les sulfamides antibactériens associés ou non au triméthoprim

Quatre sulfamides, potentialisés ou pas par le triméthoprim, sont sous la forme de présentations injectables. Les concentrations de sulfamide sont cinq fois plus élevées que celles du triméthoprim, tout comme dans les spécialités à usage humain. Leur pharmacocinétique étant cependant différente chez l'homme et le chien (Pilloud, 1982), il n'est pas certain que le rapport des concentrations sulfamides/triméthoprim dans les foyers infectieux soit égal à 20, la valeur considérée comme optimale pour un effet synergique maximal. Les préparations orales contiennent soit des sulfamides qui passent la barrière intestinale, soit des molécules non absorbées au niveau digestif, la sulfaguanidine et le phthalylsulfathiazole. Pour ces dernières molécules, le traitement est uniquement à visée digestive. Ces composés sont également disponibles en topiques cutané, auriculaire et oculaire.

7) Les autres antibiotiques

a) Les phénicolés

Le chloramphénicol est interdit depuis 1994 chez les animaux de rente dont les produits sont destinés à la consommation humaine en raison de l'impossibilité de définir des Limites Maximales de Résidus. En effet, cet antibiotique est responsable chez l'Homme d'aplasies médullaires irréversibles, rares, sans relation avec la dose absorbée et la durée d'utilisation. En France, chez l'Homme, il est uniquement utilisé sous la forme de collyre et il est mentionné dans la mise en garde « que cette spécialité ne doit pas être utilisée de façon prolongée, que le collyre ne doit être utilisé qu'en tant que tel ». Chez le chien, il est disponible en topique oculaire, auriculaire, ou cutané. Le risque pour le propriétaire d'accidents toxicologiques suite à un contact cutané lors du traitement de son chien a été discuté et semble peu probable, le chloramphénicol étant peu absorbé par la peau (Milhaud et Kolf-Clauw, 1994). Chez des chiens de petites taille, le CYSTICAT[®] peut être utilisé ; néanmoins, la posologie doit être augmentée de 12-20 mg/kg/12h à 50 mg/kg/12h, en raison des différences de métabolisation chez le chien et le chat et du risque plus important de toxicité hématologique chez le chat (Knifton, 1987). Le thiamphénicol est commercialisé sous forme d'aérosol cutané.

b) L'acide fusidique

L'acide fusidique est présent dans une pommade cutanée et un gel oculaire et, en association, dans une suspension auriculaire.

c) Les antibiotiques polypeptidiques

Un seul polypeptide est disponible par voie injectable : la **colistine (= polymyxine E)**. Il existe de nombreuses préparations vétérinaires injectables à base de colistine qui sont principalement utilisées chez les veaux, les bovins et les porcins. Une préparation, le BELCOPENI® est à base de méthane sulfonate de colistine et les autres à base de sulfate de colistine plus toxique. Bien que les carnivores domestiques figurent dans la liste des espèces animales cibles, l'intérêt de leur emploi chez le chien doit être discuté (cf. toxicologie). Du fait de leur toxicité rénale, les antibiotiques polypeptidiques sont principalement indiqués pour le traitement d'infections locales sous la forme de topiques auriculaires (thiostrepton) ou oculaire (thiostrepton et polymyxine B).

d) Les nitrofuranes

La **furaltadone** (associée à la néomycine) et la **nitrofurantoïne** sont disponibles avec une A.M.M. vétérinaire pour le chien. La furaltadone a une résorption digestive limitée. La nitrofurantoïne est indiquée dans les infections du tractus urinaire.

e) Les quinolones

Les **8-hydroxyquinolones** n'ont qu'un représentant en médecine vétérinaire, uniquement sous forme de lotion cutanée ou de gel gynécologique: l'oxyquinone (Annexe 1).

II. Autres antibiotiques antibactériens utilisables chez le chien

Tous les antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire (et humaine) sont inscrits en liste I des substances vénéneuses. Leur délivrance ne peut se faire que sur ordonnance. Celle-ci mentionne l'identité de l'animal et du propriétaire et la possibilité éventuelle de renouveler la prescription. Le vétérinaire ou le pharmacien porte sur l'ordonnance les quantités délivrées et la date d'exécution.

Depuis 2001, suivant une directive européenne traduite en droit français par l'ordonnance n° 2001-313 du 11 Avril 2001, puis relatée dans le décret de prescription délivrance, inscrite au code de santé publique en 2004 (Article L. 5143-4) applicable dans tous les pays de l'union européenne, il est recommandé au vétérinaire de respecter une « cascade » de prescription en faisant appel par ordre :

- 1) A un médicament vétérinaire autorisé pour l'espèce considérée et l'indication thérapeutique visée
- 2) Si une telle spécialité n'existe pas, à un médicament vétérinaire autorisé pour une autre espèce animale dans la même indication thérapeutique ou pour les animaux de la même espèce considérée dans une autre indication thérapeutique
- 3) En cas d'impossibilité, à un médicament vétérinaire autorisé pour d'autres espèces animales
- 4) Enfin, en dernier lieu, à un médicament à usage humain.

Le vétérinaire est donc libre de sa prescription **sous son entière responsabilité**.

Le décret du 15 juin 2004 relatif aux médicaments humains (donc concernant la cascade 4) classés dans une catégorie à prescription restreinte pour l'application de l'article R. 5121-122 du code de santé publique différencie les substances à réserve hospitalière (strictement réservées à l'usage hospitalier humain), à prescription hospitalière (délivrées par un médecin au sein d'une structure hospitalière), à prescription initiale hospitalière (pouvant être reconduite par ordonnance par un médecin généraliste), à prescription réservée à certains médecins spécialistes, et les médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. L'arrêté du 7 février 2007 donne une liste positive des molécules à prescription restreinte accessibles aux vétérinaires, parmi laquelle ne figure aucun antibiotique, hormis le métronidazole depuis sa révision le 29 octobre 2009 (annexe 4).

L'usage d'antibiotiques à prescriptions restreintes est donc interdit chez l'animal, exception faite du métronidazole sous sa forme injectable (Tableau V).

En ce qui concerne les antibiotiques, la forte prévalence de souches multirésistantes et la quasi absence de nouvelles familles de molécules a amené l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2005 à classer tous les antibiotiques en trois catégories : « **critically important** », « **highly important** », et « **important** ». La classification de Canberra repose sur deux critères :

- Le critère 1 : seul antibiotique ou quelques molécules disponibles pour traiter des maladies humaines graves
- Le critère 2 : antibiotique utilisé pour traiter des maladies humaines qui peuvent être transmises à l'homme à partir de sources non humaines ou des maladies humaines dues à des microorganismes qui peuvent acquérir des gènes de résistance aux antibiotiques à partir de sources non humaines.

« Critically important »	« Highly important »	« Important »
Critères 1 et 2	Critère 1 ou 2	Aucun des deux critères

Il n'y a aucun antibiotique qui ne soit pas considéré comme important. L'annexe 2 donne la liste des antibiotiques selon cette classification (WHO, 2007 ; Collignon *et al.*, 2009). Dans l'esprit des experts du comité OMS, les molécules de premier groupe (« critically important ») devraient être réservées à l'usage humain ou, au minimum, leur emploi chez l'animal devrait être réglementé.

Les quinolones, les céphalosporines de troisième et quatrième générations et les macrolides sont des familles prioritaires pour lesquelles il faut définir des stratégies de gestion du risque d'apparition d'antibiorésistances.

Les recommandations ne peuvent pas être directement appliquées en médecine vétérinaire car il ne resterait pratiquement aucun choix en antibiothérapie pour le praticien.

En France, les molécules présentées dans le tableau V, hormis le métronidazole, **sont distribuées uniquement en milieu hospitalier** du fait des restrictions réglementaires.

Le vétérinaire canin ne doit **pas employer d'antituberculeux majeur** (cf. tuberculose), ce qui exclut :

- Les **antituberculeux stricts** (éthambutol, isoniazide, pyrazinamide)
- Les **ansamycines** : la rifampicine et la rifabutine sont des antituberculeux majeurs. La résistance des bacilles tuberculeux est due à des mutations du gène *rpoB* codant pour la cible, l'ARN polymérase ADN dépendante, et concerne l'ensemble des ansamycines. La sélection de mutants est fréquente lors de monothérapie. Lors de l'utilisation d'une ansamycine chez le chien en tant qu'anti-infectieux systémique, il y a un risque potentiel de sélection d'une souche de mycobactérie résistante aux ansamycines qui pourra infecter l'Homme (Sentürk *et al.*, 2005). **Le recours à des topiques à usage humain à base de rifampicine ou de rifamycine** (hors A.M.M.) n'est qu'anecdotique chez le chien, mais néanmoins documenté dans le traitement local d'affections de l'œil et de ses annexes par des staphylocoques ainsi que dans le cadre du traitement d'otites (rifampicine).
- La **streptomycine**, est classée dans la catégorie « critically important » par l'OMS, pour les mêmes raisons que la rifampicine.

Les **glycopeptides**, la **daptomycine**, un lipopeptide cyclique, les **oxazolidinones**, sont à réserver strictement à **l'usage médical humain**. Elles sont employées dans le traitement d'infections par des staphylocoques multi-résistants ou par des entérocoques (*E. faecium*). Leur utilisation chez l'animal peut sélectionner des déterminants de résistance qui peuvent diffuser vers des souches aptes à infecter l'Homme (cf. antibioresistance).

A cette liste, il faut ajouter des molécules développées récemment :

- Une synergistine, la **quinupristine-dalfopristine** (Aksoy et Unal, 2008)

- La **tigécycline**, la première glycylcycline, une molécule semi-synthétique dérivée des tétracyclines, à spectre large incluant les staphylocoques résistants à la méticilline, des bactéries à Gram négatif multi-résistantes et des anaérobies.
- Un kétolide, la **télithromycine**, actif sur les pneumocoques résistants aux macrolides.

Tableau V : Liste des antibiotiques à prescription restreinte en France (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie [CA-SFM], 2009 ; Anonyme 2009).

- Les uréidopénicillines (pipéracilline^{RH}) - Les carboxypénicillines (ticarcilline^{PH}) +/- acide clavulanique - Des inhibiteurs de β-lactamases (sulbactam^{RH}, tazobactam^{NDS}) - Des céphalosporines de troisième génération (ceftazidime^{RH}, céfotaxime^{RH}) - Les céphalosporines de quatrième génération (cefpirome^{PH}, céfépime^{PH}) - Les céphamycines (céfoxitine^{PH}, céfotétanND) - Les carbapénèmes (imipénème^{PH}, méropénème^{PH}, ertapénème^{PH}) - Un monobactame (aztréonam^{PH}) - Des aminosides (amikacine^{RH}, iséapamicineND) - Une streptogramine (quinupristine^{RH} / dalfopristine^{RH}) - Les oxazolidinones (linézolide^{PH}) - Les glycopeptides (vancomycine^{PH}, teicoplanine^{PH})
- Ainsi que des <u>préparations injectables^{RH}</u> de :
- Cloxaciline et oxaciline (IV) - Céfapirine (IM, IV), - Céfazoline (IM, IV), - Céfuroxime (IV, SC) - Doxycycline (IV) - Ciprofloxacine (IV) - Clindamycine (IM, IV) - Métronidazole (IV)* - Erythromycine (IV) - Tigécycline (IV) - Rifampicine (IV) - Daptomycine (IV) - Acide fusidique (IV) - Fosfomycine (IV)

^{RH} : Réserve hospitalière

^{PH} : Prescription hospitalière

^{NDS} : Non disponible seule en France

ND : Non disponible en France

* : accessible au vétérinaire praticien

Toute famille nouvelle ou toute nouvelle molécule appartenant à une famille ancienne ne doit pas être utilisée chez l'animal pour protéger les molécules dites « de la dernière chance » chez l'Homme. C'est pour cette raison que l'emploi d'avilamycine comme additif antibiotique alimentaire chez les volailles a été interdit, car d'autres composés oligosaccharidiques (évermicine) pourraient avoir un intérêt en médecine humaine. Les antibiotiques mentionnés ci-dessus (sauf la télithromycine) sont d'ailleurs à prescription restreinte. Toutefois, aux USA, la **vancomycine**, un glycopeptide, est considéré comme un antibiotique de « troisième intention » chez le chien et le chat ou le cheval (Weese, 2008b) et des posologies sont proposées dans l'ouvrage de Giguère *et al.* (2006).

En ce qui concerne les streptogramines, la **pristinamycine** est disponible en dehors du milieu hospitalier (PYOSTACINE[®], comprimés). La résistance est croisée pour les composants A des streptogramines et pour les composants B (Hershberger *et al.*, 2004). Pour préserver l'activité de la quinupristine/ dalfopriline, il faut **aussi proscrire l'usage de la pristinamycine chez les animaux de compagnie.**

D'autres molécules, la fosfomycine et la mupirocine, appartiennent à des familles non commercialisées en médecine vétérinaire, sans parenté structurale avec les autres antibiotiques.

La **mupirocine** est active contre des coques à Gram positif, les staphylocoques y compris les *S. aureus* méti-R et les streptocoques (Loeffler *et al.*, 2008). Disponible uniquement sous forme de topiques (BACTROBAN[®]), **la pommade nasale pourrait être utilisée chez le chien dans une rare indication, de plus très spécifique, de contamination nasale des animaux porteurs (Werner et Russell, 1999 ; Heripret et Bensignor, 2005).**

La **fosfomycine-trométamol** est disponible « en ville » sous la forme d'une suspension buvable (MONURIL[®] et URIDOZ[®]). C'est un antibiotique bactéricide qui inhibe une étape précoce de la synthèse du peptidoglycane. Il inclut dans son spectre naturel des entérobactéries, *E. coli* notamment, et les staphylocoques. Les fréquences de résistance chez les souches bactériennes humaines sont en augmentation. Chez l'Homme, les indications de la présentation orale (préparation injectable réservée à l'usage hospitalier) sont limitées au traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme. Son emploi chez le chien pourrait être justifié occasionnellement pour **le traitement d'infections urinaires basses par des souches d'*E. coli* multi-résistantes après réalisation d'un antibiogramme.** Des données pharmacocinétiques sont disponibles chez le chien uniquement pour la fosfomycine disodique et l'intérêt thérapeutique de la fosfomycine par voie orale à la **posologie de 40-80 mg/kg/jour** n'est pas démontré (Gutierrez *et al.*, 2008).

La **bacitracine-zinc** est l'unique représentant de la famille des antibiotiques polypeptidiques thicyalidiques. **Aucune des deux préparations vétérinaires n'est utilisable chez le chien.** En médecine humaine, elle est disponible sous la forme d'un collyre en association avec la colistine et rien ne s'oppose à son emploi chez l'animal (WHO, 2007).

Pour les autres familles d'antibiotiques (les β -lactamines, les quinolones, les aminocyclitols, les cyclines, les macrolides, les 5-nitroimidazolés, les fusidanes), des molécules existent dans la gamme des préparations vétérinaires pour le chien. Le recours aux autres molécules des mêmes familles commercialisées chez l'Homme est soit possible soit fortement déconseillé.

L'acide fusidique, la seule fusidane, existe sous forme topique pour le chien (annexe 1) (Werner et Russell, 1999). La préparation humaine injectable est **réservée au traitement des staphylocoques humains** ; les préparations orales ne pourraient avoir qu'une indication de **« dernier recours »** **chez le chien (très discutable)**, si toutes les autres possibilités thérapeutiques ont été exclues après, notamment, la réalisation d'un antibiogramme.

Les **céphalosporines récentes** ne doivent pas être utilisées chez l'animal en première intention pour garder une efficacité dans leurs indications d'origine (notamment contre des souches polymédicament résistantes rencontrées en milieu hospitalier). Dans des infections documentées par des bacilles à Gram négatif multirésistants, **le ceftiofur** (EXCENEL[®], cascade 2) pourrait être employé à la posologie de **2 à 4 mg/kg toutes les 12-24h par voie sous cutanée** (Giguère *et al.*, 2006), ou la **ceftriaxone** (cascade 3), une molécule considérée comme équivalente pour son activité antibactérienne. Par contre, il ne faudra utiliser **ni le céfotaxime, ni la ceftazidime**. L'emploi de céphalosporine à large spectre, cefquinome (COBACTAN[®], cascade 3) ou céfépime, cefpirome (cascade 4) est à proscrire.

D'autres molécules à usage humain pourraient éventuellement être utilisées chez le chien :

- Des quinolones (**ofloxacin, pefloxacin, ciprofloxacine**) par voie orale, mais des molécules d'activité antibactérienne équivalente sont commercialisées pour l'animal : la marbofloxacine et l'enrofloxacine par exemple. La ciprofloxacine est d'ailleurs un métabolite actif issu de la dégradation dans le foie de l'enrofloxacine (Martinez *et al.*, 2006). L'enrofloxacine et la ciprofloxacine montrent une meilleure activité en terme

de CMI et d'activité antibactérienne que les autres fluoroquinolones (Grobbel *et al.* , 2007). La ciprofloxacine, d'après la même étude, aurait une meilleure activité sur *Pasteurella multocida* et *Escherichia coli* notamment alors que l'enrofloxacin aurait une meilleure activité sur les staphylocoques. *Pseudomonas aeruginosa* présente moins souvent de résistance à l'encontre de la ciprofloxacine (Morris, 2004).

- Des cyclines, en particulier la **minocycline** qui échappe aux mécanismes de résistance par efflux.
- Des macrolides, par exemple l'**érythromycine**, la **josamycine**, ou même l'**azithromycine** ou la **clarithromycine**.
- Des 5-nitroimidazolés, par exemple le **tinidazole** (*cf.* infections bucco-dentaires).
- Des aminosides, la **tobramycine** (topique et injectable) en particulier pour son activité anti *Pseudomonas aeruginosa* (active sur plus de deux tiers des souches résistantes à la gentamicine selon Giguère *et al.* [2006] mais généralement pas active contre les entérobactéries résistantes à la gentamicine). *A contrario*, on pourra éventuellement recourir à la **nétilmicine** (par voie injectable) qui présente une activité souvent conservée sur les entérobactéries résistantes à la gentamicine mais pas contre des souches de *Pseudomonas* sp..
- Des isoxazolylpénicillines, l'**oxacilline** *per os*, ou la **cloxacilline** par voie injectable mais dans des indications limitées pour lesquelles d'autres molécules à usage vétérinaire existent.
- Une quinoléine : la **nitroxoline** utilisable par voie orale.

En cas de doute sur la possibilité ou non de prescrire un antibiotique (réglementairement parlant), le statut du médicament sera vérifié dans la rubrique prescription/délivrance/ prise en charge du Vidal®.

L'annexe 3 présente les posologies usuelles des antibiotiques utilisables (quant elles existent) et les formes galéniques disponibles.

Conclusion

Il n'existe pas à notre connaissance de données précises sur les consommations d'antibiotiques dans l'espèce canine. En France, en 2005, les céphalosporines auraient été en tête (environ 5,4 tonnes), suivies par les pénicillines (> 4,4 tonnes) et les sulfamides (> 3,3 tonnes), les macrolides (> 1,5 tonnes). De 1999 à 2007, le tonnage global vendu pour les animaux de compagnie a augmenté de 32 %. Ceci est en rapport avec une consommation accrue d'antibiotiques non listés, de pénicillines (+ 127 %), de céphalosporines (+ 70 %) et de fluoroquinolones (+ 42 %).

Cinquante-huit pour cent du tonnage des céphalosporines vendues en 2007 était destinées aux chiens. En 2004, la vente d'antibiotique atteignait 316 mg/kg de poids vif chez les carnivores domestiques (contre 237 mg/kg PV chez les porcins et 26 mg/kg chez les bovins) (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments : Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2007, <http://www.afssa.fr/Documents/ANMV-Ra-Antibiotiques2007.pdf>).

Il semblerait donc que les cliniciens utilisent principalement des β -lactamines chez le chien (amoxicilline +/- acide clavulanique, céfalexine) et secondairement des fluoroquinolones récentes pour traiter la plupart des infections bactériennes prédominantes.

Partie 2

Pharmacocinétique des antibiotiques utilisés en médecine canine

La pharmacocinétique étudie le devenir des molécules après leur administration à un animal. La connaissance de la répartition de l'antibiotique dans l'organisme de l'animal traité est fondamentale pour la réussite du traitement. Cela fait appel à **quatre étapes successives** : l'absorption (passage du composé de son site d'administration à la circulation générale), la distribution (dans les différents tissus), la métabolisation (biotransformations) puis l'élimination. Des données détaillées pour le chien sont disponibles dans les références ci-dessous.

Tableau VI : Références concernant la pharmacocinétique de différents antibiotiques chez le chien (Céphalosporines, aminosides et fluoroquinolones).

Antibiotiques	Articles de référence
Céphalosporines	Caprile, 1988 Mason et Kietzmann 1999
Céfovécine	Stegemann <i>et al.</i> , 2006b
Ceftiofur	Brown <i>et al.</i> , 1995
Céfalexine	Carli <i>et al.</i> , 1999
Aminosides	Brown et Rivière, 1991
Florfénicol	Park <i>et al.</i> , 2008
Difloxacin	Frazier <i>et al.</i> , 2000
Enrofloxacin	Cester <i>et al.</i> , 1996
Marbofloxacin	

I. Caractéristiques physico-chimiques des antibiotiques et pharmacocinétique

L'organisme peut être représenté comme un ensemble de secteurs aqueux, de pH différents, séparés par des structures membranaires.

L'absorption d'un médicament et sa diffusion au sein des tissus d'un organisme sont conditionnées par le franchissement de ces membranes cellulaires, de nature lipidique. Trois processus permettent de les franchir : la diffusion passive, la filtration et le transport actif via des transporteurs protéiques transmembranaires plus ou moins spécifiques.

La plupart des antibiotiques ont une masse moléculaire trop importante pour être filtrés à travers les pores des membranes cellulaires (exception faite des pores de grande taille des endothéliums vasculaires) **qu'ils traversent donc par des mécanismes de diffusion passive.**

Un mécanisme de transport spécifique a été décrit au niveau intestinal pour l'ampicilline, l'amoxicilline, les céphalosporines qui pourrait contribuer à leur absorption *per os*. 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 molécules non polaires, non ionisées. À 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 (Figure 3) et du pH du milieu (pH du plasma = 7,4) (Figure 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 3 : Echelle des pKa des différents antibiotiques (Prescott *et al.*, 2000).

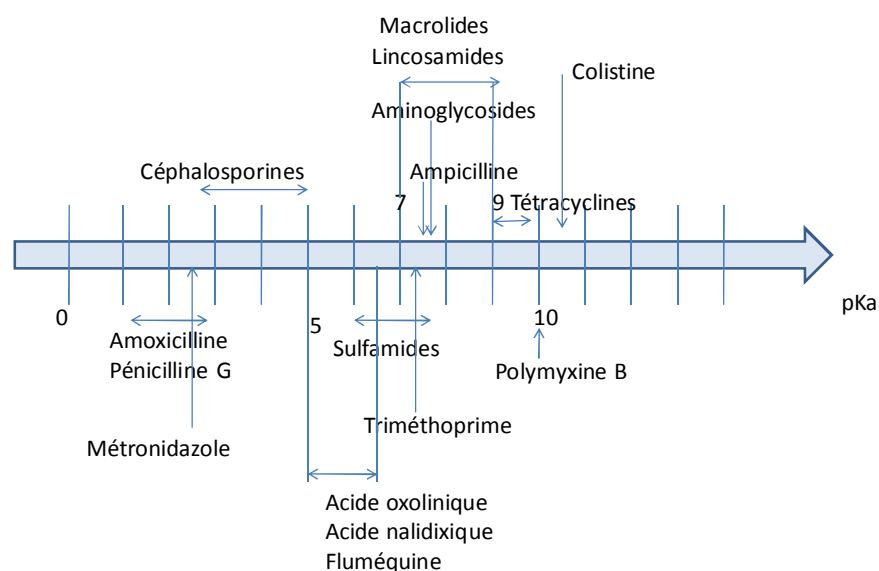
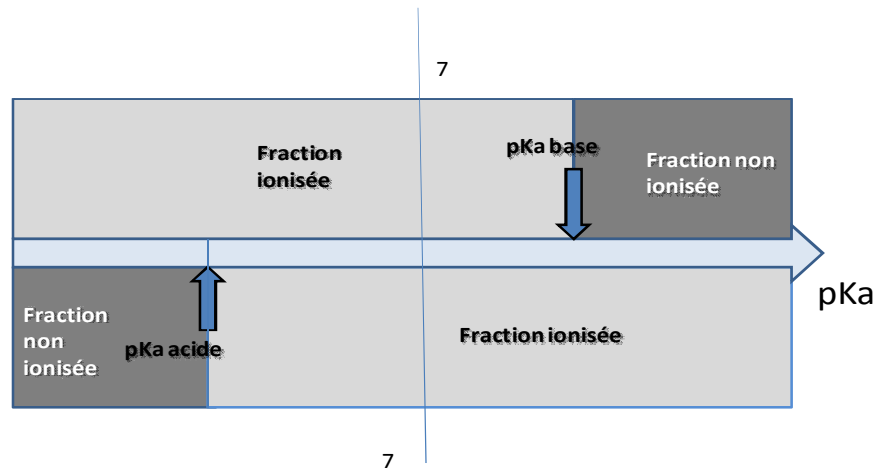


Figure 4 : Répartition des fractions ionisées ou non des acides et bases faibles en fonction du pH du milieu.



- ➔ Les antibiotiques **très lipophiles** (Tableau VII) 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** (Tableau VIII), ne traversent pas les membranes cellulaires facilement et des concentrations efficaces ne sont en général pas atteintes dans les liquides synovial, pleural et péritonéal.
- ➔ Les **bases faibles** et les antibiotiques **amphotères** non ionisés au pH considéré et plus ou moins lipophile traversent généralement très bien les membranes cellulaires.
- ➔ La capacité à traverser les membranes cellulaires des **sulfamides** dépend beaucoup de leurs propriétés physico-chimiques qui est **très variable 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 passent néanmoins bien par diffusion comme la sulfadiazine.

Tableau VII : Liposolubilité des antibiotiques (Giguère *et al.*, 2006).

Elevée	Modérée	Faible/ Nulle
Macrolides	Oxytétracycline	Aminocyclitols (nulle)
Lincosamides	Chlortétracycline	• -lactamines
Triméthoprim	Sulfamides	Polymyxines (très faible)
Doxycycline	Quinolones	Sulfaguanidine,
Minocycline	Rifamycines	succinylsulfathiazole,
Phénicolés	Nitroimidazolés	phtalylsulfathiazole

Tableau VIII : Caractère acido-basique des antibiotiques (Giguère *et al.*, 2006).

Acide	Bases	Neutres	Amphotères
<u>Forts</u>	<u>Forts</u>	Phénicolés	Tétracyclines
Pénicillines	Polymyxines		Fluoroquinolones
Céphalosporines	Erythromycine		
<u>Faibles</u>	<u>Faibles ou fortes</u>		
Sulfamides	Aminocyclitols		
Acide oxolinique	<u>Faibles</u>		
Acide nalidixique	Macrolides sauf		
Rifampicine	Erythromycine		
	Lincosamides		
	Triméthoprim		

II. Résorption et biodisponibilité des antibiotiques

La biodisponibilité (F = fraction de la dose qui atteint la circulation générale) et la vitesse de résorption d'un antibiotique dépendent de sa formulation galénique (solution, suspension, émulsion) et de sa voie d'administration *per os* (PO), sous-cutanée (SC), intramusculaire (IM), intraveineuse (IV) ou intrapéritonéale (IP).

1) Voie orale

L'absorption digestive PO se fait surtout au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle (Figure 5 ; Tableau IX).

Figure 5 : Absorption digestive des antibiotiques chez le chien (Monographie des laboratoires Virbac® (2008) modifiée)

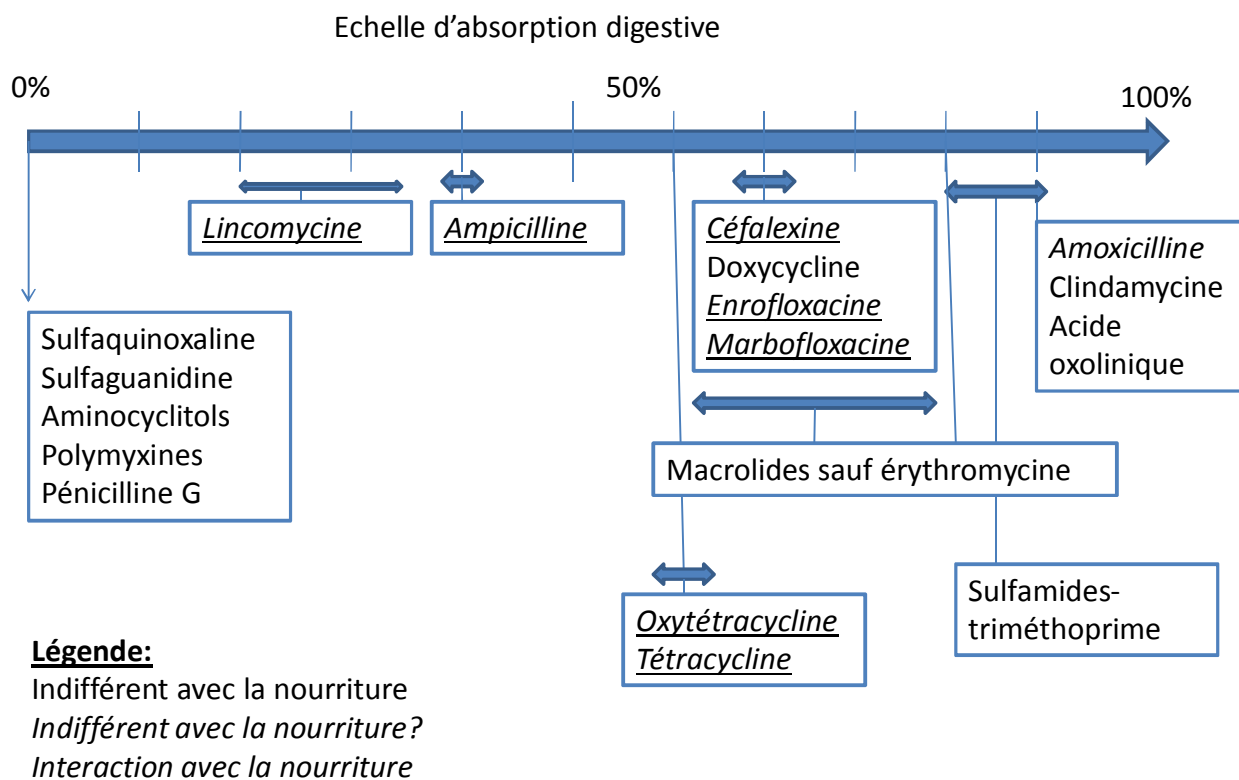


Tableau IX : Antibiotiques et absorption digestive.

Absorption digestive nulle	Absorption digestive médiocre	Bonne absorption digestive
Sulfaquinoxaline	Ampicilline	Amoxicilline
Phtalylsulfathiazole	Tétracyclines	Sulfamides- triméthoprime
Sulfaguanidine	Furaltadone	Des céphalosporines (dont céfalexine et céfadroxil)
Aminocyclitols	Des céphalosporines	Quinolones
Polymyxines		Nitrofurantoïne
Erythromycine (sels ou esthers)		
(Pénicilline G)		

Dans l'estomac, les acides faibles sont très peu ionisés au pH acide de l'estomac et leur absorption est rapide et intense. Les bases faibles par contre sont sous forme ionisée et ne sont pas absorbées, ou très peu.

Certains antibiotiques comme **la pénicilline G (acide fort)** sont détruits par hydrolyse au niveau de l'estomac et ne sont donc pas administrables PO. Les autres pénicillines sont stables au pH gastrique. L'érythromycine est aussi instable aux pH bas, même sous la forme de sels ou d'esters ou de préparations galéniques acido-résistantes.

Dans l'intestin, l'absorption se situe au niveau de l'intestin grêle du fait de la surface de contact importante. Le pH est à ce niveau ≈ 7 . Les acides faibles seront donc moins bien absorbés que dans l'estomac, mais la surface d'absorption importante fait que leur résorption est souvent meilleure. L'absorption **des bases faibles** est excellente à ce niveau puisque la forme non ionisée prédomine. Les antibiotiques très ionisables comme les aminosides (composés hydrosolubles, basiques) sont non absorbés par voie digestive. Certaines molécules restent sous forme ionisée tout le long du tube digestif : c'est le cas des sulfamides dits « intestinaux » (sulfaguanidine et sulfaquinoxaline).

La voie orale est une présentation de choix pour le traitement des affections courantes et au **long cours**.

Néanmoins, la **biodisponibilité peut être irrégulière et retardée** (les antibiotiques ne passant pas rapidement dans la circulation générale), notamment en relation avec **la prise de nourriture** (Tableau X), et la forme galénique administrée.

Les présentations en solution sont plus vite absorbées que les formes en suspension, elles mêmes plus vite absorbées que les formes solides qui doivent d'abord se solubiliser. Les tétracyclines (hormis la doxycycline qui semble moins sensible à cet effet) se chélatent aux ions calcium et magnésium. L'absorption digestive peut être fortement diminuée par interférence avec des aliments (lait), des eaux de boisson ou des médicaments. Il en est de même, dans une moindre mesure, pour les fluoroquinolones. L'abafloxacin fait exception parmi les fluoroquinolones et l'absorption est améliorée avec la prise de nourriture (Coulet *et al.*, 2002a). Une prise d'aliments simultanée (ou à la suite du traitement) sera également à éviter pour les pénicillines, les macrolides et apparentés, et pour la céfalexine (l'absorption est de plus retardée dans ce cas).

Tableau X : Administration orale préférentielle des antibiotiques en fonction des prises alimentaires (Giguère *et al.*, 2006 modifié) - Données humaines sauf *

Absorption meilleure en dehors des repas	Absorption meilleure au cours des repas	Indifférent
Fluoroquinolones sauf ibafloxacin* La plupart des pénicillines (ampicilline ++)* La céfalexine La plupart des sulfamides La plupart des tétracyclines Lincomycine Erythromycine* Azithromycine Rifampicine	Doxycycline* Métronidazole* Nitrofurantoïne* Ibafoxacin*	Amoxicilline ? Chloramphénicol Clarithromycine Spiramycine

Ceci est particulièrement net pour l'ampicilline (Figure 6) et a été décrit avec l'amoxicilline et la céfalexine (Tableau XI). Le pic sérique obtenu à jeun peut être double de celui observé avec une prise concomitante de nourriture.

Figure 6 : Concentration plasmatique ($\mu\text{g/mL}$) d'ampicilline après administration à la posologie de 20 mg/kg PO chien (Küng *et al.*, 1995).

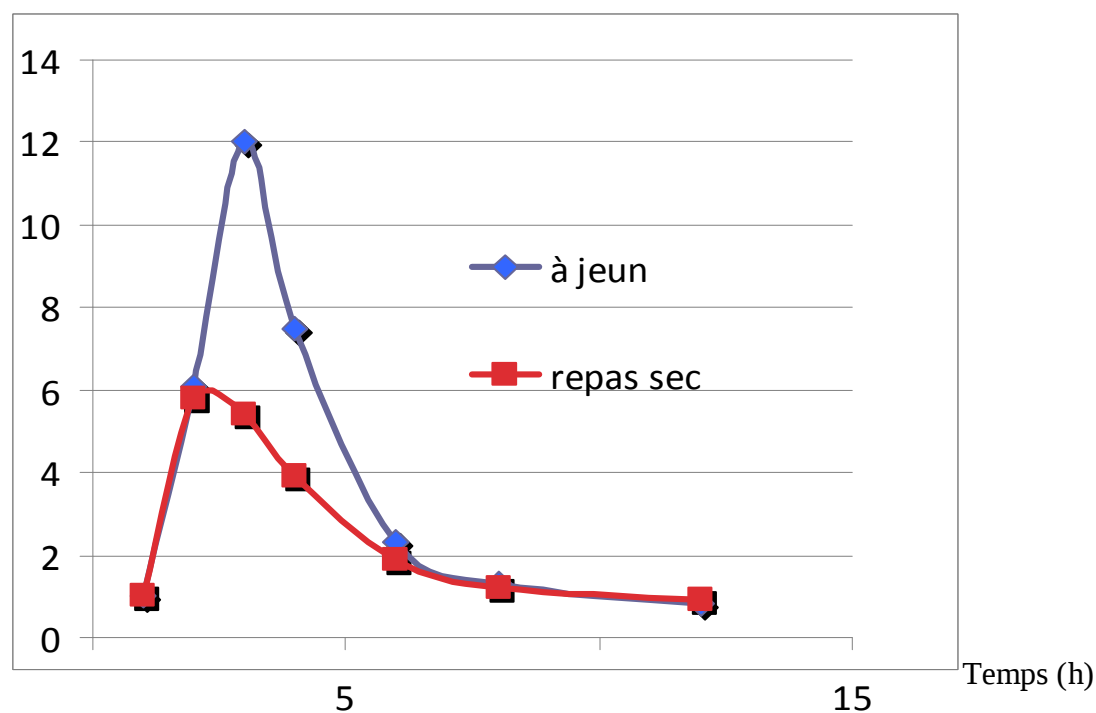


Tableau XI : Valeurs pharmacocinétiques (médiane et étendue) après administration de céfalexine chez le chien (30 mg/kg) avec ou sans nourriture (Campbell et Rosin, 1998).

Paramètres	Céfalexine seule	Céfalexine et nourriture
AUC mg x h x L ⁻¹	238 157-422	271 170-329
T _{1/2} (heure)	1.8	2.6
C _{Max} µg x mL ⁻¹	44.6 23.8-46.2	27.8 21.9-84.6
Time C _{Max} (heure)	1.7 1.5-5.1	2.8 0.0-5.4
Temps > CMI pour <i>Staphylococcus</i> sp. (h)	29.4 11.6-30.7	16.2 14.9-31.5
Temps > CMI pour <i>E.</i> <i>coli</i> (h)	3.0 0.0-8.6	0.0 0.0-4.0

La perturbation de la flore intestinale par l'administration orale d'antibiotiques apparaît mineure chez le chien (Petit, 1997). Dans le cas de la doxycycline, une administration au cours des repas est conseillée car elle réduit l'irritation digestive sans réduire son absorption de manière significative.

La biodisponibilité de toute forme pharmaceutique en présentation orale destinée à l'homme est souvent très différente chez l'animal (Petit, 1997), voire mauvaise chez les carnivores. L'emploi des spécialités humaines orales est donc, sauf exception documentée, déconseillé. Ainsi, la ciprofloxacine (métabolite actif de l'enrofloxacine) en préparation orale à usage humain n'a une biodisponibilité que de 50% chez le chien, très inférieure à celle de l'enrofloxacine, proche de 100%.

2) Les voies parentérales

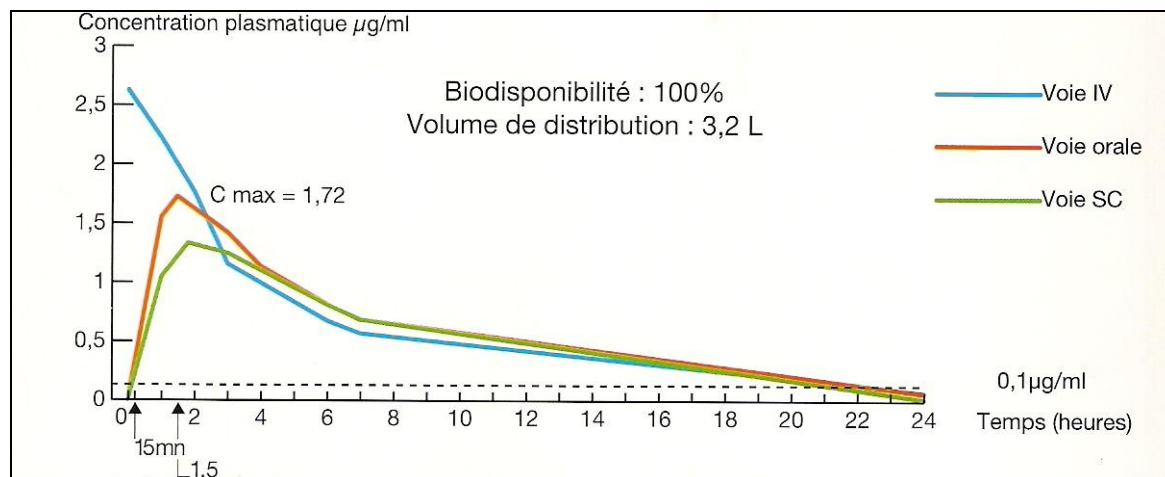
L'administration par voie parentérale est souvent plus commode en hospitalisation que la voie orale.

Ce mode d'administration présente certains avantages :

- certitude de respect de la posologie, suppression des irrégularités de résorption digestive
- maîtrise de la durée et de la rapidité d'action
- absence de risque d'intolérance digestive

Par la voie IV, le composé passe directement dans la circulation générale et son absorption est totale. Les effets obtenus sont rapides (plus en IV qu'en IM et plus en IM qu'en SC du fait de la vascularisation plus importante du tissu musculaire) (Figure 7).

Figure 7 : Evolution des concentrations plasmatiques totales après administration d'enrofloxacin (BAYTRIL[®]) par voie intra-veineuse, sous-cutanée ou orale chez le chien à la dose de 5 mg/kg. (Monographie technique BAYTRIL[®], Bayer)



Les voies IM et SC sont commodes pour le praticien, mais pas nécessairement équivalentes quant à la biodisponibilité. Les voies SC et IM peuvent être une source plus fréquente d'inflammation, qui entrave la diffusion. La bonne absorption par voie IM et SC dépend de l'importance de la vascularisation capillaire au site d'injection.

La voie IV supprime les barrières d'absorption et permet d'obtenir instantanément des concentrations sériques élevées. Dans les cas graves, au moins en traitement d'attaque, elle constitue le meilleur choix (éventuellement sous forme de perfusion). Elle est également rendue indispensable sur l'animal immobilisé ou hypotendu, chez lequel la biodisponibilité par les autres voies risque de s'effondrer. Des concentrations plus élevées sont atteintes plus rapidement. La diffusion tissulaire est meilleure. L'élimination est aussi plus rapide. La mise en place d'une IV lente par le biais d'une perfusion permet d'éviter les fluctuations rapides et de limiter les problèmes de diminution de l'activité antibactérienne, voire les problèmes toxiques. Les concentrations plasmatiques à l'état stationnaire dépendent de la concentration en antibiotique du soluté perfusé et du temps nécessaire pour atteindre cet équilibre, qui est fonction de la demi-vie d'élimination de l'antibiotique considéré (Tableau XII).

La vitesse de résorption est très variable selon la forme galénique administrée. Pour les solutions aqueuses, la résorption se fait de manière inversement proportionnelle au poids moléculaire du médicament ; l'administration de solution huileuse permet de ralentir

l'absorption des principes actifs dissous. Les médicaments peuvent également se trouver sous forme de complexes peu solubles, ce qui permet une action prolongée (par ex pour la CLAMOXYL LA[®]) ou de sels: la pénicilline procaine a un effet semi-retard par rapport au sel de sodium, et la pénicilline benzathine a un effet retard.

La voie **intra-péritonéale** est rarement utilisée en pratique chez le chien et rares sont les spécialités ayant l'AMM vétérinaire (PEN-HISTA-STREP[®], POTENCIL[®], ACTITETRA I[®], TENALINE[®]) (Annexe 1). Les substances sont rapidement absorbées par cette voie, mais **des réactions inflammatoires** dues à l'injection de produits irritants peuvent être observées. Les sels de sulfamides par exemple qui ont un pH basique (>9) ne sont pas recommandés par cette voie.

3) Antibiothérapie par voie locale

De nombreuses affections sont préférentiellement traitées par voie locale à l'aide de topiques (crèmes, laits, pommades, collyres, suspensions etc.). Ceci permet d'obtenir des concentrations au site infectieux très supérieures aux concentrations plasmatiques.

Les composés liposolubles peuvent être absorbés par voie percutanée mais le véhicule du médicament joue un rôle important dans la diffusion de ce dernier : les surfactifs, les agents hydratants de la peau favorisent l'absorption. Les lésions cutanées augmentent considérablement la perméabilité de la peau aux substances chimiques. D'autre part, plus la température ambiante est élevée, plus l'absorption du composé est favorisée.

⇒ Néanmoins, les effets thérapeutiques recherchés sont avant tout locaux et les effets généraux sont faibles voire nuls

La voie cutanée est cependant **souvent contestable**. En effet, sur une plaie, elle peut être à l'origine d'un effet hypertonique qui entrave les défenses immunitaires, les risques d'hypersensibilisation sont augmentés, et elle ne protège pas contre une infection profonde. Elle ne sera pour cela utilisée bien souvent qu'en complément d'une antibiothérapie par voie générale, sauf en cas de lésion superficielle très localisée.

L'absorption par les muqueuses est plus facile que par la peau, ceci étant dû à l'absence de couche cornée et à une vascularisation plus dense.

Le recours à des topiques oculaires ou auriculaires ou lors d'affections respiratoires chroniques à des aérosols (la barrière broncho-alvéolaire peut être imperméable aux anti-infectieux) est souvent justifiée. La forme injectable des antibiotiques est requise pour les aérosols.

III. Distribution des antibiotiques

Comme son absorption PO, la distribution tissulaire et intra- ou extracellulaire d'un antibiotique va dépendre principalement de son caractère liposoluble, de ses constantes d'ionisation dans le milieu considéré (propriétés acido-basiques), de sa taille, du débit sanguin de l'organe considéré, du gradient de concentration de la molécule et d'affinités tissulaires propres à certaines molécules.

Le taux de fixation aux protéines plasmatiques influence aussi la distribution de l'antibiotique (Tableau XII). Deux formes sont en équilibre dans le sang : une forme libre et une forme liée. Les liaisons à l'albumine, pour les acides faibles, ou à l' α_1 -glycoprotéine, pour les bases faibles ou les composés neutres, sont de faibles niveaux énergétiques, facilement réversibles. Seules les formes **non liées aux protéines** diffusent à travers les membranes. Il est admis qu'un antibiotique n'a d'activité antibactérienne que sous sa forme libre. Pour les molécules à fort taux de fixation protéique, la forme liée permet une libération lente de la forme libre et l'action est prolongée. Par exemple, la céfovécine a un taux de fixation protéique de 96% chez le chien, associé à une demi-vie longue, ce qui permet d'avoir des concentrations actives durant 14 jours après une unique administration sous cutanée (Figure 8). Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est pratiquement identique à ceux retrouvés chez l'homme pour les différentes molécules de la famille des tétracyclines, des aminosides, des fluoroquinolones récentes, des macrolides, ou des lincosamides. Les aminosides et les fluoroquinolones sont les moins fixés. Par contre, celui des sulfamides est très variable selon l'antibiotique et ceci conditionnerait fortement leur pharmacocinétique notamment leur plus ou moins bonne diffusion tissulaire. Des variations spécifiques sont observées : le pourcentage de fixation protéique de la cloxacilline est de 64% chez le chien et de 95% chez l'homme (Martinez, 1998b).

Figure 8 : Concentrations plasmatiques moyennes après une seule administration sous-cutanée de céfovécine à la posologie de 8 mg / kg chez le chien (trait plein) et le chat (pointillés) (Monographie Convenia[®], Pfizer).

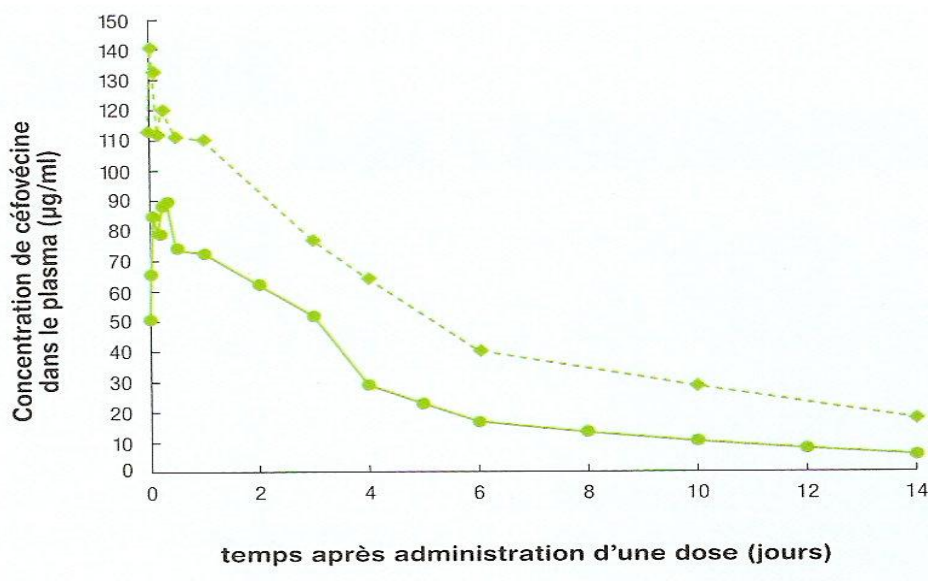


Tableau XII : Demi-vies, clearances et taux de fixation aux protéines plasmatiques des différents antibiotiques utilisés chez le chien (Martinez, 1998b ; Stegemann *et al.*, 2006b, Giguère *et al.*, 2006) (taux de fixation protéique : valeur chez l'homme sauf pour la céfovécine)

Antibiotiques	Demi-vies (heures)	Clearances (mL/min x kg)	% de fixation aux protéines plasmatiques
Pénicilline G	0.50	3.60	55
Ampicilline	0.80	3.90	20
Céfalexine	1.71	2.70	15
Céfovécine	6.2	$9.7 \cdot 10^{-5}$	96
Ceftriaxone	0.85	3.26	
Gentamicine	1.25	3.10	
Kanamycine	0.97	3.05	4
Norfloxacin	3.56	5.53	10-15
Enrofloxacin	3.35	8.56	
Marbofloxacin	12.40	1.66	
Difloxacin	8.20	5.10	
Triméthoprime	4.63	4.77	70
Sulfadiazine	5.63	0.92	17-33
Sulfadiméthoxine	13.20	0.36	81
Sulfisoxazole	4.50	0.77	65-86
Chloramphénicol	4.20	4.87	30-46
Métronidazole	4.50	2.50	
Erythromycine	1.72	18.2	73
Clindamycine	3.25	5.25	94
Oxytétracycline	6.02	4.03	30
Doxycycline	6.99	1.72	80-98
Minocycline	6.93	3.55	76

Le **volume apparent de distribution d'un antibiotique** (noté V_d , exprimé en L/kg), défini comme le **volume virtuel** dans lequel il faudrait diluer la quantité de principe actif administrée pour obtenir la même concentration que dans le plasma, permet d'estimer si l'antibiotique a une bonne diffusion tissulaire (V_d élevé) ou pas (V_d faible).

Les valeurs des volumes de distribution varient selon la voie d'administration. Par exemple, pour l'enrofloxacin, qui possède un volume de distribution parmi les plus élevés, après administration par voie orale chez le chien, il est de 3,2 L/kg alors qu'il est de 3,7 L/kg pour la voie IV et de 3,1 L/kg pour la voie SC (Monographie BAYTRIL[®], Bayer).

En règle générale, il est normalement calculé après **l'administration d'une unique dose par voie IV**. L'interprétation se fait selon les volumes de répartition de l'eau dans les différents compartiments de l'organisme (Tableau XIII).

Tableau XIII : Répartition de l'eau dans les différents secteurs chez le chien (Martinez, 1998a)

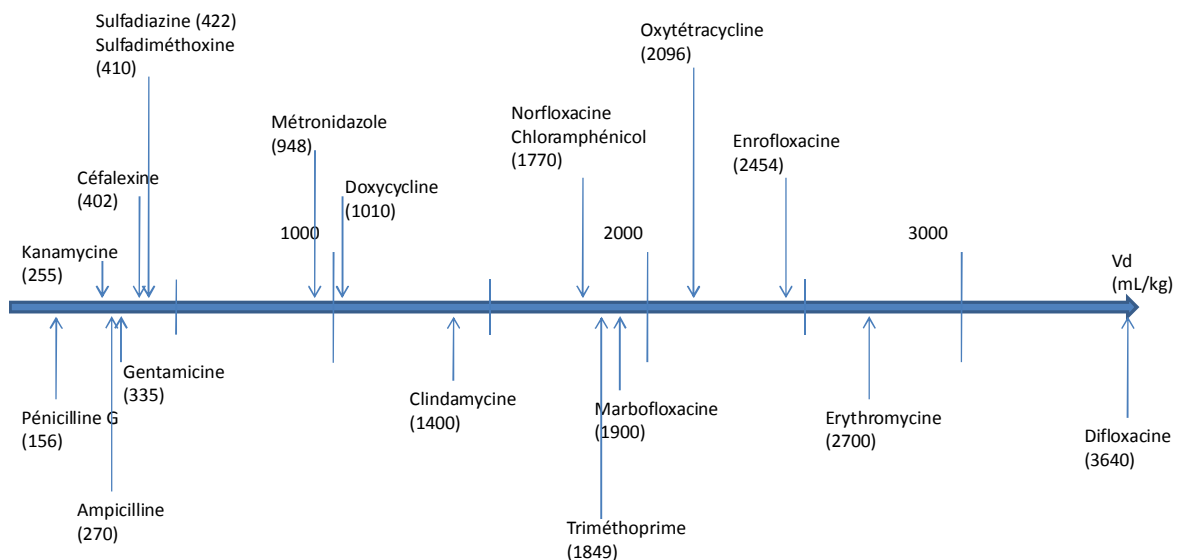
Répartition hydrique	En % du poids corporel
Eau totale de l'organisme	57 % → 75% chez le nouveau né
Plasma	4,6%
Liquides interstitiels	17-18%
Liquides extracellulaires	22-23%
Liquides intracellulaires	35%

Néanmoins, cette donnée a un intérêt limité pour le praticien car l'antibiotique est réparti inégalement entre les tissus. Par exemple, toujours pour l'enrofloxacin, on note pour un même V_d une disparité dans les concentrations tissulaires (Figure 9). Pour deux molécules ayant le même V_d , les tissus concernés peuvent être différents. De plus, quand le V_d est élevé, cela peut correspondre à une forte concentration dans un organe ou à une forte métabolisation. Les V_d varient en fonction de l'âge du patient. Les valeurs indiquées dans la figure 10 ne le sont qu'à titre purement indicatif et diffèrent de celles données par Petit (1997) (par exemple 2 L / kg pour la doxycycline et 0,6 pour le chloramphénicol).

Figure 9 : Concentration d'enrofloxacin dans les tissus et liquides biologiques du chien 1 heure après administration orale d'une dose de 5 mg/kg (Monographie BAYTRIL®, Bayer).



Figure 10 : Volumes de distribution apparents (mL/kg) d'antibiotiques chez le chien (Giguère *et al.*, 2006).



Une molécule hydrophile et/ou très ionisée au pH de l'organisme (aminosides, polypeptides) est retrouvée dans le milieu interstitiel mais ne pénètre pas dans les cellules. Son volume de distribution est donc celui de l'eau extracellulaire (soit environ 20 % du poids corporel, $V_d \approx 0,2 \text{ L/kg}$). La gentamicine a une diffusion tissulaire médiocre, celle de la streptomycine est réduite et celle de la colistine pratiquement nulle (aucune diffusion dans les cavités séreuses).

Une molécule de rapport hydrophilie/ lipophilie convenable franchit les membranes biologiques et pénètre dans les tissus. Beaucoup d'antibiotiques sont des acides ou des bases faibles dont la forme non ionisée est liposoluble. Seule celle-ci diffusera. Ainsi, si la molécule est une base faible (macrolides, lincosamides, triméthoprim), elle diffusera du plasma (pH= 7,4) où elle est plutôt non ionisée vers le compartiment tissulaire inflammatoire plutôt acide. **Les compartiments plus acides que le plasma sont le liquide prostatique, le lait, et les urines chez le chien.**

Les molécules amphotères (tétracyclines, fluoroquinolones) s'accumuleront aussi dans les tissus.

Les molécules acides (β -lactamines, sulfamides, quinolones de première génération) vont au contraire se retrouver principalement dans le secteur extracellulaire.

La plupart des bactéries infectant un organisme sont en position extracellulaire et des concentrations efficaces sont rapidement atteintes quelle que soit la solubilité de la molécule. Néanmoins, certaines échappent à la phagocytose (staphylocoques, salmonelles, brucelles, mycobactéries) ou sont des parasites intracellulaires stricts (*Ehrlichia canis*).

La bonne pénétration intracellulaire ou dans les liquides transcellulaires (liquide synovial, liquide péritonéal, sécrétions bronchiques, liquide prostatique et pleural) des fluoroquinolones récentes, des tétracyclines en particulier de la doxycycline, du chloramphénicol, des nitroimidazolés et des ansamycines est liée à leur forte lipophilie. Les concentrations intra-macrophagiques sont particulièrement élevées pour les fluoroquinolones récentes et les macrolides. Pour les macrolides, ils seront ionisés après pénétration cellulaire du fait de leur caractère basique et donc incapables de revenir vers le compartiment vasculaire : c'est le phénomène de piégeage ionique, qui peut aboutir à des concentrations tissulaires et intracellulaires très élevées ($V_d \gg 1$). Pour les composés à distribution intracellulaire, celle-ci est hétérogène du fait des pH variables d'un organe cellulaire à un autre : le même phénomène de trappage ionique a lieu aussi au sein des cellules. Les macrolides seront ainsi concentrés dans les lysosomes.

Globalement, les tétracyclines, les fluoroquinolones récentes, les macrolides et les lincosamides ont une excellente diffusion tissulaire et les aminopénicillines et les céphalosporines une bonne diffusion.

L'humeur aqueuse, le LCR, le cerveau et dans une moindre mesure la prostate sont des sites peu accessibles aux antibiotiques pour des raisons anatomiques, les cellules endothéliales et épithéliales étant reliées par des jonctions étanches. Pour le système nerveux central, les barrières hémato-méningée et hémato-encéphalique sont franchies par le chloramphénicol, le triméthoprim, le métronidazole, la rifampicine et dans une moindre mesure par certains sulfamides (sulfaméthoxazole, sulfadiazine). La diffusion des fluoroquinolones (et des C3G) est variable selon les molécules : elle est bonne pour l'ofloxacine et la péfloxacine, et la faible diffusion de la ciprofloxacine et de l'énrofloxacine est compensée par une activité intrinsèque élevée (Garaffo, 1999).

L'os est aussi d'accès difficile. Seules les fluoroquinolones récentes et les lincosamides (notamment la clindamycine) y ont une forte diffusion.

La réaction inflammatoire au site infectieux va modifier la distribution et l'activité de l'antibiotique. La vasodilatation augmente sa diffusion tissulaire : l'obtention de concentrations efficaces d'amoxicilline dans le système nerveux central n'est possible qu'en cas de méningite. Le pH tissulaire diminue et les molécules à caractère basique faibles seront sous une forme ionisée moins active. L'activité des tétracyclines ancienne est au contraire augmentée. **Des antibiotiques peuvent être piégés et inactivés en présence de fibrine (pénicillines), dans les hématomes (pénicillines, cyclines), dans les foyers purulents (aminosides). Une réaction de fibrose diminue la pénétration des antibiotiques dans les abcès.**

IV. Biotransformations et élimination des antibiotiques (Tableau XIV)

Certains antibiotiques ne sont pas ou très peu métabolisés : les β -lactamines, les aminosides (sauf la streptomycine) et la colistine. D'autres sont modifiés par des systèmes enzymatiques hépatiques ou, parfois, au niveau intestinal (une prodrogue comme la pivampicilline y est transformée en ampicilline). De façon générale, le taux de métabolisation est inférieur à 25 % pour la tétracycline, l'oxytétracycline, et pour le triméthoprim chez le chien ; compris entre 30 et 50 % pour la lincomycine, les macrolides et la doxycycline. Il atteint 90 % pour les quinolones anciennes, dont la fluméquine, et le chloramphénicol. Il est

très variable (de 10 à 60 %) selon les sulfamides. Le chien a la particularité d'être déficient en acétylase et les sulfamides ne sont pas métabolisés par cette voie dans cette espèce ; c'est ce qui explique leur moindre toxicité malgré un pH urinaire acide.

Les réactions d'hydroxylation hépatiques pour les quinolones, les sulfamides, le triméthoprim ou les glycuronoconjuguaisons pour les macrolides, les lincosamides, les quinolones et le chloramphénicol aboutissent le plus souvent à des composés inactifs, sauf exception : le métronidazole et des fluoroquinolones récentes. De la ciprofloxacine (très active) est synthétisée à partir de l'enrofloxacine, de la sarafloxacine à partir de la difloxacine, et de la norfloxacine à partir de la péfloxacine. La métabolisation de l'abfloxacine aboutit à des composés inactifs ou moins actifs (7-hydroxyabfloxacine ou 8-hydroxyabfloxacine, à activité antibactérienne faible mais à action additive ou synergique avec la molécule mère) ; 25 % de la dose absorbée serait concernés (Coulet *et al.*, 2002a et b).

Chez l'homme, l'ofloxacine est non métabolisée et la péfloxacine l'est presque totalement. Le métabolisme des fluoroquinolones est donc très variable d'un composé à l'autre et dépend aussi de l'espèce animale (Heinen, 2002).

La voie d'élimination conditionnera beaucoup le choix d'un antibiotique en thérapeutique. L'élimination peut être rénale, biliaire, digestive, pulmonaire, lactéale, salivaire, les principales voies étant les voies rénale et hépatique.

Pour les β -lactamines, les aminosides, la tétracycline et l'oxytétracycline, les sulfamides et le triméthoprim et la majorité des quinolones, la voie majeure d'élimination est **rénale**. La difloxacine est essentiellement éliminée par voie biliaire et l'abfloxacine, à la fois dans les urines (40%) et par voie digestive. Deux mécanismes peuvent rentrer en jeu : la filtration glomérulaire et/ou une sécrétion tubulaire, un processus actif, concernant les fluoroquinolones récentes, les sulfamides et le triméthoprim, les β -lactamines, la nitrofurantoïne. Ce processus permet une concentration urinaire des molécules excrétées sous une forme inchangée. Néanmoins, il peut y avoir simultanément un phénomène de réabsorption tubulaire pour les antibiotiques non ionisés au pH de l'urine et liposolubles. Le pH urinaire revêt donc une importance majeure car il détermine le rapport forme ionisée / forme non ionisée, la seule diffusible. La réabsorption ralentit l'élimination et permet l'obtention de concentrations élevées dans le tissu rénal.

Tableau XIV : Biotransformations et voies d'élimination des principaux antibiotiques (Giguère *et al.*, 2006).

Antibiotiques	Biotransformations hépatiques	Activité de la forme éliminée	Voies majeures d'élimination	Concentration	Cycle entéro-hépatique
Pénicilline G	Non	Ab	Urines	x 10-15	Non
Ampicilline	Non	Ab	Urines	x 100-200	Non
Amoxicilline	Non	Ab	Urines	x 100-200	Non
Céfalexine	Non	Ab	Urines	x 100-200	Non
Aminosides	Non	Ab	Urines	x 100	Non
Chloramphénicol	Oui (glycurunoconjugaison)	MI	Urines (bile)		Oui
Tétracyclines sauf	faibles	Ab	Urines (bile)		Oui
Doxycycline	Oui	Ab/MI (bile)	Voie digestive		Oui
Macrolides	Oui	MI	Bile		Non
Sulfamides	(glycurunoconjugaison, hydroxylation)	Ab +/- MI	Urines	x	Non
Triméthoprim	Faible (conjugaison)	Ab/MI	Urines	x	Non
Quinolones anciennes	Oui (glycurunoconjugaison)	MA/MI	Urines	x	Non
Fluoroquinolones récentes sauf	Oui (oxydation)	MA/MI	Urines (bile)	x	(Oui)
Difloxacin	Oui (oxydation)	Ab/MA/MI	Bile (urines)	x	Oui
Ibafloxacin	Oui	Ab/MA/MI	Urines + Bile	x	Oui
Colistine	Non	Ab	Urines		Non
Nitrofurantoïne	Oui (réduction)	Ab/MI	Urines	x	Non
Nitroimidazolés	Oui (oxydation, glycurunoconjugaison)	MA/MI	Urines (bile)	x	Non

MA : Métabolites actifs

MI : Métabolites inactifs

Ab : Antibiotique inchangé

x : concentration

() : faible

Globalement, seront concentrés dans les urines du chien : l'ensemble des quinolones sauf la difloxacin, les •-lactamines (aminopénicillines et céphalosporines plus fortement que la pénicilline G), les sulfamides et le triméthoprim (ce dernier beaucoup plus que les sulfamides), et la nitrofurantoïne. Les aminosides, qui ont une forte affinité pour le tissu rénal (cf. toxicologie) et qui sont très polaires (hydrosolubles) sont concentrés dans l'urine.

Les macrolides et lincosamides, et la doxycycline sont les seules molécules éliminées totalement dans les fèces. La doxycycline est excrétée par voie biliaire et diffuse aussi directement dans la lumière intestinale sous forme active. D'autres molécules sont excrétées dans les urines et la bile : la difloxacin et l'ibafloxacin, pour lesquels la voie biliaire prédomine ; pour les tétracyclines (sauf la doxycycline), les fluoroquinolones récentes (sauf l'ibaflo- et la difloxacin), le chloramphénicol, et le métronidazole, c'est une voie secondaire. Après hydrolyse des glycurunoconjugués, certains composés éliminés par la bile pourront être réabsorbés par voie intestinale. Ce cycle entérohépatique est décrit pour les tétracyclines et les

fluoroquinolones récentes. Il permet de maintenir des concentrations actives dans l'organisme plus longtemps en ralentissant l'élimination. Les nitroimidazolés peuvent être éliminés par voie salivaire sous forme active.

Deux paramètres permettent d'évaluer la vitesse d'élimination plasmatique des antibiotiques, qui suit approximativement une loi exponentielle : la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$), le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique soit divisée par deux, et la clearance plasmatique totale (Cl_{tot}), le volume de plasma épuré de l'antibiotique par unité de temps ($mL \times h^{-1}$).

Les temps de demi-vie ($t_{1/2}$) des sulfamides sont beaucoup plus homogènes chez le chien que chez l'homme et **il n'est pas possible de distinguer comme en médecine humaine des sulfamides à durée d'action courte, moyenne, longue ou très longue** (Pilloud, 1982).

Pour les fluoroquinolones les plus employées chez le chien, la marbofloxacin est éliminée plus lentement que l'enrofloxacin, permettant de maintenir plus longtemps des concentrations plasmatiques efficaces (Cester *et al.*, 1996).

V. Variation des paramètres pharmacocinétiques

La cinétique plasmatique résulte de l'absorption, de la distribution et de l'élimination de l'antibiotique. Deux paramètres sont importants pour prédire l'efficacité thérapeutique d'un antibiotique (*cf.* partie 4) :

- Le pic plasmatique C_{max} ($mg \times L^{-1}$)
- L'aire sous la courbe (AUC en anglais) ($mg \times h \times L^{-1}$), qui mesure la quantité d'antibiotique présente dans la circulation générale associée à la vitesse de son élimination

La cinétique plasmatique dépend des modalités d'administration : posologie et intervalles des doses. Si l'intervalle entre deux administrations est supérieur à 5 fois le temps de demi-vie plasmatique, la cinétique est proche de celle observée avec une dose unique. Si les doses sont plus rapprochées, l'antibiotique s'accumule et un état d'équilibre est atteint, l'élimination dépendant de la concentration plasmatique (Flandrois, 1997). Connaître les paramètres pharmacocinétiques concourt à établir les schémas thérapeutiques.

La pharmacocinétique d'un anti-infectieux varie selon l'état physiologique et pathologique de l'animal. De plus, des interactions médicamenteuses lors d'un traitement simultané par d'autres molécules peuvent causer une variation importante de celle-ci.

Les paramètres pharmacocinétiques dépendent de l'âge et de la taille, donc de la race, de l'animal.

Chez le **nouveau-né** et le **jeune animal** jusqu'à 10-12 semaines, des différences importantes sont observées par rapport à l'adulte au niveau de l'absorption, du métabolisme enzymatique, de l'élimination et du pourcentage de liaison aux protéines. En effet, de nombreux paramètres pharmacocinétiques vont être affectés les premiers jours de vie de l'animal (Dumon, 2005) :

- une augmentation de l'absorption par voie orale,
- une diminution du pourcentage de fixation protéique,
- une augmentation du volume de distribution pour les antibiotiques à distribution extracellulaire,
- une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique,
- une diminution du métabolisme hépatique et une augmentation du temps de demi-vie
- une diminution de l'élimination et une augmentation du temps de demi-vie de la molécule, lié en partie à une diminution d'excrétion rénale.

Les modifications physiologiques les plus importantes surviennent dans les 24 premières heures. Le développement des mécanismes d'excrétion rénale demande de 14 jours chez le chiot pour la filtration glomérulaire, à 6 semaines pour la sécrétion tubulaire active.

Comme chez tous les mammifères, les enzymes microsomaux hépatiques n'atteindront une activité identique à celle de l'adulte que vers l'âge de 8 à 12 semaines et la $\frac{1}{2}$ vie des antibiotiques à métabolisme hépatique prépondérant est augmentée chez le jeune animal. De plus, la conversion hépatique de l'enrofloxacin en ciprofloxacine est ralentie chez le nouveau-né et les taux plasmatiques actifs sont atteints beaucoup plus lentement.

La clearance rénale et la distribution sont aussi modifiées chez le sujet âgé.

Un état de gestation provoque une augmentation de la filtration glomérulaire, du poids corporel, du volume circulant, du métabolisme hépatique et, par conséquent, une diminution des concentrations plasmatiques. Il peut également provoquer une diminution de la synthèse de α_1 -glycoprotéine et une augmentation de la fraction libre de certains antibiotiques.

Des modifications sont aussi observées lors d'états pathologiques (McKinnon et Davis, 2004) (Tableau XV).

Tableau XV : Variations pharmacocinétiques en fonction du statut pathologique du patient (Mc Kinnon et Davis, 2004).

Etat pathologique	Changements physiologiques	Changements pharmacocinétiques	Antibiotiques concernés	Considérations sur la posologie
Etat septique	Diminution de la perfusion gastrointestinale, altération de la vidange gastrique	Diminution de l'absorption PO	tous	Administration IV privilégiée
	Diminution de l'albuminémie	Augmentation de la fraction libre	tous	
	Hypovolémie	Augmentation du volume de distribution	Aminoglycosides, β -lactamines	Augmenter les doses
	Diminution de la perfusion rénale	Diminution de la clearance rénale	β -lactamines, fluoroquinolones, aminoglycosides	Augmenter les intervalles d'administration ou réduire les doses
	Diminution de la perfusion hépatique	Diminution de la clearance hépatique	Clindamycine	Réduction des doses
Brûlures	Augmentation de la perfusion rénale	Augmentation de la clearance rénale	Aminoglycosides, β -lactamines, fluoroquinolones	Augmenter les doses et les fréquences d'administration
	Hypovolémie	Augmentation du volume de distribution	Aminoglycosides, β -lactamines	Augmenter les doses
Obésité	Augmentation totale du volume du tissu adipeux	Augmentation du volume de distribution	Fluoroquinolones	Ajustement individuel

L'obésité entraîne une augmentation du V_d pour certains antibiotiques comme les fluoroquinolones. En effet, les fluoroquinolones pénètrent partiellement dans les tissus adipeux contrairement aux β -lactamines. Un **état de malnutrition sévère** (hypoalbuminémies sévères) ou des **brûlures étendues** modifient le taux de fixation aux protéines et la distribution de la fraction libre.

Une **atteinte rénale** avec diminution de la filtration glomérulaire va entraîner une diminution de la clearance rénale de la plupart des β -lactamines (sauf la ceftriaxone), des aminosides, des tétracyclines (sauf la doxycycline à élimination principalement hépatique) et de la ciprofloxacine, un métabolite de l'enrofloxacin. Lors d'insuffisance rénale, la diminution de la synthèse des $\hat{U}_1$ -glycoprotéines induit une augmentation de la fraction libre de certains antibiotiques.

Lors de **fièvre**, d'un **état septique** ou d'un **choc septique** avec déshydratation et lors d'hypovolémie, le volume extracellulaire diminue et les concentrations sériques augmentent. L'absorption de tous les antibiotiques administrés oralement est diminuée (diminution de la perfusion des surfaces d'absorption). Le V_d et la clearance des β -lactamines, des fluoroquinolones, et des aminosides augmentent. Les modifications observées sont très variables d'un individu à l'autre et dépendent aussi de la fluidothérapie.

Chez le chien **diabétique**, la recapture des aminosides au niveau des tubules rénaux est inhibée, ce qui explique une élimination plus rapide (et une moindre toxicité). (Brown *et al.*, 1991).

Interférences médicamenteuses :

L'association de plusieurs médicaments peut aussi modifier la pharmacocinétique de chaque molécule prise individuellement.

Les tétracyclines (sauf la doxycycline) et les fluoroquinolones chélatent les ions Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , et leur biodisponibilité PO diminue en présence de protecteurs digestifs contenant des cations (anti-acides, protecteurs gastro-intestinaux par ex.). Les fluoroquinolones interagissent avec les complexes multivitaminiques contenant du fer et du zinc, ce qui diminue leur biodisponibilité.

Les aminosides présentent de nombreuses incompatibilités physico-chimiques : avec des électrolytes, des antibiotiques (oxytétracycline, β -lactamines, un autre aminoside), l'héparine, l'hydrocortisone. L'utilisation de la même seringue aura pour effet la formation de complexes et leur inactivation. De même, les sulfamides précipitent en présence de sels de calcium et la colistine en présence de β -lactamines, d'héparine, ou de prednisolone.

Les principales interférences médicamenteuses concernent le métabolisme hépatique. De nombreux xénobiotiques et des médicaments liposolubles (par ex. les barbituriques, l'halotane, les antiépileptiques) induisent la synthèse des enzymes microsomiales hépatiques, ce qui entraîne une diminution de la $\frac{1}{2}$ vie des antibiotiques à métabolisation hépatique comme la doxycycline. Réciproquement, les macrolides, le métronidazole, le chloramphénicol et le kétoconazole sont des inhibiteurs compétitifs des enzymes microsomaux et, en leur présence, les concentrations plasmatiques de nombreux médicaments sont augmentées (théophylline, digoxine, cyclosporine, pentobarbital, oestrogènes, méthylprednisolone). La rifampicine et la griséofulvine sont au contraire des inducteurs qui diminuent les concentrations sériques du métronidazole, des glucostéroïdes, de la digitoxine, .

Le métabolisme hépatique de la warfarine, un anti vitamine K, ou de la diphénylhydantoïne est inhibé respectivement par des sulfamides (sulfadiazine, sulfaméthoxazole, etc.) ou par le triméthoprim. Des interactions sont aussi possibles au niveau de la liaison avec des protéines plasmatiques. Les sulfamides, par exemple, déplacent la pénicilline G liée ou, au contraire, sont libérés en présence de nafcilline.

Des analogies structurales peuvent aussi potentialiser la toxicité de certaines molécules. C'est le cas :

- des sulfamides antibactériens pour les sulfamides diurétiques (furosémide) et les sulfamides hypoglycémisants (tolbutamide) dont ils augmentent les effets ;
- du triméthoprim qui augmente la toxicité du méthotrexate.

Au contraire, la procaine, qui a une structure proche des sulfamides, inhibe leur action.

Les macrolides ou les sulfamides utilisés avec des anti-épileptiques ou des cytostatiques potentialisent leur hépatotoxicité.

L'administration simultanée d'acide tolfénamique et de marbofloxacin faciliterait la pénétration de l'antibiotique au sein du système nerveux central par des mécanismes encore inconnus. Néanmoins, l'utilisation aux posologies indiquées par les fabricants n'a pas d'effet délétère sur l'animal (Bousquet-Melou *et al.*, 1997).

Conclusion :

Tableau XVI : Quels antibiotiques (par voie générale) choisir pour quels sites d'action ? (données humaines ; Flandrois, 1997)

	Voies urinaires		Prostate	Oreille moyenne	Poumons, bronches	Os	Articulations	LCR		Action intracellulaire	
Pénicilline G	++			+			+	+	*		
Aminopénicillines	++			+	++	+	+	+	*		
C1G	++	+		+	+						
C3G injectables	++			+	+	+	+	+	*		
Quinolones anciennes	++										
Fluoroquinolones	++		+		+	++				++	+
Tétracyclines			+	+	+	+	+			++	+
Macrolides			+	+	+	+	+			++	+
Lincosamides			+	+	+	++	+			+	
Aminosides	++			+	+	+	++				
Cotrimoxazole	++		+	+	+	+	+	+			
Nitroimidazolés	++			+	+		+	+			
Nitrofuranes	++										

* si réponse inflammatoire

+ concentration > c (cf. partie 4)

++ concentration > C (cf. partie 4)

Partie 3

Effets indésirables ou toxiques des antibiotiques

chez le chien

(Petit, 1997 ; Giguère *et al.*, 2006 ; Jues, 2006 ; Renard et Pyre, 1996 ; English, 1983 ; Kunkle *et al.*, 1995)

Les risques toxiques liés aux antibiotiques sont de trois types : les accidents d'ordre bactériologique (déséquilibres des flores commensales, sélection de souches résistantes, accidents de lyse bactérienne), les réactions d'hypersensibilité, et les accidents liés à la toxicité vraie du produit (Duval et Soussy, 1977). Ces deux derniers aspects seront traités dans ce paragraphe.

De manière générale, les antibiotiques sont peu toxiques et les marges thérapeutiques souvent élevées. Néanmoins, les polymyxines ont une toxicité élevée par voie générale : la polymyxine B est plus toxique que la colistine et ne doit être utilisée que par voie locale. L'index thérapeutique du sulfate de colistine est d'environ 2. Le méthane sulfonate de colistine a une moindre fixation tissulaire et une meilleure élimination rénale. Il doit donc être utilisé préférentiellement chez le chien si un traitement par voie générale à base de colistine est jugé indispensable. D'autres antibiotiques polypeptidiques (la bacitracine et le thiostrepton) ont aussi une forte toxicité et ne sont employés que dans des topiques. Les aminosides sont aussi toxiques ; la néphrotoxicité de la néomycine limite son usage à des traitements locaux (même si une préparation vétérinaire à usage général mentionne dans ses indications le chien). La toxicité des sulfamides est faible, mais ils ont de nombreux effets indésirables lors de traitements prolongés (Trepanier, 1999 ; Trepanier *et al.*, 2003 ; Seeling *et al.*, 2008). Les β -lactamines ont la toxicité la plus faible.

Tableau XVII : Toxicité des antibiotiques chez le chien et contre-indications majeures.

Toxicité chez le chien	Antibiotiques incriminés	Contre-indications majeures
Néphrotoxicité	Aminosides (néphrite tubulaire) Polymyxines (néphrite tubulaire) Sulfamides Tétracyclines sauf doxycycline	Insuffisance rénale Animal âgé Association avec furosémide Association avec substances néphrotoxiques (méthoxyflurane)
Ototoxicité	Aminosides (atteinte vestibulaire et cochléaire) Polymyxines	Rupture de la membrane tympanique Insuffisance rénale Animal âgé Gestation
Toxicité ostéo-articulaire	Tétracycline, oxytétracycline (dyschronies, dysplasies dentaires)	Gestation Lactation Jeunes animaux
	Fluoroquinolones	Lactation Jeunes animaux (< 8 mois pour les petites races ; <18 mois pour les grandes races)
Neurotoxicité +Bradycardie	Aminosides (effet curarisant) Polymyxines (effet curarisant)	Protocoles anesthésiques avec curaromimétiques Insuffisance cardiorespiratoire
	Quinolones	Epilepsie
	Métronidazole	
Réactions d'hypersensibilité	Pénicillines Sulfamides Tétracyclines	Précédentes réactions d'hypersensibilité
Troubles gastro-intestinaux	Des β-lactamines Erythromycine, lincomycine Des fluoroquinolones Triméthoprim Tétracyclines Métronidazole Chloramphénicol	
Intolérance au site d'injection	Aminosides Sulfamides Chlorhydrates de tétracyclines Macrolides Fluoroquinolones	Voie IM (SC)
Toxicité hématologique	Chloramphénicol (aplasie médullaire réversible) Sulfamides (aplasie médullaire réversible) Ceftiofur (anémie, thrombocytopénie)	Hémopathie Médicaments cytotoxiques
Effets mutagènes	Nitrofuranes Nitroimidazolés	
Effets tératogènes et /ou foetotoxiques potentiels	Nitrofuranes Nitroimidazolés Tétracyclines (dyschromies et hypoplasies dentaires) Aminosides (atteintes cochléo-vestibulaires) Quinolones (atteintes articulaires ?) Sulfamides (hépatotoxicité ?) Clarithromycine (foetotoxique) Chloramphénicol (atteinte hématopoïétique)	Gestation Nouveau-né Jeune animal

I. Néphrotoxicité

La néphrotoxicité de certains composés, les aminosides, les polymyxines, et secondairement les sulfamides, limite leur utilisation chez l'animal âgé et / ou insuffisant rénal. La néphrotoxicité des aminosides (la spectinomycine n'est pas néphrotoxique) est due à leur affinité pour les phospholipides membranaires des cellules eucaryotes, notamment les cellules du cortex rénal. Leur accumulation provoque des lésions des cellules tubulaires proximales. La néomycine est l'aminoside le plus néphrotoxique, suivie par la gentamicine et l'amikacine ; la tobramycine et la nétilmicine sont peu néphrotoxiques chez le chien. C'est une toxicité chronique qui se manifeste lors de traitements par voie systémique supérieurs à 10 jours à une posologie normale ; sa fréquence augmente lors de surdosage. Les lésions sont réversibles à l'arrêt du traitement.

La colistine est néphrotoxique par un mécanisme identique. La néphrite tubulaire est dose dépendante, cumulative, et réversible à l'arrêt du traitement. Un éventuel traitement chez le chien par du méthanesulfonate de colistine doit être de courte durée.

La néphrotoxicité des sulfamides est bien moindre chez le chien que chez les autres espèces animales en raison d'un défaut d'acétylation hépatique et de l'absence de formation de composés peu hydrosolubles.

Une néphrotoxicité avait été notée avec des préparations à base d'oxytétracycline mal conservées et contenant des produits de dégradation néphrotoxiques, des épianhydrotétracyclines. Ces accidents n'existent plus avec les préparations actuelles.

II. Ototoxicité

Les aminosides et les polymyxines sont ototoxiques. Ces accidents sont observés notamment lors de l'utilisation d'**aminosides** par voie générale ou sous forme de topique auriculaire, quand il y a rupture de la membrane tympanique. Selon certains auteurs, aminosides et polymyxines pourraient être ototoxiques lorsqu'ils sont utilisés dans le traitement local d'une otite externe sans lésion du tympan (Giguère *et al.*, 2006).

L'atteinte rénale précède toujours l'ototoxicité (Renard, 1996) lors d'utilisation par voie générale. Ils peuvent provoquer une ototoxicité fœtale chez la chienne gravide. Leur ototoxicité est liée à des lésions des cellules ciliées sensorielles et à leur accumulation dans les liquides de l'oreille interne (péri- et endolymphes). L'atteinte vestibulaire se traduit par des troubles de l'équilibre, une inclinaison de la tête et de l'ataxie. Elle précède l'atteinte cochléaire et est réversible à l'arrêt du traitement. La surdité apparaît de quelques jours à un

mois après le traitement. La perte de perception des sons à haute fréquence (supérieurs à 10 000 Hz) se met en place en premier lieu. La surdité est partielle ou totale et peut devenir irréversible. La kanamycine et la dihydrostreptomycine sont réputées peu ototoxiques contrairement à la framycétine, très ototoxique. L'atteinte est principalement vestibulaire pour la streptomycine et la gentamicine et surtout cochléaire pour la kanamycine et la néomycine ; elle est mixte pour la tobramycine.

L'ototoxicité des polymyxines utilisées par voie locale est plus prononcée que celle des aminosides.

III. Toxicité ostéo-articulaire

La tétracycline et l'oxytétracycline ont une forte affinité pour les ions calcium et se fixent sur les zones de calcification des dents en formation ou des os en croissance. La fixation sur les dents est responsable de dyschromies (dents de couleur gris-brunâtre à jaune) et, parfois, d'une hypoplasie de l'émail dentaire pouvant entraîner la fragilisation des dents. Les lésions sont définitives. Elles sont observées si ces molécules sont administrées à des chiennes au cours du dernier tiers de la gestation (des malformations osseuses au niveau de la queue des chiots sont aussi possibles), à des animaux en lactation ou à de jeunes animaux lors du changement de dentition.

Lors de traitement prolongé par des fluoroquinolones - sauf l'abafloxacine - ou lors de surdosage de ces composés, une dégénérescence des cartilages de conjugaison au niveau des articulations supportant un fort poids peut être observée. Le risque dépend de l'âge des animaux : l'arthropathie apparaît chez les chiots de plus de 2 semaines et de moins de 8 mois pour les petites et moyennes races, et de moins de 12 à 18 mois pour les grandes races. La péfloxacinine peut entraîner ce type d'accidents chez les adultes. Les lésions débutent par la vacuolisation du cytoplasme des chondrocytes et une dilatation des mitochondries. Il y a ensuite formation de fissures dans la matrice extracellulaire et perte de collagène et de glycosaminoglycanes. Vétoquinol[®] rapporte un cas pour 136 000 traitements par la marbofloxacinine. Les boîtes, douloureuses ou non, disparaissent en 3 jours à 3 semaines après l'arrêt du traitement spontanément ou grâce à des anti-inflammatoires ; néanmoins, il semblerait qu'il n'y ait pas de résolution complète des lésions (Burkhardt *et al.*, 1997 ; Martinez *et al.*, 2006 ; Brown, 1996).

IV. Neurotoxicité

Les aminosides (et les polymyxines) bloquent la libération d'acétylcholine à la jonction neuromusculaire et diminuent la sensibilité des récepteurs cholinergiques postsynaptiques. Cela entraîne une paralysie flasque et prohibe leur utilisation lors de protocoles anesthésiques utilisant des curaromimétiques car le risque d'apnée est renforcé. Le chien est assez sensible à ces accidents de toxicité aiguë. La streptomycine (et la néomycine) sont les aminosides ayant la plus forte neurotoxicité. Du calcium doit être administré lors de surdosage car il inhibera leur fixation sur les phospholipides membranaires.

Les lincosamides ont un effet de blocage neuromusculaire périphérique et un effet bradycardisant.

Lors d'essais toxicologiques chez le chien en vue de l'obtention de l'AMM pour l'Homme, une neurotoxicité chronique du métronidazole pour le chien a été mise en évidence (excitation). Il en est de même pour les quinolones : l'acide oxolinique à 3 fois la dose thérapeutique, la fluméquine, l'enrofloxacinée L'antotoxication touche le système nerveux central et se traduit par de l'agitation, des tremblements ou de la somnolence et est dose dépendante. Ces molécules sont à proscrire chez l'animal épileptique (Brown, 1996). Lors d'injection rapide de norfloxacin à dose élevée par voie veineuse (Martinez *et al.*, 2006) chez le chien, des convulsions ont été observées.

V. Hypersensibilités

Les réactions d'hypersensibilité lors de la prise d'antibiotiques chez l'Homme sont beaucoup plus fréquentes que chez le chien. Elles se traduisent par des éruptions cutanées (hypersensibilités de type I ou III), voire un choc anaphylactique. Chez l'homme, des dermites de contact (hypersensibilité de type IV) générées par la bacitracine ont été rapportées. Les réactions d'hypersensibilité sont induites principalement par les pénicillines et secondairement par les sulfamides. Les β -lactamines ont des réactions antigéniques croisées et la réaction d'hypersensibilité peut se développer lors d'un deuxième contact avec une molécule différente de celle ayant sensibilisé l'organisme. Ceci est aussi valable pour les sulfamides et les tétracyclines. Des réactions de photosensibilisation sont notées chez l'homme avec les fluoroquinolones, les tétracyclines et les sulfamides et sont envisageables chez les chiens nus.

VI. Toxicité digestive

L'administration *per os* d'antibiotiques entraîne souvent des troubles gastro-intestinaux par irritation (tétracyclines par exemple) ou par modification de la flore (chloramphénicol par exemple). De la diarrhée (transitoire), parfois des vomissements et de l'anorexie, sont décrits lors d'administration de :

- β-lactamines (amoxicilline, céfalexine et céfotaxime). L'oxacilline peut provoquer des vomissements lors d'une utilisation au long cours ;
- fluoroquinolones (fluméquine, enrofloxacin, ciprofloxacine, marbofloxacine) ;
- triméthoprime surtout si le traitement est prolongé ;
- tétracyclines ;
- métronidazole ;
- érythromycine, une toxicité fréquemment constatée par Kunkle *et al.* (1995) ;
- chloramphénicol.

VII. Intolérance locale

Les réactions d'intolérance locale sont fréquentes lors d'administration par voie injectable de solution de pH bas (sels d'acides forts et de bases faibles pour les aminosides ou les macrolides) ou de pH élevé (sels de bases fortes et d'acides faibles pour les sulfamides). La voie IM est à proscrire de même que la voie SC, une nécrose cutanée pouvant se développer au point d'injection. S'il est nécessaire de recourir à une voie injectable, il faut soit changer de lieu d'injection SC tous les jours (pour la gentamicine par exemple), soit recourir à la voie IV, stricte en raison du risque de phlébite.

Des irritations ont été observées lors d'injection IM ou SC de fluoroquinolones (fluméquine, enrofloxacin), mais restent rares ; l'injection par voie IV doit être lente.

Il faut donc respecter scrupuleusement les voies d'administration préconisées par les fabricants.

VIII. Toxicité hématologique

Le chloramphénicol est responsable chez le chien d'hypoplasies médullaires en cours de traitement, réversibles à son arrêt. L'érythropoïèse est principalement touchée. La toxicité est dose dépendante et survient en cas de surdosage, d'insuffisance hépatique ou rénale. Elle

est due à l'inhibition des synthèses protéiques mitochondriales par un métabolite synthétisé dans le foie (Keck, 1981).

Les sulfamides peuvent également provoquer une aplasie médullaire en cas de traitement prolongé, réversible à l'arrêt du traitement, causée par une carence en acide folique. La sulfaquinoxaline est à proscrire chez le chiot car un risque de thrombocytopénie existe. Le ceftiofur, utilisé à posologie élevée pendant longtemps, peut provoquer chez le chien une anémie et une thrombocytopénie (Giguère *et al.*, 2006).

IX. Effets mutagènes et cancérogènes

Le caractère mutagène de la furazolidone, du nitrofurane et des nitroimidazolés est établi. Le métronidazole n'a néanmoins pas d'effet tératogène ou foetotoxique. Les nitrofuranes sont cancérogènes dans certains modèles expérimentaux.

X. Effets toxiques des sulfamides (Trepanier, 1999 ; Trepanier *et al.*, 2003)

Lors de traitement prolongé par les sulfamides (durée > 2 semaines), divers accidents ont été décrits :

- hépatite
- hypothyroïdisme (Seeling *et al.*, 2008)
- kératoconjonctivite sèche
- toxicose idiosyncratique avec une dyscrasie sanguine, de la fièvre, une rétinite focale, une lymphadénopathie, une polyarthrite aseptique, une glomérulonéphrite, un rash cutané. Les races Doberman et Pinscher y sont prédisposées.

Si le traitement est long, la réalisation d'un test de Schirmer de manière régulière est conseillée lors de l'utilisation de sulfadiazine- triméthoprim et de sulfasalazine.

XI. Autres effets toxiques des antibiotiques

Une hépatotoxicité peut être observée lors :

- de traitement long par l'estolate d'érythromycine (risque d'hépatite avec cholestase si une atteinte hépatique est préexistante)
- de traitement par des tétracyclines qui ont un potentiel hépatotoxique pouvant s'exprimer chez le chien insuffisant rénal ou lors de surdosage dans l'espèce canine.

Une cardiotoxicité a été notée chez le chien lors de traitements avec des fluoroquinolones non utilisées en médecine vétérinaire (sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin) (Martinez *et al.*, 2006).

Les aminosides peuvent provoquer des bradycardies en inhibant la contraction du myocarde. Ils sont donc à proscrire lors d'insuffisances cardiorespiratoires.

Doxycycline (non accessible en voie injectable en France) et chlortétracycline entraînent des hypotensions lors d'injections IV trop rapides.

Une oculotoxicité est décrite chez l'homme avec certaines fluoroquinolones induisant une cataracte mais ne semble pas être connue chez l'animal.

XII. Adaptations thérapeutiques (MacKinnon et Davis, 2004 ; Petit, 1997 ; Giguère *et al.*, 2006)

Les modifications des paramètres pharmacocinétiques en fonction de l'état physiologique ou pathologique de l'animal malade conditionnent, pour les antibiotiques potentiellement toxiques, le choix de la molécule, sa posologie et son rythme d'administration. L'adaptation thérapeutique à chaque patient est fondamentale.

1) Cas de la chienne gravide

Tous les antibiotiques administrés à la chienne gravide traversent la barrière placentaire bien qu'à des degrés différents : la diffusion est favorisée par un caractère lipophile, un faible taux de fixation protéique et la prédominance de la forme non ionisée dans la circulation sanguine de la mère. Ainsi, une partie des antibiotiques administrés se retrouvent dans le sang fœtal à des concentrations inférieures à celles retrouvées dans le sang maternel (Tableau XVIII). Le risque maternel est élevé avec les tétracyclines à hautes doses.

Tableau XVIII : Passage des antibiotiques chez le fœtus, données humaines (Duval et Soussy, 1977).

Antibiotiques	% des taux maternels
Pénicilline G	25-30%
Streptomycine	50%
Chloramphénicol	30-80%
Tétracycline	50-75%
Erythromycine	10%
Lincomycine	10-60%

Le fœtus est très mal équipé pour métaboliser et éliminer les antibiotiques dont certains ont des effets tératogènes et/ou foetotoxiques, prouvés ou potentiels (Tableau XVII). La plupart est donc contre-indiquée au cours de la gestation.

Pratiquement, chez la chienne en gestation seule **l'amoxicilline (associée ou non à l'acide clavulanique)** et la **céfalexine** pourront être utilisées

L'ibafloxacin selon l'AMM est utilisable jusqu'à la troisième semaine de lactation. La sécurité d'emploi du CONVENIA® n'a pas été démontrée chez les chiennes gravides ou allaitantes. Les animaux traités ne doivent pas être mis à la reproduction dans les 12 semaines suivant la dernière administration (Monographie technique).

2) Cas de la chienne en lactation

Les macrolides, les tétracyclines, le métronidazole, le chloramphénicol, les quinolones et en particulier les fluoroquinolones passant dans le lait, ils seront écartés lors de l'allaitement des jeunes en raison d'effets secondaires et toxiques observés chez le chiot. Les macrolides s'y concentrent parfois et peuvent être responsables de diarrhée chez le chiot.

3) Néonatalogie et chiots (Dumon, 2005 ; Fontbonne *et al.*, 2007)

Pendant les trois premières semaines de vie et jusqu'au sevrage, l'antibiothérapie des nouveau-nés doit prendre en compte des différences importantes par rapport à l'adulte.

Les posologies préconisées chez l'adulte doivent être adaptées du fait de deux effets :

- **La rétention du produit qui augmente son activité et sa toxicité**
- **La dilution excessive dans le milieu extracellulaire qui réduit son efficacité**

Les antibiotiques interdits chez le nouveau-né sont les aminoglycosides, les tétracyclines, le chloramphénicol, le métronidazole, les nitrofurantoïnes, les antibiotiques polypeptidiques et les quinolones (Giguère *et al.*, 2006). Les sulfamides potentialisés ou non sont aussi à déconseiller.

Il faut recourir à des molécules :

- **avec une large marge de sécurité**
- **bactéricides, les infections néonatales étant graves.**

Tableau XIX : Molécules utilisables chez le nouveau né de moins de 3 semaines (Dumon, 2005).

Molécules	Posologies
• -lactamines : pénicillines (<u>innocuité= première intention</u>) Co-amoxiclav	15 mg/kg une fois par jour en une prise (injectable)
C1G Céfalexine	20 mg/kg/12h PO, SC, IV

Parmi les molécules préconisées par Dumon (2005), l'emploi en première intention de l'association amoxicilline-acide clavulanique par voie injectable est à privilégier. La céfalexine peut aussi être utilisée. Pour l'association amoxicilline- acide clavulanique, il faut augmenter les posologies à cause de l'augmentation des volumes de distribution (Tableau XIX).

Les antibiotiques utilisables chez le chiot de plus de 3 semaines sont rapportés dans le tableau XX (Fontbonne *et al.*, 2007). La céfovécine n'est utilisable que chez le chiot de plus de 8 semaines.

Tableau XX : Antibiotiques utilisables chez le chiot de plus de 3 semaines (Fontbonne *et al.*, 2007).

Molécules	Posologies et voies d'administration
Pénicilline G	20000-40000 UI/kg/12h IV
Amoxicilline	22 -50 mg/kg/12h PO, IV
Co-amoxiclav	12,5-25 mg/kg/12h PO, IV
Ampicilline	10-20 mg/kg/8h PO, IV
Céfalexine	20 mg/kg/12h PO, SC, IV
Céfazoline	10-20 mg/kg/8h IM, IV
Clindamycine	5-10 mg/kg/12h PO
Erythromycine	10 mg/kg/8h PO
Gentamicine	2 mg/kg/8h IM, SC
Métronidazole	7,5 à 10 mg/kg/8h PO
Cotrimoxazole	15 mg/kg/12h PO

4) Cas de l'insuffisant rénal et de l'animal âgé

Lors d'insuffisance rénale, les antibiotiques qui sont éliminés principalement par voie rénale (Tableau XIV) voient leur demi-vie s'allonger proportionnellement au degré d'insuffisance rénale.

Des effets toxiques peuvent alors être redoutés. C'est le cas notamment pour les aminosides et la polymyxine E qui, de plus sont néphrotoxiques (Tableau XVII). L'emploi de la colistine, qui a des indications très limitées chez le chien, est alors à proscrire. Celui des aminosides est déconseillé. Si le thérapeute veut y recourir, la posologie doit être

rigoureusement adaptée : il faut soit diminuer les doses, soit augmenter l'intervalle d'administration en fonction de la clairance de la créatinine (Petit, 1997).

Intervalle chez l'insuffisant rénal = Intervalle normal x Clairance normale créatinine / Clairance créatinine du patient

Dose chez l'insuffisant rénal = dose normale x Clairance créatinine du patient / Clairance créatinine normale
Clairance de la créatinine chez le chien = 2,6 +/- 0,5 mL/min/kg

Les aminosides ayant une activité bactéricide concentration dépendante, pour préserver l'efficacité du traitement, il faut choisir d'augmenter l'intervalle d'administration, les doses étant identiques à celles utilisées chez l'animal sans insuffisance rénale. Ceci réduira de plus leur toxicité.

L'accumulation des autres antibiotiques à élimination principalement rénale risque peu d'entraîner des accidents toxiques. La conduite à tenir est résumée dans le tableau XXI ; elle est choisie notamment en fonction du caractère concentration dépendant ou pas de l'activité bactérienne. Par exemple pour les pénicillines, il est préférable de réduire de moitié la posologie plutôt que de doubler les intervalles d'administration. Pour l'enrofloxacin ou la marbofloxacin (mais pas la difloxacin à élimination biliaire), il faut au contraire plutôt modifier les intervalles d'administration ; néanmoins, selon Lefebvre *et al.* (1998), il n'y a pas de nécessité d'adaptation posologique pour ces molécules.

Lors d'insuffisance rénale, il faudra de plus ne pas associer plusieurs molécules néphrotoxiques ou un antibiotique néphrotoxique et un diurétique (furosémide).

5) Cas de l'insuffisant hépatique

L'adaptation thérapeutique est beaucoup moins importante que chez l'insuffisant rénal. Lors d'insuffisance hépatocellulaire, les antibiotiques métabolisés dans le foie et /ou à élimination biliaire (Tableau XIV) peuvent avoir leur concentration sérique augmenter. Les risques toxiques sont donc augmentés. Les posologies des tétracyclines, des macrolides et lincosamides, du métronidazole, du cotrimoxazole (et du chloramphénicol) peuvent donc être réduites chez l'insuffisant hépatique mais ces molécules ne sont pas contre-indiquées.

Tableau XXII : Posologies adaptées de certains antibiotiques en cas d'insuffisance hépatique (Greene, 2006)

Antibiotiques	Posologies diminuées
Métronidazole	7.5 mg/kg/12h PO
Clindamycine	5 mg/kg/12h PO
Chloramphénicol	12-25 mg/kg/8h PO
Cotrimoxazole	15 mg/kg/12-24h PO, IV

Tableau XXI : Conduite à tenir lors d'insuffisance rénale (Giguère *et al.*, 2006).

Antibiotiques	Paramètres à ajuster
Colistine	Contre-indiquée
Aminosides (gentamicine) → IR sévère	Augmenter les intervalles → Contre-indiqués
Nitrofurantoïne	Contre-indiquée
Aminopénicillines Pénicilline G Céfalexine → IR sévère	Inchangées → Diminuer les doses par 2
Acide nalidixique Enrofloxacin Marbofloxacin	Contre-indiqué Augmenter l'intervalle d'administration ou inchangé
Tétracyclines sauf doxycycline	Contre-indiquées Inchangé
Sulfamide+ triméthoprime → IR sévère	Inchangé → Contre-indiqué
Lincomycine → IR sévère	Inchangé → x 3 les intervalles d'administration
Clindamycine Erythromycine Métronidazole Chloramphénicol	Inchangés

6) Cas de l'animal obèse

Idéalement, la posologie devrait être adaptée chez l'animal obèse à son poids corporel. Néanmoins, cela n'est pas fait en pratique chez le chien, parce que les marges thérapeutiques sont élevées pour la grande majorité des antibiotiques.

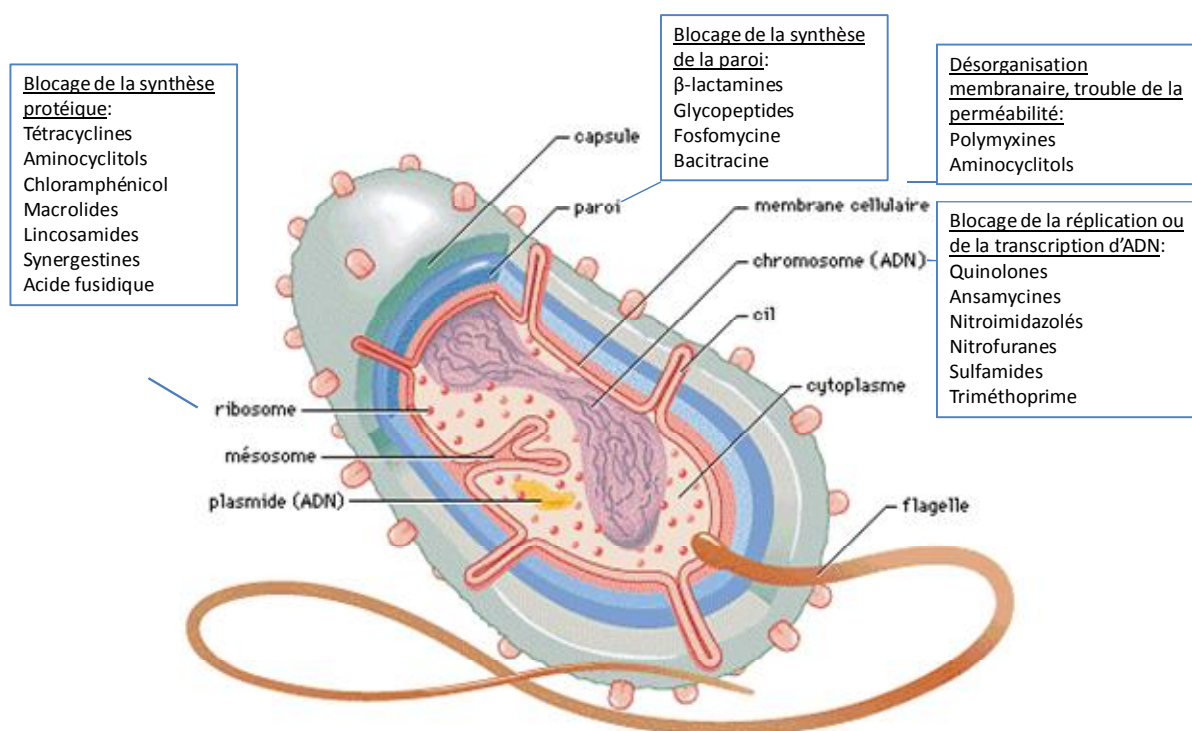
Partie 4

Activité antibactérienne des antibiotiques

I. Les mécanismes d'action des antibiotiques

Les différentes molécules d'une même famille partagent le même site d'action sur la paroi bactérienne (synthèse du peptidoglycane), sur les synthèses protéiques ou sur la réplication de l'ADN (Figure 11).

Figure 11 : Sites d'action des antibiotiques.



1) Les antibiotiques inhibant la synthèse du peptidoglycane

Le peptidoglycane est constitué de chaînes polysaccharidiques reliées entre elles par des peptides. Les chaînes polysaccharidiques sont formées par l'alternance d'acide N-acétylmuramique et de N-acétylglucosamine. Des chaînes tétrapeptidiques, avec une D-Ala terminale, sont fixées sur les résidus d'acide N-acétylmuramique. Des ponts interpeptidiques relient éventuellement les chaînes tétrapeptidiques.

La synthèse du peptidoglycane se fait en **trois étapes** (Figure 12) :

- Une étape cytoplasmique au cours de laquelle viennent se fixer sur l'UDP, un résidu d'acide muramique et un pentapeptide avec une D-Ala-D-Ala terminale.
- L'ensemble est transféré sur un transporteur lipidique membranaire. Il y a adjonction au cours de cette étape cytoplasmique de la N-acétylglucosamine et, éventuellement, du pont interpeptidique.
- La sous-unité nouvellement synthétisée se fixe sur le peptidoglycane en élongation au cours de l'étape pariétale. Cela nécessite des enzymes appelées PLP (Protéines de Liaison de la Pénicilline), qui ont une activité de transglycosidase, de transpeptidase (réticulation du peptidoglycane) et / ou de carboxypeptidase (hydrolyse de la D-Ala-D-Ala qui fournit de l'énergie).

a. Les β -lactamines

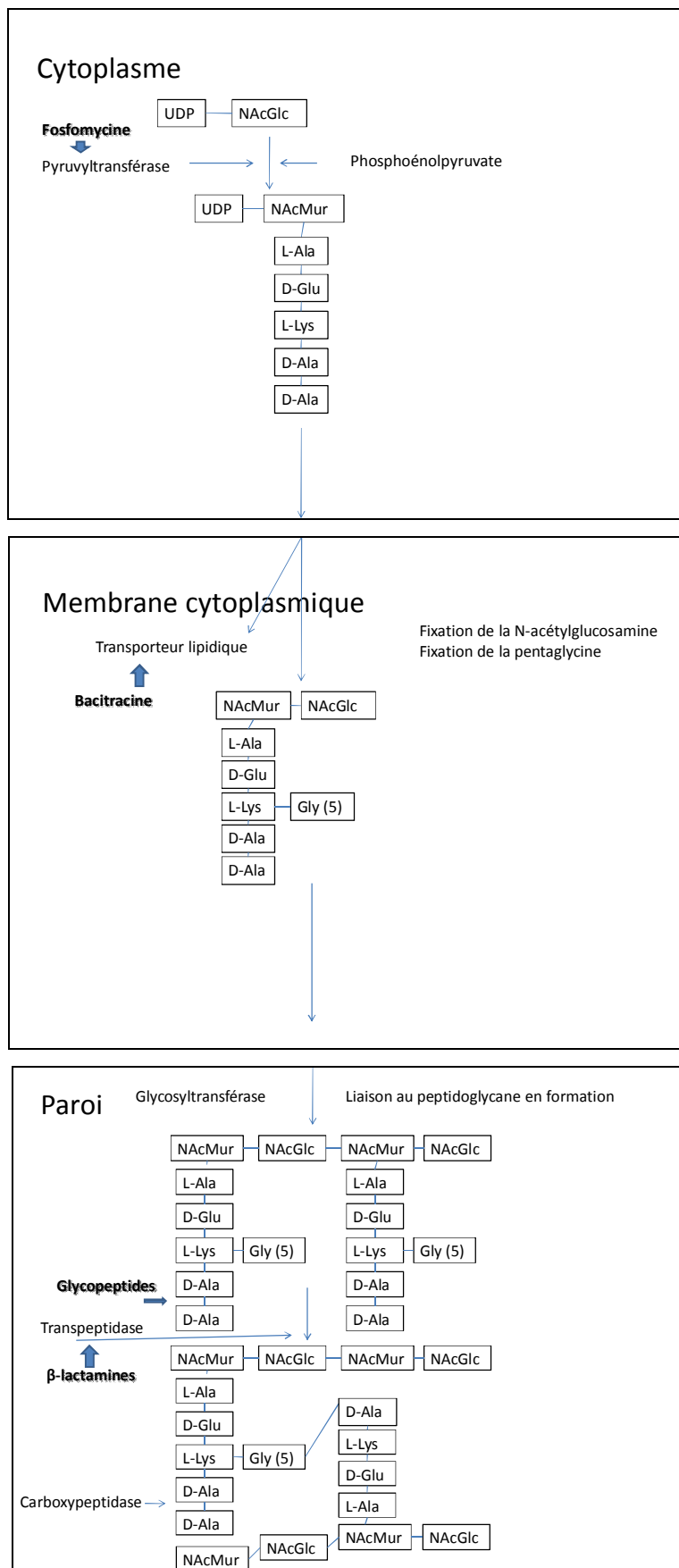
Leur cible est à l'extérieur de la membrane cytoplasmique dans l'espace périplasmique. Chez les bactéries à Gram négatif, elles l'atteignent par diffusion passive à travers les porines. Ceci explique la **résistance naturelle des bactéries à Gram négatif aux pénicillines hydrophobes**.

Les β -lactamines ont une analogie structurale avec la D-Ala-D-Ala et se fixent sur le site actif des PLP à activité transpeptidasique. Il y a formation d'un complexe covalent à durée de vie très variable, inhibition de la synthèse du peptidoglycane et arrêt de la croissance bactérienne. L'activation des autolysines aboutit à la destruction du peptidoglycane et à la lyse bactérienne. **L'effet bactéricide** nécessite donc des synthèses protéiques et n'est observé **que sur des cellules en croissance**.

b. La bacitracine

La bacitracine inhibe la synthèse du peptidoglycane en se complexant avec le transporteur membranaire, l'undécaprénylpyrophosphate (UDP) et en inhibant sa phosphorylation.

Figure 12 : Synthèse du peptidoglycane de *Staphylococcus aureus* et site d'action des antibiotiques inhibant sa synthèse (Jehl *et al.*, 2003 modifié).



c. La fosfomycine et les glycopeptides

La fosfomycine et les glycopeptides inhibent aussi la synthèse du peptidoglycane, respectivement à l'étape cytoplasmique et à l'étape pariétale (Figure 12).

2) Les antibiotiques inhibant les synthèses protéiques

a. Les aminocyclitols

Chez les bactéries à Gram négatif, les aminocyclitols traversent la membrane externe de la paroi par l'intermédiaire des porines. Ces molécules cationiques peuvent également déplacer les ions calcium et magnésium qui interagissent avec le lipopolysaccharide (LPS) et atteindre l'espace périplasmique par une voie lipophile. L'entrée dans cytoplasme bactérien se fait en plusieurs étapes par un processus actif requérant de l'énergie. La source d'énergie au cours de la première étape est la force proto-motrice. Cette étape est lente et réversible et dépend de la concentration en antibiotique à la périphérie de la membrane cytoplasmique. Sa dépendance du gradient de concentration en H^+ explique la **diminution d'activité des aminosides à des pH acides** ou en présence de sels. La deuxième étape, rapide et irréversible, dépendrait de l'hydrolyse de l'ATP. Dès que les aminosides se fixent sur leur cible, il y a accumulation rapide dans la cellule bactérienne. Cette étape est sous la dépendance de transporteurs qui sont des enzymes des chaînes respiratoires aérobies. **Les bactéries anaérobies strictes, qui en sont dépourvues, sont naturellement résistantes aux aminosides et les bactéries aéro-anaérobies facultatives ont une sensibilité moindre en anaérobiose.**

La cible des aminosides est l'ARN 16S des sous-unités 30S des ribosomes. Leur fixation entraîne une inhibition des synthèses protéiques (par inhibition de la traduction aux trois phases d'initiation, d'élongation et de terminaison) et aboutit à un arrêt de la croissance cellulaire. Des erreurs de traduction surviennent. Les protéines anormales obtenues perturbent le fonctionnement de la membrane cytoplasmique en s'y incorporant. D'autres effets antibactériens ont été décrits : une interférence avec les systèmes de transports membranaires des électrons, une inhibition de la réplication de l'ADN, la dégradation d'ARN, ce qui pourrait expliquer l'effet bactéricide.

b. Les cyclines

Les tétracyclines traversent la paroi bactérienne par diffusion passive, par l'intermédiaire de porines chez les bactéries à Gram négatif après chélation des ions magnésium. Elles franchissent la membrane cytoplasmique de manière active. Elles se chélatent au Mg^{2+} dans le cytoplasme et s'y accumulent.

Les tétracyclines se fixent au niveau de la sous-unité 30S des ribosomes (protéine S7 et ARN 16S) et inhibent les synthèses protéiques au stade de la phase d'élongation. Leur fixation étant réversible, elles ont une action **uniquement bactériostatique**.

c. Les macrolides et lincosamides

Malgré des différences de structure, les cibles des macrolides, des lincosamides et des composants B des synergistines sont identiques ou très proches. Ces antibiotiques se fixent sur l'ARN 23S de la sous-unité 50S des ribosomes. Ils inhibent les synthèses protéiques à la phase d'élongation, induisent le détachement prématuré des chaînes peptidiques. La fixation du composant B des synergistines sur les ribosomes augmente l'affinité du composant A. L'association est donc synergique. De plus, elle est **bactéricide** alors que les macrolides et lincosamides sont **bactériostatiques**.

d. Les phénicolés

Les phénicolés se fixent au niveau du site A de la sous-unité 50S des ribosomes (ARN 23S et protéines L16, L2, L27) et inhibent les synthèses protéiques au stade de la phase d'élongation tout comme les macrolides.

e. L'acide fusidique

L'acide fusidique inhibe les synthèses protéiques en se fixant sur le facteur d'élongation EF-G.

3) Les antibiotiques inhibant la synthèse des acides nucléiques

a. Les quinolones

Le franchissement de la membrane externe des bactéries à Gram négatif se fait par deux mécanismes. Les quinolones hydrophiles empruntent la voie des porines. Les quinolones hydrophobes (acide nalidixique, fluméquine) déplacent les ions Mg^{2+} qui interagissent avec les chaînes O du LPS, puis traversent la double couche lipidique. Ceci expliquerait la diminution d'activité antibactérienne de ces molécules en présence de fortes concentrations en cations divalents.

La cible des quinolones sont les ADN polymérases de type II qui assurent le surenroulement négatif de l'ADN lors de la réplication : l'ADN gyrase, un tétramère formé de deux sous-unités A (codées par *gyrA*) et de deux sous-unités B (codées par *gyrB*) et la

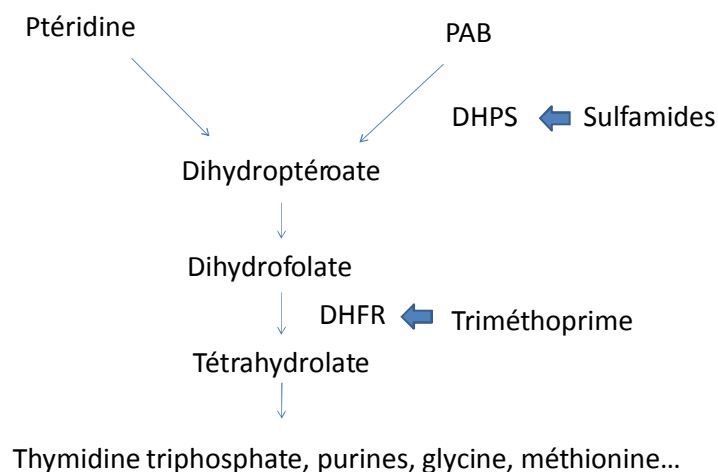
topoisomérase IV comprenant deux sous unités ParC et deux sous-unités ParE respectivement équivalentes aux sous-unités A et B de l'ADN gyrase.

Chez les bactéries à Gram négatif, la principale cible des quinolones est la sous-unité A de l'ADN gyrase et, chez les bactéries à Gram positif, la sous-unité ParC de la topoisomérase IV. La topoisomérase IV et GyrB sont des cibles secondaires chez les bactéries à Gram négatif, ParE et GyrA chez les bactéries à Gram positif. Le complexe ADN-topoisomérase-quinolone est stable : il y a arrêt de la réplication, de la transcription, et de la croissance bactérienne. Le mécanisme de la mort bactérienne qui lui fait suite est mal compris mais il est établi qu'il nécessite des synthèses protéiques.

b. Les sulfamides et 2-4 diaminopyrimidines

Les sulfamides et les 2-4 diaminopyrimidines **bloquent deux étapes différentes de la synthèse des acides foliques**, que les bactéries, sauf exceptions, sont incapables d'incorporer (Figure 13). Ils interfèrent de façon compétitive, par analogie structurale, respectivement avec les substrats de la dihydroptéroate synthétase et de la dihydrofolate réductase : l'acide para-aminobenzoïque (PAB) et l'acide dihydrofolique. L'acide folinique est un cofacteur dans la synthèse de la thymidine triphosphate, des purines, de la glycine, de la méthionine, etc. Les sulfamides et le triméthoprime inhibent donc la synthèse des acides nucléiques et des protéines. Leur action séquentielle à deux étapes de la même voie métabolique explique que leur association soit synergique.

Figure 13: Synthèse des acides foliques chez les bactéries.



c. 5-nitroimidazolés

Les nitroimidazolés ne sont actifs que sous forme réduite (réduction du groupement NO_2). Cette réduction n'est permise qu'en présence dans l'environnement intracellulaire d'un système redox de potentiel inférieur. C'est le cas chez les bactéries anaérobies strictes. L'effet antibactérien n'est observé qu'en anaérobiose stricte : en présence d'oxygène, la réaction de réduction est réversible et il n'y a pas d'accumulation de l'antibiotique. L'activité antibactérienne découle de la formation de composés intermédiaires réduits instables, responsables de dommages oxydatifs de l'ADN aboutissant à des cassures.

d. Les nitrofuranes

Les nitrofuranes ne sont aussi actifs qu'après réduction du groupement NO_2 par des nitroréductases, présentes chez toutes les eubactéries en aérobie comme en anaérobiose. Leur activité est due à la fixation de composés intermédiaires réduits sur l'ADN, ce qui provoque des cassures sur un brin et inhibe ultérieurement la réplication et la transcription.

e. Les ansamycines

Les ansamycines se fixent sur la sous-unité β de l'ARN-polymérase ADN-dépendante des procaryotes et bloquent l'initiation de la transcription des ARNm. Secondairement, elles inhibent les synthèses protéiques puis la réplication de l'ADN.

4) Les antibiotiques à site d'action membranaire

Les polymyxines, des polycations, se fixent sur le LPS en déplaçant les ions calcium et magnésium qui assurent, avec des protéines, la cohésion et l'intégrité de la membrane externe des bactéries à Gram négatif. La partie hydrophobe de la molécule interagit avec le lipide A du LPS. Leur insertion dans la membrane externe provoque sa déstabilisation et permet leur fixation sur les phospholipides de la membrane cytoplasmique. Il y a arrêt de la respiration et augmentation de la perméabilité membranaire avec fuite des constituants cellulaires. Ce mécanisme d'action explique leur spectre limité aux bactéries à Gram négatif, leur effet bactéricide et leur toxicité élevée.

II. Effets des antibiotiques sur les populations bactériennes *in vitro*

In vitro, quatre effets des antibiotiques sur les populations bactériennes sont observables :

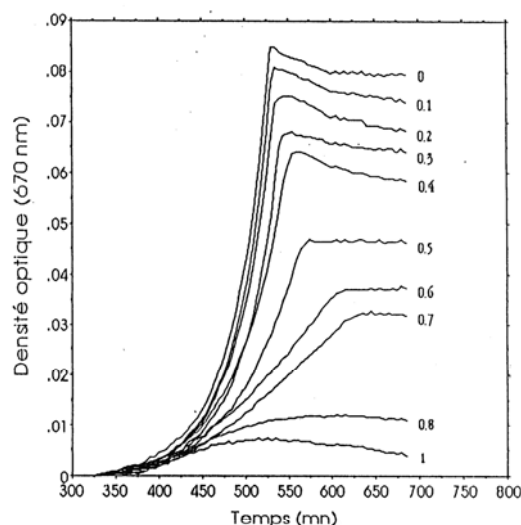
- Une bactériostase, qui correspond à un ralentissement de la croissance bactérienne ;
- Une bactéricidie ou mort bactérienne, avec ou sans lyse de la cellule ;
- Des effets à des concentrations sub-inhibitrices ;
- Un effet post-antibiotique éventuel.

L'effet des antibiotiques sur les populations bactériennes dépend de leur **concentration** et du **temps de contact**.

1) L'effet bactériostatique

Tous les antibiotiques ont un effet bactériostatique. Le nombre de bactéries obtenues en présence de l'antibiotique (à une concentration définie) est inférieur à celui d'un témoin sans antibiotique tout en restant égal ou supérieur à celui de l'inoculum (Figure 14).

Figure 14 : Croissance d'une souche d'*Escherichia coli* en présence de différentes concentrations d'un antibiotique bactériostatique (Flandrois, 1997).



2) L'effet bactéricide

Seuls certains antibiotiques sont bactéricides. Le nombre de bactéries obtenues en présence d'une concentration de l'antibiotique supérieure à une concentration seuil est inférieur à celui de l'inoculum.

Figure 15 : Activité bactéricide concentration dépendante de l'orbifloxacin sur *Staphylococcus aureus*
(Ganière *et al.*, 2004)

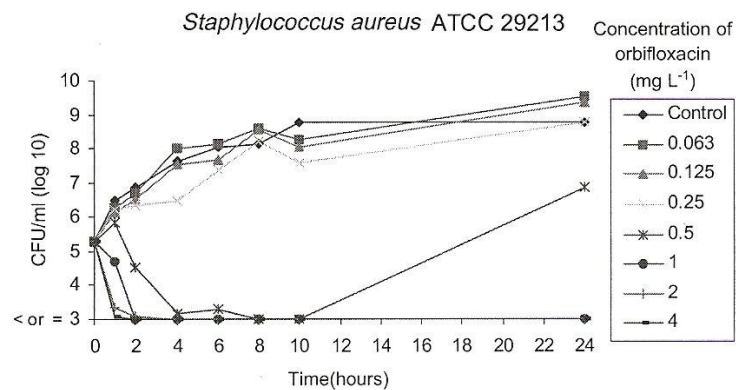
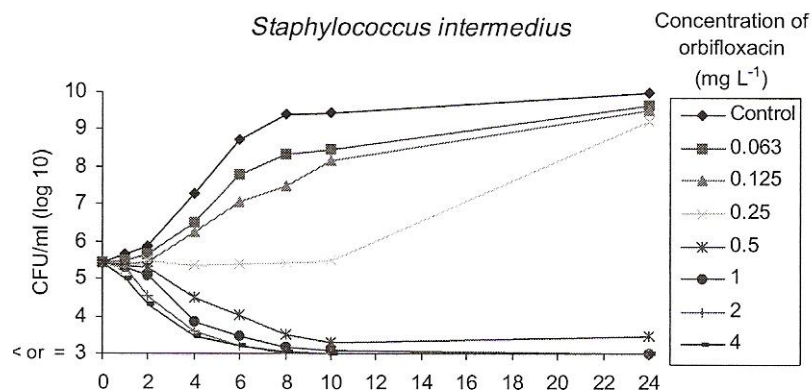


Figure 16 : Activité bactéricide temps dépendante de l'orbifloxacin sur *Staphylococcus intermedius*
(Ganière *et al.*, 2004)



Deux types de cinétique de bactéricidie sont décrits.

Les antibiotiques « concentration dépendants » sont ceux pour lesquels, au-delà d'une concentration seuil, la mortalité bactérienne est proportionnelle à la concentration d'antibiotique (Figure 15).

Par opposition, les antibiotiques non « concentration dépendants » sont qualifiés de « temps dépendants »¹ : la vitesse de mortalité bactérienne est maximale dès que la concentration seuil d'antibiotique est atteinte (Figure 16).

¹ Ce terme est inapproprié car l'action d'un antibiotique dépend, quelle que soit la molécule, du temps de contact.

3) Effets à des concentrations subinhibitrices

Ils correspondent à des effets observés à des concentrations légèrement inférieures aux concentrations bactériostatiques, notamment à des changements morphologiques (augmentation de la taille, formes sphériques chez les bacilles) ou structuraux (filamentation) et à des perturbations de l'expression de facteurs de virulence (toxines, adhésines) (Desnottes *et al.*, 1990). Ils concernent essentiellement les quinolones et les β -lactamines. Ces concentrations peuvent aussi favoriser la phagocytose en augmentant l'opsonisation, ou en diminuant la survie intracellulaire des micro-organismes.

Les implications pratiques en thérapeutique n'ont pas été déterminées.

4) L'effet post-antibiotique (Jehl *et al.*, 2003 ; Flandrois, 1997)

Il s'agit de la persistance d'une inhibition de la croissance bactérienne après disparition complète de l'antibiotique. Il est mesuré *in vitro* en déterminant le temps nécessaire à la recroissance bactérienne ($1 \log_{10}$) après le retrait de l'antibiotique. Il est décrit pour les macrolides, les aminosides et les fluoroquinolones récentes. Sa durée est directement proportionnelle aux concentrations d'antibiotiques et au temps d'exposition. Il a été mis en évidence dans des modèles d'infections expérimentales *in vivo* qu'il est dépendant des leucocytes qui l'augmentent. Ceci pourrait avoir des conséquences sur les schémas posologiques chez les individus neutropéniques.

III. Evaluation de l'activité antibactérienne d'un antibiotique *in vitro*

1) Mesure de l'effet bactériostatique

L'effet bactériostatique d'un antibiotique sur une souche bactérienne est mesuré par la détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI).

La CMI est la plus faible concentration d'un antibiotique capable d'inhiber toute croissance visible à l'œil nu de la souche bactérienne à étudier.

La mesure de la CMI évalue uniquement un effet bactériostatique. C'est une grandeur phénoménologique qui dépend des conditions de mesure (milieu, inoculum, mode d'incubation) (*cf.* variations de la CMI). Pour que les résultats soient comparables entre laboratoires, il y a donc nécessité de standardiser les techniques. Ceci est fait par différents comités nationaux : en France, le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) (Tableau XXIII), le Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) aux USA, Le contrôle de qualité permet de vérifier que la technique standard est

correctement appliquée. Il est assuré en mesurant le même jour dans les mêmes conditions la CMI pour des souches de référence. Les valeurs obtenues doivent être comprises dans l'intervalle spécifié par l'institution dont on applique la méthode.

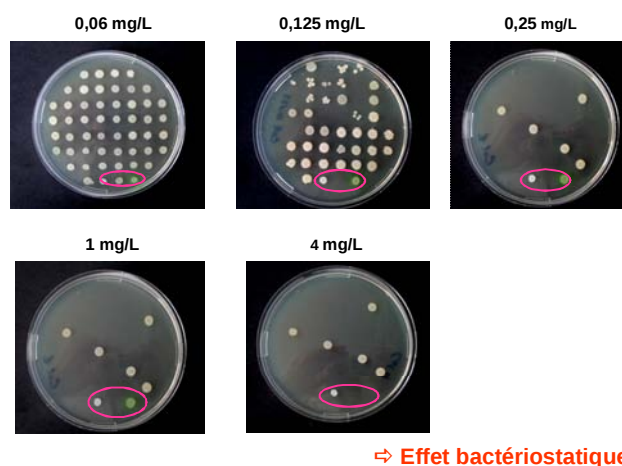
Tableau XXIII : Technique de mesure des CMI par dilution en milieu gélifié selon le CA-SFM (2009).

Inoculum	Taille 10^4 UFC Taux de croissance sub-optimal
Milieu de culture	Gélose de Mueller-Hinton Cations divalents : $\text{Ca}^{2+} = 2.5 \text{ mEq /L}$ $\text{Mg}^{2+} = 2 \text{ mEq/L}$ $\text{pH} = 7.3 \pm 0.1$ Thymidine 0.03 mg/L
Incubation	35°C - 37°C 18 h Air
Contrôle de qualité	<i>Escherichia coli</i> ATCC25922 <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC25923 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC27853

Dans la technique de référence par dilution en milieu solide, l'antibiotique est dilué en gélose suivant une progression géométrique de raison 2. Chaque boîte de Petri contenant une concentration donnée de l'antibiotique est ensuiteensemencée puis mise à incuber. La lecture est faite, après incubation.

On note s'il y a une croissance visible à l'œil nu ou pas.

Figure 17 : Détermination de la CMI par la technique de référence en milieu gélifié.



La sensibilité des bactéries aux antibiotiques est évaluée dans des conditions *in vitro* qui permettent une croissance des espèces bactériennes à tester à des vitesses suboptimales, et non pas dans les conditions auxquelles elles sont confrontées *in vivo*. Les techniques standards de mesure des CMI préconisées par les différents comités nationaux permettent une bonne croissance des bactéries nutritionnellement non exigeantes, à métabolisme aérobie, mésophiles et à croissance rapide, à savoir plus particulièrement les *Enterobacteriaceae*, les

bactéries des genres *Staphylococcus*, *Enterococcus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Pour toutes les bactéries de physiologie différente, il est nécessaire de redéfinir les conditions standards de l'antibiogramme et les modalités du contrôle de qualité. Ce travail a été fait par la CLSI et le CA-SFM pour les bactéries anaérobies, les streptocoques, etc. Aucune méthode de référence n'est préconisée pour l'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques de certaines espèces.

La CMI peut aussi être mesurée par une technique de dilution en milieu liquide, de principe identique à celui de la technique de référence, mis à part qu'on travaille en bouillon et non en gélose. Les deux techniques de dilution peuvent donner des résultats différents. La technique de microdilution en milieu liquide, dans les cupules de plaques de microtitration, permet une approche de la mesure des CMI en mimant les tests conventionnels.

2) Facteurs de variations de la CMI

Les valeurs des CMI dépendent de nombreux facteurs. Ces mêmes facteurs modifient l'activité antibactérienne *in vivo* et sont à prendre en compte dans le choix d'un antibiotique en fonction du site infectieux (Tableau XXIV).

➤ Le milieu de culture

De fortes **concentrations en cations divalents** (Ca^{2+} et Mg^{2+}) diminuent l'activité :

- Des tétracyclines (un peu moins marqué pour la doxycycline) en limitant leur passage à travers la membrane cytoplasmique ;
- De l'ensemble des aminoglycosides (n'importe quel sel) et des quinolones hydrophobes en diminuant la traversée de la membrane externe ;
- Des polymyxines en interagissant avec leur fixation sur le LPS.

Il est donc contre-indiqué d'utiliser de la tétracycline ou de l'oxytétracycline pour le traitement d'infections osseuses ; en raison de leur caractéristiques de distribution et d'une très bonne activité intrinsèque, les fluoroquinolones ne sont par contre pas déconseillées.

Un **pH** acide diminue l'activité des bases faibles lipophiles, les macrolides et lincosamides, et des aminoglycosides (*cf.* mécanisme d'action) en limitant leur passage à travers la membrane cytoplasmique. Ceci pourrait être à prendre en compte quand il y a une importante réaction inflammatoire au site infectieux. Au contraire, un pH acide améliore l'activité des tétracyclines. Les variations de pH ne modifient pas l'activité des fluoroquinolones sur les bactéries à Gram positif ; pour les bactéries à Gram négatif, cela dépend de la molécule, une diminution du pH entraînant une augmentation des CMI de la ciprofloxacine et une diminution de celles de l'acide nalidixique, de l'acide oxolinique ou de la fluméquine.

La présence de **thymidine** dans le milieu, et dans une moindre mesure de **thymine**, court circuitent l'activité des sulfamides et du triméthoprim (cf. mécanismes d'action) et les rend inefficaces. C'est pourquoi un antibiogramme évaluant la sensibilité ou la résistance à ces molécules doit toujours être fait avec un milieu pauvre en thymidine dont la teneur doit être vérifiée. De plus, les sulfamides et les diaminopyrimidines ne doivent pas être utilisés pour le traitement d'infections où le pus est abondant.

L'activité de l'acide fusidique est fortement diminuée en **présence de sang ou de sérum**.

➤ Les paramètres d'incubation

Température, durée d'incubation, composition de l'atmosphère (anaérobiose, P_pCO_2) influencent également l'activité de certains antibiotiques. L'activité des aminosides sur des bactéries aéro-anaérobies facultatives est diminuée en anaérobiose, l'entrée dans la cellule bactérienne étant ralentie (cf. mécanismes d'action). Par contre, les 5-nitroimidazolés ne sont efficaces qu'en anaérobiose.

➤ L'innoculum

Contrairement à ce qui semble logique, la CMI de la plupart des antibiotiques ne varie pas en fonction de la **taille de l'innoculum** sauf pour des β -lactamines et certaines souches. Cela ne remet en aucun cas en cause le fait qu'il faut traiter le plus vite possible avant que les populations bactériennes ne soient trop importantes.

Enfin, l'activité antibactérienne peut dépendre de l'état physiologique des cellules bactériennes (cf. résistance adaptative et biofilms).

Tableau XXIV : Facteurs de variation de la CMI des antibiotiques et conséquences sur leur activité *in vivo*.

Molécules	Facteur de variation	CMI	Conséquences sur l'activité <i>in vivo</i>
Tétracyclines	$\uparrow [Ca^{2+}]$, $\uparrow [Mg^{2+}]$ $\uparrow$ pH	$\uparrow$ $\uparrow$	$\uparrow$ si infections osseuses $\uparrow$ si réaction inflammatoire
Aminosides	$\uparrow [Ca^{2+}]$, $\uparrow [Mg^{2+}]$ $\uparrow$ pH	$\uparrow$ $\uparrow$	$\uparrow$ si infections osseuses $\uparrow$ si réaction inflammatoire
Macrolides, lincosamides	$\uparrow$ pH	$\uparrow$	$\uparrow$ si réaction inflammatoire
Quinolones hydrophiles Toutes	$\uparrow [Ca^{2+}]$, $\uparrow [Mg^{2+}]$ pH	$\uparrow$ = Gram+ $\uparrow$ =, $\uparrow$ Gram -	
Sulfamides, triméthoprim	$\uparrow$ [thymidine]	$\uparrow$	$\uparrow$ si pus
β -lactamines	$\uparrow$ taille population bactérienne	$\uparrow$	?

2) Mesure de l'effet bactéricide

Le clinicien peut souhaiter un effet bactéricide lors de :

- **Infection bactérienne grave et d'évolution rapide** (choc septique, infections par des bactéries anaérobies)
- **Chien immunodéprimé** (traitement cytotatique) ou **à risque** (diabétique)
- **Infections dans des sites immunodéprimés** (os, endocarde)

De plus, des cliniciens considèrent que lors de certaines infections d'évolution chronique, le recours à un antibiotique bactéricide est à privilégier.

Contrairement à l'effet bactériostatique, il n'y a **pas de technique standardisée permettant d'évaluer l'effet bactéricide d'une molécule** et, classiquement, seul l'effet bactériostatique est mesuré quand on réalise un antibiogramme.

Certains auteurs définissent la **Concentration Minimale Bactéricide (CMB)** comme la plus faible concentration d'antibiotique capable de réduire de 99,99% la population bactérienne initiale après 24 heures de contact, l'inoculum initial étant de 10^6 UFC/mL. Elle est déterminée en milieu liquide.

Il y a un effet bactéricide si la CMI est environ de même valeur que la CMB, et bactériostatique si la CMI est très inférieure à la CMB.

L'établissement des **cinétiques de bactéricidie** est actuellement préféré pour étudier la bactéricidie. Elles permettent de déterminer si l'effet est concentration dépendant ou pas (cf. Figures 15 et 16).

La CMI a une signification clinique, c'est-à-dire qu'il y a une bonne concordance entre les données biologiques et le résultat thérapeutique. **Il n'en va pas de même pour ce qui est de la CMB.** Les principaux antibiotiques sont donc classés selon leur **réputation** bactériostatique/ bactéricide (Tableau XXV).

La prescription devra se fier à la réputation bactéricide ou pas d'une molécule mais il faut savoir que pour des couples [souche bactérienne- molécule bactéricide], l'effet ne sera que bactériostatique même avec une molécule potentiellement bactéricide.

De plus, l'effet bactéricide est perdu :

- Pour les •-lactamines et les quinolones, lorsque les bactéries ne se multiplient pas car il nécessite des synthèses protéiques actives ;
- Chez les staphylocoques qui acquièrent certaines enzymes inactivatrices des aminosides : les CMI sont légèrement augmentées et seule l'activité bactériostatique est conservée [par exemple pour la nétilmicine chez une souche hébergeant APH(200)-AAC(60)] ;

- Lors de tolérance aux β -lactamines chez des souches de streptocoques ou d'entérocoques où, suite à des mutations, la CMI est inchangée mais la CMB très augmentée.

Tableau XXV : Réputation d'activité des principaux anti-infectieux en médecine vétérinaire.

Effet bactéricide CMB $\leq$ CMI N final $\ll$ N inoculum	Effet bactériostatique CMB $\gg$ CMI N final $\approx$ N inoculum $\approx$ N milieu sans antibiotique
sur les germes en croissance	Macrolides
β -lactamines	Lincosamides
<u>Quinolones</u> (Gram -)	Tétracyclines
Fosfomycine	Sulfamides
également sur les germes quiescents	Diaminopyrimidines
<u>Aminoglycosides</u>	Acide fusidique
5-nitroimidazolés	Phénicolés
Association sulfamide triméthoprim ?	Oxyquinoléines
Ansamycines	Spectinomycine
<u>Polypeptides</u>	
Synergistines	
Nitrofuranes	

En italique : effets concentrations dépendant

IV. Spectre d'activité des différentes familles antibiotiques

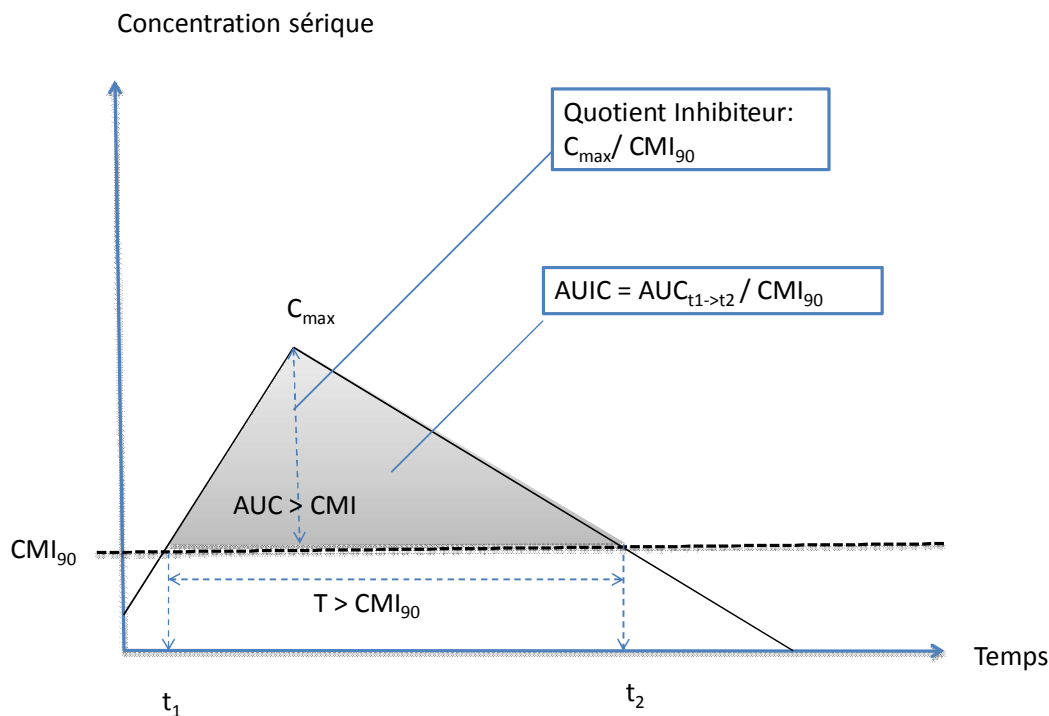
1) Paramètres PK/PD d'évaluation de l'efficacité clinique d'un antibiotique

L'efficacité clinique d'un antibiotique dépend de l'activité intrinsèque de l'antibiotique déterminée par la mesure de la CMI et de la pharmacocinétique de la molécule chez l'animal malade.

⇒ Seule la prise en considération concomitante de ces deux aspects, pharmacocinétique et pharmacodynamique, permet de prédire au mieux l'efficacité clinique des antibiotiques (modèles dits PK/PD).

Différents marqueurs PK/PD peuvent être utilisés : le quotient inhibiteur QI, l'aire sous la courbe inhibitrice AUIC (pour Area Under Inhibitory Curve), et la valeur de T, le Temps pendant lequel la concentration sérique est supérieure à la CMI₉₀ (valeur de la CMI pour 90% des souches) (Figure 18).

Figure 18 : Marqueurs PK/PD pour l'évaluation de l'efficacité clinique d'un antibiotique.



Pour des antibiotiques bactéricides concentrations-dépendants et qui présentent un effet post-antibiotique important et dépendant de la dose, les aminosides et les fluoroquinolones pour les bactéries à Gram négatif, le meilleur marqueur d'efficacité *in vivo* est le QI. Pour les antibiotiques non concentration-dépendants et à effet post-antibiotique limité, les β -lactamines, les macrolides, les lincosamides, les sulfamides, et le triméthoprim, le $T > CMI_{90}$ est le paramètre de choix pour prédire l'efficacité clinique. Théoriquement, l'AUC est utilisable pour tous les antibiotiques, mais reste, d'après Jehl *et al.* (2003), prédictif de l'efficacité bactério-clinique des composés pour lesquels il existe une composante plus ou moins forte, ou exclusive, de bactéricidie concentration dépendante. Les valeurs optimales proposées pour ces paramètres sont mentionnées dans le tableau XXVI (Barger *et al.*, 2003).

Les modèles PK/PD sont utilisés en médecine humaine, principalement pour optimiser les schémas thérapeutiques : posologies et rythmes d'administration (Toutain *et al.*, 2002). Ainsi, pour les aminosides, des concentrations élevées sont recherchées. Elles sont obtenues en faisant une injection journalière, au lieu de trois, de la même dose unique par jour. Leur néphrotoxicité est simultanément diminuée car les sites de fixation tissulaire sont saturables. Le schéma thérapeutique étant défini pour une préparation donnée et les données pharmacocinétiques connues, les paramètres PK/PD peuvent être utilisés pour établir la liste

des espèces bactériennes réputées sensibles. Pratiquement, les bactériologistes basent leur prédiction sur une valeur de 100-125 h pour l'AUC.

Tableau XXVI :

Synthèse des valeurs des marqueurs PK/PD prédictives d'une efficacité *in vivo* (Barger *et al.*, 2003).

QI (pas d'unité)	AUC* (heures)	T > CMI (%)**	Antibiotiques
8-12	125	50-60	Tous
10-12	25-30 ¹ 100-125 ²	40-50	Tous
>8	40 ³	40-70	Tous
>10	100-125 ⁴	40-70	Tous

¹ Infection peu grave ; ² Infection grave ; ³ germes à Gram + ; ⁴ germes à Gram - ; * AUC pour 24h ; ** % sur une période de 24 h.

2) Spectres naturels pour des bactéries responsables d'infections chez le chien

La résistance des bactéries aux antibiotiques est soit naturelle, soit acquise. La résistance naturelle désigne « une caractéristique propre, appartenant à l'ensemble des souches d'une espèce ou d'un genre, quelles qu'en soient les conditions d'isolement. Elle est toujours transmissible à la descendance, et rarement transmise horizontalement ». (Jehl *et al.*, 2003). La résistance acquise « ne concerne qu'une portion plus ou moins importante, variable dans le temps, de souches d'une espèce ou d'un genre et existe grâce à l'acquisition d'un ou plusieurs mécanismes de résistances qui détermine un phénotype bien précis de résistance, différent du phénotype sauvage ».

La résistance naturelle est due :

- Soit à une **absence de pénétration de l'antibiotique**. C'est le cas pour les aminosides et les bactéries anaérobies strictes ou pour des antibiotiques hydrophobes chez les bactéries à Gram négatif (pénicillines G et M, macrolides chez les entérobactéries).
- Soit à une **faible affinité pour la cible**, par exemple pour les quinolones anciennes et les coques à Gram positif ou les bactéries anaérobies.
- Soit à une **inactivation de l'antibiotique**. Des entérobactéries sont naturellement résistants aux aminopénicillines par synthèse d'une β -lactamase naturelle.

Les spectres naturels des principaux antibiotiques pour différentes espèces bactériennes sont rapportés dans les tableaux XXVII et XXVIII.

Tableau XXVII : Spectres naturels des antibiotiques vétérinaires vis-à-vis de coques à Gram positif (CA-SFM, 2009) ; S, sensible ; R, résistant ; MS, modérément sensible.

	Staphylocoques	Streptocoques	<i>Enterococcus faecalis/ faecium</i>
Pénicilline G	S	S	MS
Aminopénicillines	S	S	S
Céphalosporines	S sauf des C3G	S	R
Aminosides	S	R bas niveau	R bas niveau
Macrolides	S	S	S
Lincosamides	S sauf exceptions	S	R (<i>E. faecalis</i>)/S
Tétracyclines	S	S	S
Quinolones 1G, 2G	R	R	R
Quinolones 3G	S	MS	R
Sulfamides	S	S	R
Triméthoprim	S	S sauf <i>S. agalactiae</i>	S

Les staphylocoques et les streptocoques sont naturellement résistants aux quinolones anciennes et aux polymyxines. Ils sont réputés naturellement sensibles :

- Aux pénicillines, la pénicilline G et ses dérivés, les isoxazolylpénicillines, les aminopénicillines, etc.
- Aux macrolides, aux lincosamides (sauf *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus sciuri* et *Staphylococcus xylosus* résistants à bas niveau) et aux synergistes.
- Aux tétracyclines.
- Aux sulfamides et au triméthoprim (sauf *Streptococcus agalactiae*).

Les céphalosporines de première et deuxième générations et celles à large spectre sont réputées actives sur les staphylocoques et les streptocoques ; il n'y a pas de gain d'efficacité entre les différentes générations. L'activité des C3G dépend de la molécule car certaines ont un spectre très orienté vers les bactéries à Gram négatif ; la céfotaxime et le ceftiofur sont réputés actifs sur les coques à Gram positif (Tableau III).

L'enrofloxacin, la marbofloxacin et la difloxacin sont actives sur les staphylocoques. L'abafloxacin est indiquée dans le traitement des staphylococcies du chien mais les CMI pour les souches sauvages ont une valeur élevée (Tableau IVa) et il n'est pas exclu que son spectre se rapproche plus de celui de la fluméquine. Les streptocoques sont modérément sensibles aux fluoroquinolones récentes commercialisées en médecine vétérinaire et leur emploi dans le traitement des staphylococcies animales ne présente pas d'intérêt.

Les aminosides sont réputés naturellement actifs sur les staphylocoques. Les streptocoques y sont naturellement résistants à bas niveau ; l'association avec les β -lactamines favorise l'entrée de l'aminoside dans le cytoplasme bactérien, sa fixation sur sa cible et est synergique.

Enterococcus faecalis et *E. faecium* sont naturellement résistants à de nombreux antibiotiques. Ils sont réputés sensibles aux aminopénicillines (qui peuvent être associées à un aminoside), aux macrolides, aux tétracyclines et au cotrimoxazole.

Tableau XXVIII : Spectres naturels des antibiotiques vétérinaires vis-à-vis de bactéries à Gram négatif (CA-SFM, 2009) ; S, sensible ; R, résistant ; MS, modérément sensible.

	<i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella enterica</i> <i>Proteus mirabilis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Pénicilline G	R	R
Aminopénicillines	S	R
Céphalosporines	S	R C1G C2G S des C3G
Aminosides	S	S gentamicine, tobramycine
Tétracyclines	S sauf R pour <i>P. mirabilis</i>	R
Quinolones 1G, 2G	S	R
Quinolones 3G	S	MS
Triméthoprim	S	R
Sulfamides	S	S

Les *Enterobacteriaceae* sont naturellement résistantes aux pénicillines G et M, aux macrolides et aux lincosamides. Elles sont sensibles aux tétracyclines (sauf *Proteus mirabilis*), aux quinolones, aux aminosides, aux sulfamides et au triméthoprim.

La sensibilité naturelle aux β -lactamines dépend de l'espèce et plusieurs groupes sont distingués :

- *Salmonella enterica* et *Proteus mirabilis* sont sensibles aux aminopénicillines et aux céphalosporines
- *Escherichia coli* (et *Shigella* sp.) codent pour une céphalosporinase chromosomique de type AmpC. Elle est très faiblement exprimée et donc leur phénotype sauvage est le même que pour le groupe précédent.
- Les espèces du troisième groupe (*Klebsiella* spp., etc.) produisent constitutivement des pénicillinases sensibles aux inhibiteurs. Elles sont naturellement résistantes aux pénicillines A, mais sensibles au co-amoxiclav.
- Le groupe 4 comprend de nombreuses espèces (*Enterobacter cloacae*, *Serratia* spp., etc.) qui synthétisent des céphalosporinases chromosomiques inducibles de type

AmpC résistantes aux aminopénicillines, aux associations avec les inhibiteurs et aux C1G.

- *Yersinia enterocolitica* produit naturellement à la fois une pénicillinase et une céphalosporinase.

Pseudomonas aeruginosa est naturellement résistante :

- Aux aminopénicillines, aux C1G, aux C2G, à des C3G (céfovécine, ceftiofur, ceftriaxone, céfotaximeë).
- Aux tétracyclines.
- Aux phénicolés.
- Au triméthoprim.
- Aux quinolones anciennes.

L'activité des fluoroquinolones récentes dépend de la molécule. D'après des données PK/PD, la marbofloxacin aurait une activité supérieure à celle de l'enrofloxacin sur *P. aeruginosa* mais il faudrait augmenter les posologies pour atteindre les concentrations actives au site infectieux (cf. otites bactériennes) (Ihrke *et al.*, 1999 ; Frazier *et al.*, 2000). La difloxacin et l'abafloxacin n'incluraient pas le bacille pyocyanique dans leurs spectres.

P. aeruginosa est naturellement sensible aux polymyxines B et E et à quelques aminosides, dont la gentamicine et la tobramycine.

Le spectre de différents antibiotiques pour des bactéries anaérobies strictes est donné dans le tableau XXIX.

Toutes les bactéries anaérobies strictes sont naturellement résistantes aux aminocyclitols, au triméthoprim, aux quinolones anciennes (incluant la fluméquine), et aux fluoroquinolones vétérinaires récentes.

Les 5-nitroimidazolés ne sont actifs que sur les bactéries anaérobies strictes à l'exception des germes *Actinomyces* et *Propionibacterium* naturellement résistants. *Bacteroides* groupe *fragilis* synthétise une β -lactamase à spectre étendu et est résistant aux aminopénicillines et aux céphalosporines quelle que soit leur génération ; l'enzyme est sensible aux inhibiteurs.

Tableau XXIX : Spectres naturels des antibiotiques vétérinaires vis-à-vis de bactéries anaérobies strictes (CA-SFM, 2009) ; S, sensible ; R, résistant ; MS, modérément sensible.

	<i>Clostridium</i> spp.	<i>Bacteroides</i> groupe <i>fragilis</i>	<i>Fusobacterium</i> spp.
Pénicilline G	S	R	S
Aminopénicillines	S	R	S
Céphalosporines	S	R	S
Aminosides	R	R	R
Polymyxines	R	R	S
Macrolides	S	S érythromycine	R bas niveau
Clindamycine	S	S	S
Tétracyclines	S	S	S
5-nitroimidazolés	S	S	S

Le spectre de molécules de moindre intérêt clinique est mentionné ci-dessous :

ÇBacitracine : staphylocoques (sauf *S. sciuri* et *S. haemolyticus*, naturellement résistants à la bacitracine), streptocoques (sauf les souches d'origine humaine de *Streptococcus agalactiae*), des espèces d'entérocoques (activité bactéricide)

ÇFosfomycine : large spectre (staphylocoques, streptocoques, *Enterobacteriaceae*) (activité bactéricide) - Résistance naturelle des entérocoques.

ÇAcide fusidique : staphylocoques (activité bactériostatique)

ÇChloramphénicol : spectre large (sauf *Pseudomonas aeruginosa*) (activité bactériostatique)

Ç Polymyxines : *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pasteurellaceae* (activité bactéricide)

Ç Ansamycines = rifamycines : staphylocoques, streptocoques (activité bactéricide temps-dépendante)

Ç Nitrofuranes : *Enterobacteriaceae*, staphylocoques, streptocoques, entérocoques (activité bactéricide).

ÇQuinoléines : des bactéries à Gram positif ou négatif (*Escherichia coli*), *Candida albicans* (activité globalement médiocre bactériostatique).

3) Association d'antibiotiques (Ganière, 2009)

Le principe est d'associer **deux molécules utilisées à la même posologie qu'en monothérapie** afin d'obtenir un effet synergique.

Le praticien aura recours à une association pour optimiser l'efficacité du traitement. Les principales indications sont donc les mêmes que lorsqu'il recherche un effet bactéricide (« frapper vite et fort »), en espérant dans ce cas un effet synergique en bactéricidie.

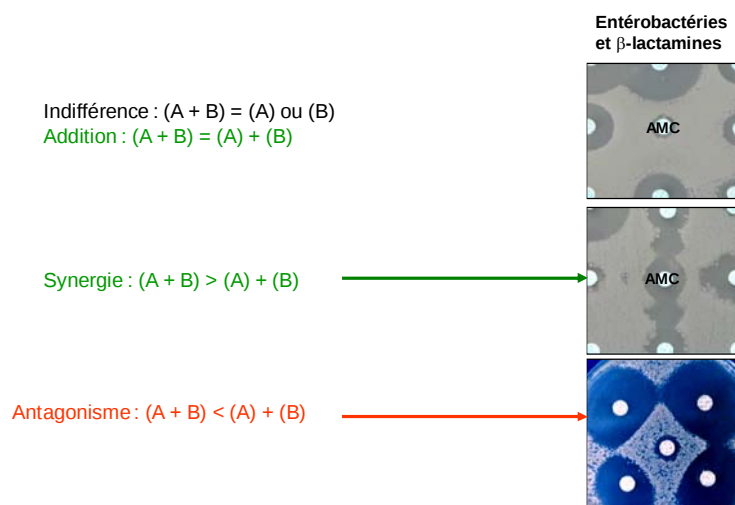
D'autres indications s'y ajoutent :

- Le traitement d'infections par des bactéries, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Enterococcus* sp., qui sont naturellement résistantes à de nombreux antibiotiques et qui, de plus, hébergent souvent des déterminants de résistances acquises. Un succès thérapeutique ne peut être espéré alors que par une association.
- Le traitement d'infections à germes multiples, par exemple les infections anaérobies, cette indication pouvant être discutée avec l'emploi de molécules récentes à large spectre (C3G, C4G par exemple).
- La limitation de l'apparition de mutants résistants pour le traitement au long cours d'infections par des bactéries pour lesquelles on ne connaît pas de mécanisme plasmidique de résistance acquise (brucelles, mycobactéries) ou pour des antibiotiques pour lesquels la fréquence d'apparition des mutants résistants au cours du traitement est élevée (quinolones anciennes, acide fusidique).
- Le recours à une association pour le traitement de première intention d'une infection grave est aussi justifié particulièrement chez l'animal.

L'association de deux antibiotiques est (Figure 18) :

- Soit indifférente, l'effet de (A+B) est égal à celui de A ou de B ;
- Soit additive, l'effet de (A+B) est égal à celui de A plus à celui de B ;
- Soit synergique, l'effet de (A+B) est supérieur à celui de A additionné de celui de B ;
- Soit antagoniste, l'effet de (A+B) est inférieur à celui de A seul ou de B seul.

Figure 19 : Visualisation des différents effets possibles lors d'association d'antibiotiques *in vitro*.



La règle de base des associations vise à chercher les synergies et à éviter un antagonisme. Ces effets peuvent dépendre de la bactérie ciblée et il n'existe pas de règles générales. Les règles de Jawetz affirment que :

- deux antibiotiques réputés bactériostatiques sont en général additifs
- deux antibiotiques réputés bactéricides peuvent être synergiques
- l'association d'un antibiotique réputé bactériostatique avec un antibiotique réputé bactéricide peut être antagoniste.

Cependant, ces règles souffrent de nombreuses exceptions.

Les sulfamides et le triméthoprim agissent en synergie à deux étapes d'une même voie métabolique ; de plus, l'association de ces deux molécules bactériostatiques est réputée bactéricide. Malheureusement, il est peu probable que les concentrations obtenues chez l'animal avec l'utilisation des formes galéniques disponibles soient optimales pour cet effet.

L'association d'une β -lactamine avec un aminoside facilite la concentration de ce dernier dans la cellule bactérienne et est synergique. Ce type d'association est souvent très utile pour le traitement d'infections par des entérocoques ou des streptocoques.

L'emploi simultané d'une β -lactamine et d'une fluoroquinolone est additif ou synergique.

L'effet bactéricide des β -lactamines ou des aminosides dépend de synthèses protéiques actives. Leur association à un antibiotique qui inhibe des synthèses protéiques (tétracycline ou macrolides) abolit l'effet bactéricide ce qui est l'inverse de l'effet recherché. Il en serait de même pour les fluoroquinolones récentes.

Enfin, l'association de deux β -lactamines peut être synergique ou antagoniste. Si l'une d'elles est inductrice de la synthèse d'une β -lactamase qui inactive l'autre, l'effet est antagoniste.

Certaines associations sont réputées synergiques et d'autres antagonistes (Tableau XXX).

Tableau XXX : Associations d'antibiotiques réputées synergiques ou antagoniques.

Synergies	Antagonismes
Sulfamide-triméthoprine β -lactamine-inhibiteur de β -lactamases β -lactamine-aminoside β -lactamine- fluoroquinolone récente	β -lactamine- tétracyclines β -lactamines $\nleftrightarrow$ Macrolides et apparentés Aminoside- tétracyclines Fluoroquinolone- tétracyclines Fluoroquinolones $\nleftrightarrow$ phénicolés Fluoroquinolones $\nleftrightarrow$ macrolides Phénicolés - lincomycine Phénicolés - aminosides

Partie 5

Résistance des bactéries aux antibiotiques

I. Définitions

1) Résistance acquise : définition bactériologique

Une souche bactérienne appartenant à une espèce réputée naturellement sensible est dite résistante à un antibiotique quand, suite à une modification de son capital génétique, elle tolère des concentrations d'antibiotiques nettement plus élevées que celles qui inhibent la croissance *in vitro* de la majorité des souches de la même espèce dite sensibles.

En d'autres termes, la CMI de l'antibiotique pour cette souche est nettement augmentée.

2) Résistance acquise : définition clinique

Pour le clinicien, une souche est sensible à un antibiotique quand la probabilité de succès thérapeutique avec cet antibiotique est élevée et résistante si la probabilité d'échec thérapeutique est forte. Les définitions bactériologiques et clinique de la résistance acquise ne sont pas obligatoirement superposables. Si, suite à une modification génétique, la CMI est faiblement augmentée (résistance de bas niveau), un traitement avec cet antibiotique pourra se révéler efficace.

3) Définitions épidémiologiques (spectres actualisés)

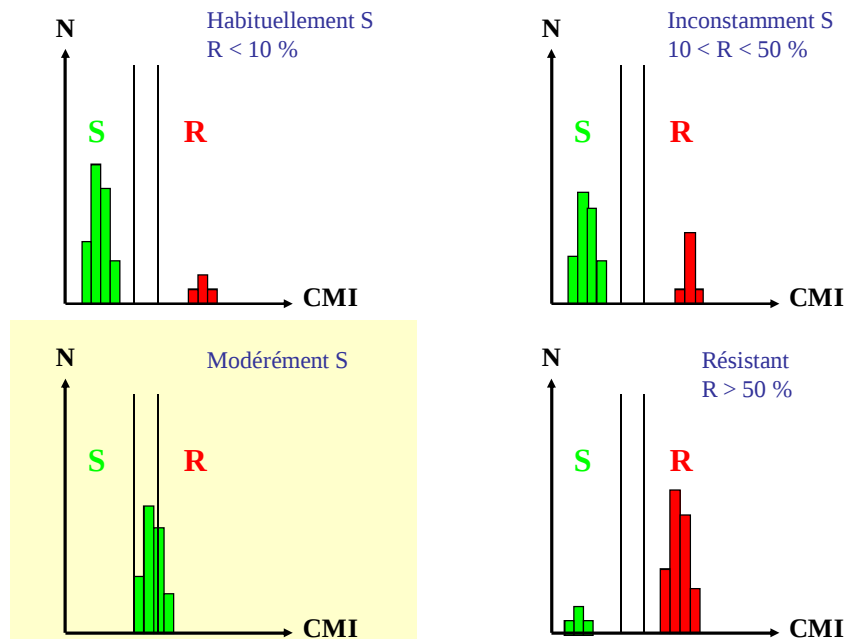
Pour une espèce bactérienne, trois classes peuvent être définies (Figure 20) :

- L'espèce est habituellement sensible (HS) à l'antibiotique si moins de 10 % des souches isolées sont résistantes ou de sensibilité diminuée.
- L'espèce est inconstamment sensible (IS) à l'antibiotique si la fréquence des souches résistantes est comprise entre 10 et 50 %.
- L'espèce est résistante (R) à l'antibiotique si 50 % ou plus des souches sont résistantes (résistances naturelles ou acquises).

Il existe une quatrième catégorie à part dite « modérément sensible » (MS) pour laquelle 90 % ou plus des souches sont dans la catégorie intermédiaire (*cf.* chapitre antibiogramme).

Ces classes permettent de définir le statut d'une espèce ou d'un genre et les spectres actualisés des différentes familles d'antibiotiques. Ils dépendent du pays, de la date et doivent être réactualisés périodiquement. Le dictionnaire Vidal® les donne pour des souches humaines françaises. Il n'y a pas de données suffisantes pour les souches canines pour qu'ils puissent être fournis.

Figure 20 : Caractérisation de la sensibilité des populations bactériennes à un antibiotique.

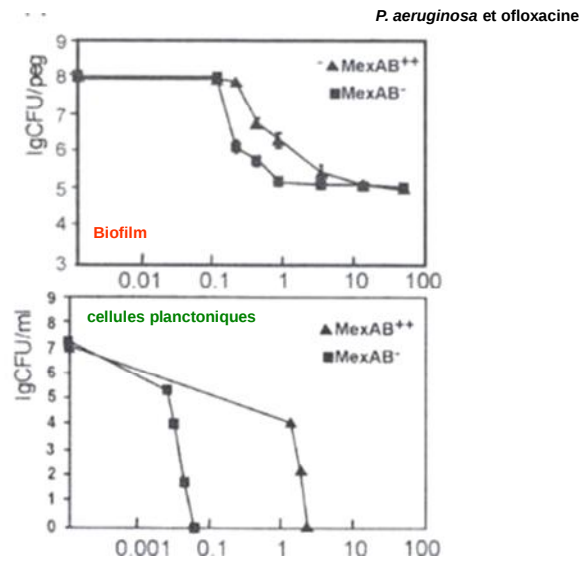


4) Résistance adaptative

La résistance acquise doit être distinguée de la résistance adaptative. Celle-ci n'est **pas liée à une modification du capital génétique de la bactérie**. Elle apparaît suite à un **premier contact avec l'antibiotique** et se traduit par une **augmentation de la CMI et/ou une diminution de la vitesse de bactéricidie**. Elle est réversible lorsque l'antibiotique disparaît du milieu. Les bactéries survivantes capteraient moins l'antibiotique (Jehl *et al.*, 2003).

Ce phénomène peut être rapproché d'une « résistance » liée à des **modifications physiologiques**. Ainsi, les cellules issues d'un biofilm peuvent présenter un taux de survie plus élevé en présence d'un antibiotique bactéricide que les cellules planctoniques de la même souche bactérienne (Lewis, 2001) (Figure 21).

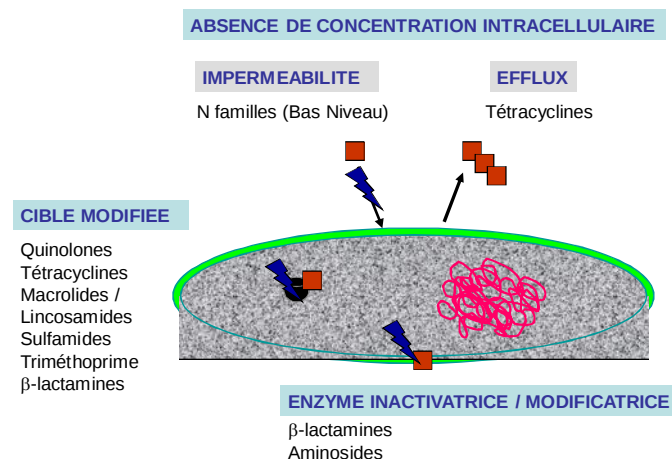
Figure 21 : Effet bactéricide de l'ofloxacine sur des cellules de *Pseudomonas aeruginosa* issues d'un biofilm ou planctoniques (Lewis, 2001).



II. Mécanismes biochimiques de la résistance des bactéries aux antibiotiques (Courvalin *et al.*, 2006 ; Guérin-Faubleé, 2009)

Trois principaux types de mécanismes biochimiques d'acquisition de la résistance sont décrits (Figure 22).

Figure 22 : Mécanismes biochimiques d'acquisition de la résistance.



➤ Modification de la cible

Ce mécanisme concerne toutes les familles d'antibiotiques. Tous les antibiotiques d'une famille ayant, en général, la même cible, la résistance est croisée pour toutes les molécules de la famille, c'est-à-dire que les CMI des différents antibiotiques sont toutes

augmentées. Néanmoins, le facteur d'augmentation de la CMI dépend de la molécule et de l'espèce bactérienne. Ainsi, des souches de colibacilles résistantes aux quinolones anciennes ont des CMI de fluoroquinolones récentes (marbofloxacin, enrofloxacin) augmentées, mais certaines peuvent néanmoins rester sensibles, au sens clinique du terme, à ces antibiotiques.

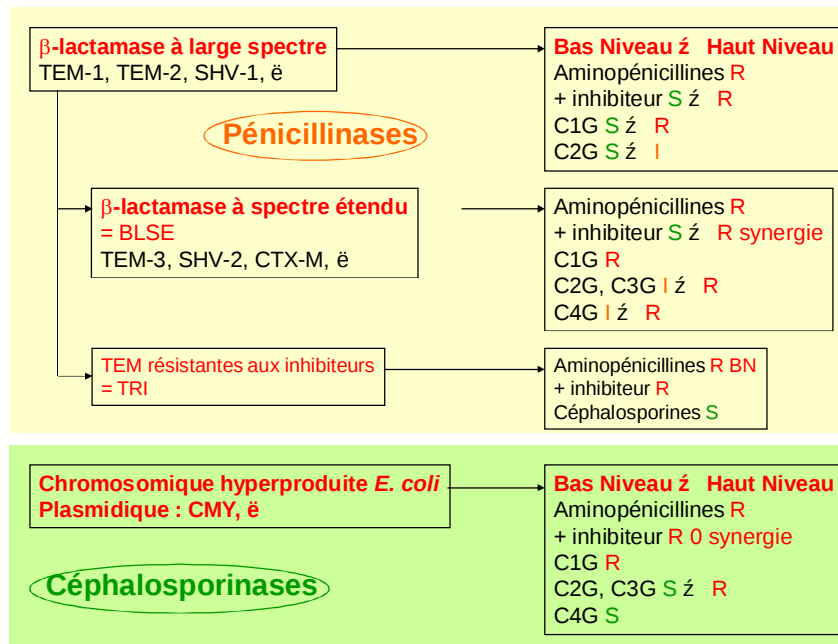
Différents mécanismes de modification de la cible sont décrits :

- La mutation d'un gène codant pour une topoisomérase de type II, cible des quinolones, provoque une diminution de l'affinité pour la cible. Chez les bactéries à Gram négatif, l'accumulation de mutations dans les cibles primaire et secondaire, ou la présence d'autres mécanismes de résistance, est responsable d'une résistance de haut niveau.
- La méthylation par une enzyme bactérienne de l'ARN 23S entraîne une résistance croisée aux molécules qui ont un site d'action commun ou proche, les macrolides, les lincosamides, et les streptogramines B (phénotype MLS_B).
- Chez les staphylocoques méti-R, le gène *mecA* code une nouvelle cible, la PLP2a, de faible affinité pour l'ensemble des β -lactamines et qui assure la synthèse du peptidoglycane.
- Chez les souches résistantes aux tétracyclines, des protéines Tet protègent la cible par un mécanisme mal compris.

➤ Mécanismes enzymatiques

L'inactivation ou la modification par une enzyme bactérienne d'un antibiotique empêche son interaction avec la cible. C'est le principal mécanisme de résistance aux β -lactamines (Figure 23) et aux aminosides. La résistance est le plus souvent semi-croisée du fait, soit des variations de l'affinité de chaque enzyme pour les différentes molécules de la famille (β -lactamases), soit de la présence ou de l'absence des radicaux cibles (enzymes modificatrices des aminosides).

Figure 23 : Principales β -lactamases chez *Escherichia coli*.



➤ Diminution de la concentration intracellulaire

Les mécanismes de diminution de la concentration intra-cytoplasmique des antibiotiques n'entraînent le plus souvent qu'une résistance de bas niveau, sauf lorsqu'ils sont associés aux mécanismes précédents. Une imperméabilité est due, chez les bactéries à Gram négatif, à la modification, qualitative ou quantitative, de porines. Ce mécanisme concerne souvent plusieurs familles d'antibiotiques simultanément, β -lactamines, tétracyclines, quinolones, etc. Il n'est pas décrit chez les souches animales.

Les pompes d'efflux permettent l'expulsion de l'antibiotique plus vite qu'il ne pénètre. Elles sont :

- d'origine acquise et spécifiques de quelques molécules, tétracyclines anciennes par exemple ;
- ou liées à l'hyper-expression d'un système naturel chromosomique de spectre large, par exemple le locus *mar* chez *E. coli* et *Salmonella*, un système de multirésistance à des molécules non apparentées structuralement, pénicillines, tétracyclines, chloramphénicol, fluoroquinolones.

Un autre mécanisme a été décrit pour le métronidazole, lié à un défaut de réduction du groupement NO_2 empêchant l'activation de l'antibiotique et la formation de l'intermédiaire toxique pour l'ADN.

Certains mécanismes entraînent qu'une résistance dite de bas niveau, c'est-à-dire à des faibles concentrations d'antibiotiques proches des CMI des souches sensibles. Il peut alors

ne pas y avoir de résistance au sens clinique. Il est néanmoins très important de surveiller ces mécanismes, l'accumulation de plusieurs d'entre eux pouvant aboutir à une résistance de haut niveau. Ainsi, pour les quinolones, une souche bactérienne ayant une unique mutation dans le gène codant pour la cible principale et exprimant simultanément un mécanisme d'efflux sera résistante à haut niveau à l'ensemble des molécules de la famille.

Les principaux mécanismes de résistance décrits chez *E. coli* et les staphylocoques pour les différentes familles d'antibiotiques et leurs conséquences phénotypiques sont rapportés dans le tableau XXXI.

➤ **Mécanismes de résistances acquises aux antibiotiques pour les autres espèces bactériennes isolées chez le chien.**

Streptococcus canis a peu évolué vers la résistance et les mécanismes de résistance n'ont pas été caractérisés dans cette espèce. Chez les streptocoques (et les entérocoques), la résistance aux β -lactamines n'est pas due à la synthèse de β -lactamases mais à l'altération des cibles, les PLP. Celles-ci sont modifiées par mutation ou à la suite de réarrangements génomiques après un transfert horizontal par transformation de gènes provenant d'espèces proches naturellement résistants (gènes mosaïques). L'activité de toutes les β -lactamines est diminuée mais plus ou moins selon chaque molécule, qui a ses cibles spécifiques. En ce qui concerne les aminosides, un mécanisme acquis de nature enzymatique peut se surajouter à la résistance naturelle. Le niveau de résistance est alors élevé et l'association à une β -lactamine sans intérêt.

De nombreux mécanismes de résistance acquise ont été décrits chez *Pseudomonas aeruginosa*, en particulier vis-à-vis des β -lactamines : hyperproduction de la céphalosporinase chromosomique naturelle de type AmpC, β -lactamases plasmidiques à spectre étroit inhibant les carbénicillines et éventuellement la C4G, β -lactamases à spectre étendu hydrolysant les uréidopénicillines, les C3G et les C4G (PER-1, VEB-1, OXA-11) plus ou moins inhibées par l'acide clavulanique, carbapénèmases, résistance à l'imipénème par imperméabilité, surexpression de systèmes d'efflux touchant simultanément les fluoroquinolones récentes.

Chez *Proteus mirabilis*, une espèce isolée d'infections urinaires chez le chien, les phénotypes de résistance aux β -lactamines sont les mêmes que chez *E. coli* (Figure 22) mais le phénotype « céphalosporinase » est beaucoup plus rare, à support plasmidique uniquement et de haut niveau.

Tableau XXXI : Mécanismes de résistance des germes fréquemment isolés du chien. (¹ : C : chromosomique ; P : plasmidique ; Tn : transposon ; CG : cassette génique)

Antibiotiques	Mécanismes		Espèces	Phénotypes résistants	Support génétiques¹
•-lactamines	Hydrolyse du cycle •-lactame	Pénicillinasés	Staphylocoques	R pénicillines G, A	Tn, P
		Pénicillinasés et céphalosporinasés	<i>E. coli</i>	Variés	P, C
	Cible additionnelle	PLP2a (<i>mecA</i>)	Staphylocoques	Toutes les •-lactamines = méti-R	<i>Staphylococcus</i> cassette chromosomal
Aminosides	Modification enzymatique	Nucléotidyltransférases ANT Phosphotransférases APH Acétyltransférases AAC	Gram + et Gram -	Selon l'enzyme, résistance semi-croisée	P, Tn, CG
Macrolides Lincosamides	Méthylation de la cible	Méthylasés	Staphylocoques	Tous les macrolides et apparentés ou macrolides en C14 (MLS _B constitutif ou inducible)	P, Tn
	Efflux actif	Extrinsèques	Staphylocoques	Macrolides C14 et azalides	P
	Enzymes inactivatrices	Nucléotidyltransférases	Staphylocoques	R lincomycine seule	P
Tétracyclines	Protection de la cible	Protéines Tet M, O, S	Gram +	Toutes les cyclines	P, Tn
	Efflux actif	Protéines Tet K, L, Ë	Gram -	S à la minocycline	P, Tn
Quinolones	Mutation de la cible	GyrA (+/- parC, gyrB, parE)	<i>E. coli</i>	R acide nalidixique S → R autres quinolones	C
		parE (+/- gyrA)	Staphylocoques	R croisée fluoroquinolones récentes	C
	Efflux	Surproduction efflux intrinsèque	Gram +/-	R croisée bas niveau	C
	Imperméabilité		<i>E. coli</i>	R croisée bas niveau	C
	Protection de la cible	Protéines Qnr	Entérobactéries	R croisée bas niveau	P
Sulfamides	Mutation de la cible	DHPS modifiée	<i>E. coli</i>	R croisée tous les sulfamides	C
	Cible additionnelle	DHPS faible affinité	<i>E. coli</i>		P
	Cible surproduite	DHPS ZZ	Staphylocoques		C
Triméthoprimé	Mutation cible	DHFR modifiée	Staphylocoques <i>E. coli</i>	R croisée toutes les diaminopyrimidines	C
	Cible surproduite	DHFR ZZ	<i>E. coli</i>		C
	Cible additionnelle	DHFR faible affinité	<i>E. coli</i>		CG, Tn, P
Acide fusidique	Mutation cible	Cible modifiée	Staphylocoques		C
	Z perméabilité		Staphylocoques		P
Bacitracine	?		Staphylocoques		C
Phénicolés	Modification enzymatique	Acétylasés CAT	Gram +/-	R chloramphénicol, thiamphénicol	P, Tn, CG
	Efflux	Extrinsèques Cml A, Flo	<i>E. coli</i>	Variable selon système	C, P
Ansamycines	Mutations cible	Cible RpoB modifiée	Staphylocoques	SZ R suivant molécules	C
Nitroimidazolés	Absence d'activation	Nouvelle reductase	<i>Bacteroides fragilis</i>	R croisée	P
Nitrofuranes	Absence d'activation	Mutation nitroréductases	<i>E. coli</i>	R croisée	C
	?		<i>E. coli</i>		P

III. Mécanismes génétiques de la résistance des bactéries aux antibiotiques

La résistance acquise est due soit à des mutations (gènes de structure ou gènes régulateurs permettant l'hyperexpression des pompes d'efflux par exemple), soit à l'acquisition de gènes exogènes (Figure 25).

Les **mutations** sont des phénomènes rares (fréquence de 10^{-7} à 10^{-11}), pouvant affecter l'ADN chromosomique, l'ADN plasmidique ou des transposons ou des cassettes géniques. Mais, étant donné la taille des populations bactériennes dans certains foyers infectieux (par exemple lors d'infection urinaire basse), la fréquence d'apparition d'un mutant peut être relativement élevée. C'est le seul mécanisme de résistance connu pour les antibiotiques polypeptidiques (colistine), les ansamycines (rifampicine) et pour les genres *Mycobacterium* et *Brucella*.

Sauf exception (par ex. les quinolones), ce mécanisme ne rend compte que d'une faible proportion des souches résistantes. En effet, la diffusion de la résistance est alors liée à celle de la souche bactérienne car les transferts génétiques horizontaux sont inexistantes ou très limités (transformation chez les streptocoques). De plus, certains mutants ont un taux de croissance réduit, comme les *E. coli* ou *Salmonella* spp. résistants à la colistine, et ne persistent pas en l'absence de l'antibiotique.

Comme déjà mentionné, lorsque des mutations sont à l'origine de la résistance, il y a intérêt à associer plusieurs antibiotiques car les mutations sont indépendantes et la probabilité d'obtenir un double ou triple mutant est égale au produit des fréquences d'apparition de chaque mutation, donc extrêmement faible.

Une deuxième étape dans l'installation d'une résistance bactérienne est la **sélection de la bactérie mutante**. Elle dépend de son exposition ultérieure à l'antibiotique incriminé. Cette sélection dépend elle-même des caractéristiques de l'espèce bactérienne (plus la taille de la population bactérienne est importante, plus la pression de sélection a un effet fort) et des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'antibiotique (les résistances apparaissent plus facilement avec des antibiotiques moins actifs et chez des souches ayant des sensibilités intrinsèques faibles) (Beraud *et al.*, 2008).

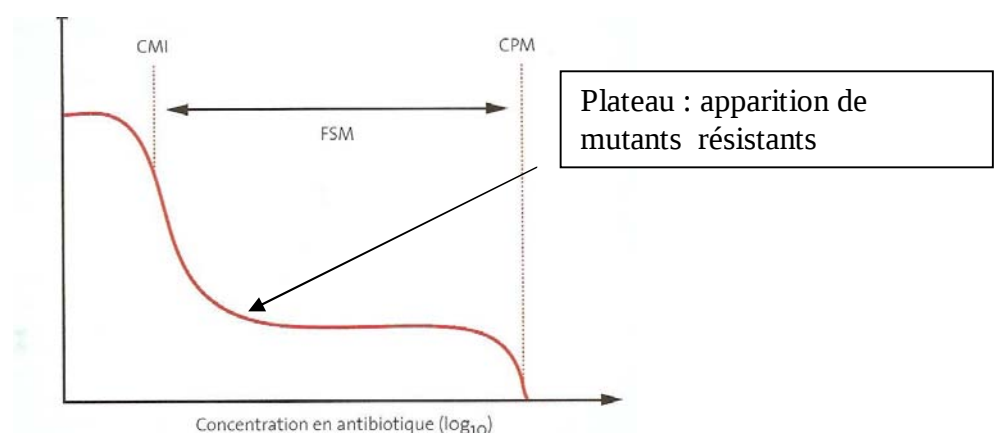
L'émergence de mutants est donc rare si le déclin de la population bactérienne est rapide à la suite du traitement antibiotique.

Deux conséquences :

- ceci n'est possible qu'avec des antibiotiques à concentrations efficaces bactéricides
- l'apparition de mutants résistants est moins probable pour des antibiotiques de type concentration-dépendants que pour ceux temps dépendants.

L'exposition à des concentrations faibles d'antibiotique sélectionnera des bactéries résistantes. La notion de fenêtre de sélection des mutants (Figure 24) correspond à la fourchette de concentrations en antibiotique dont la limite inférieure est la CMI et la limite supérieure la CPM (Concentration de Prévention des Mutants : concentration minimale en antibiotique permettant la prévention de la croissance des bactéries mutantes). Des concentrations d'antibiotiques situées à l'intérieur de cette fenêtre favorisent la sélection des bactéries résistantes (ce qui n'est pas le cas en pratique, puisque l'on vise à être au dessus des CMI et que l'on est bien souvent en-dessous des CPM).

Figure 24 : Notion de fenêtre de sélection des mutants (Beraud *et al.*, 2008).



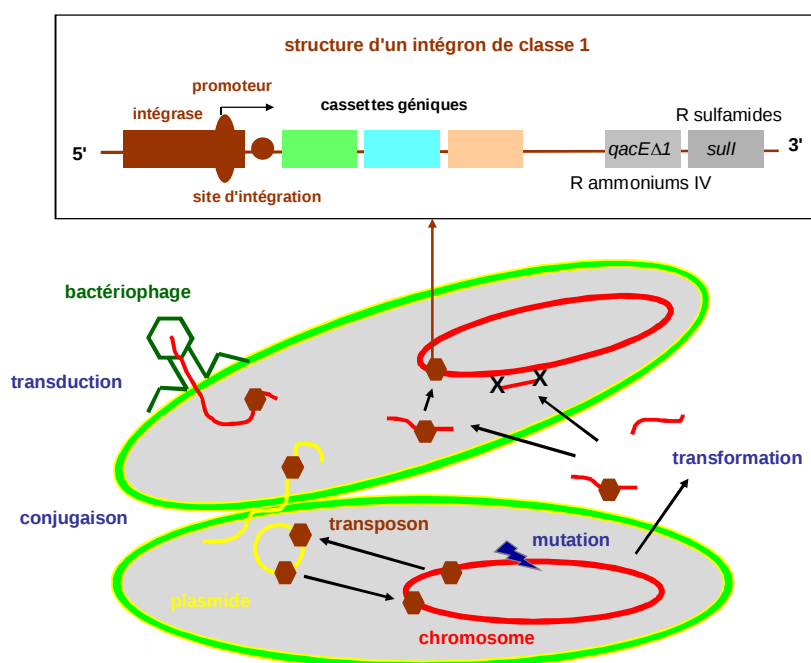
La **résistance plasmidique** concerne de nombreuses familles d'antibiotiques et de bactéries. Beaucoup de plasmides sont le support de plusieurs gènes de résistance. L'utilisation d'une molécule antibiotique sélectionne des résistances à plusieurs classes d'antibiotiques (co-sélection) et les souches qui acquièrent ces éléments sont multirésistantes (résistance associée). De plus, les plasmides conjuguatifs ou mobilisables peuvent être transférés horizontalement par conjugaison, parfois entre des espèces phylogénétiquement très éloignées (ce mode de transfert a été observé de bactéries à Gram positif vers des bactéries à Gram négatif). Bien que les plasmides ne se maintiennent pas obligatoirement de façon stable dans la cellule receveuse, ces caractéristiques expliquent la large diffusion de la résistance plasmidique dans les populations bactériennes.

Les **transposons** sont des éléments génétiques mobiles, capables de s'intégrer dans le chromosome ou le plasmide en l'absence d'homologie génétique. Ils codent pour une transposase et différentes autres fonctions dont des gènes de résistance aux β -lactamines, aminocyclitols, sulfamides, triméthoprim, macrolides, tétracyclines, phénicolés. En permettant leur intégration dans des réplicons présents de manière stable chez la bactérie, ils concourent très efficacement à la dispersion des déterminants de résistance aux antibiotiques.

dans les écosystèmes bactériens. Les transposons conjugatifs peuvent être transférés horizontalement par conjugaison. C'est un support génétique de ce type qui expliquerait la large diffusion de la résistance aux tétracyclines.

Les **intégrons** sont des systèmes de capture et d'expression de gènes de résistance décrits chez les entérobactéries et *Pseudomonas* (Tejedor *et al.*, 2003). Ils comprennent deux régions conservées entre lesquelles viennent s'insérer de façon réversible des cassettes géniques, de petits éléments contenant un gène de résistance (aux aminosides, aux β -lactamines, au triméthoprime) (Figure 25).

Figure 25 : Les différentes modalités d'acquisition de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries.



Une fois intégré, le gène de la cassette est exprimé sous le contrôle d'un promoteur présent dans l'intégron. Les intégrons sont associés généralement à des plasmides ou à des transposons et participent à la dissémination de la résistance.

Un problème de santé publique :

Le rôle des animaux de compagnie dans la transmission des gènes de résistance aux antibiotiques a longtemps été sous-estimé. De nombreux composés à large spectre et d'importance non négligeable en médecine humaine sont fréquemment utilisés en médecine des animaux de compagnie. Ainsi, d'après Guardabassi *et al.* (2008), au Danemark, à titre d'exemple, 65 % des céphalosporines et 33 % des fluoroquinolones seraient destinés à un usage vétérinaire.

IV. Caractérisation des souches résistantes : l'antibiogramme

1) Indications de l'antibiogramme

L'espèce bactérienne doit au préalable avoir été isolée et identifiée. De plus, son rôle étiologique dans le processus infectieux doit être fortement probable (qualité de l'espèce, densité, siège de l'infection). L'antibiogramme est **inutile** (au moins dans un premier temps) :

- si les données épidémiologiques permettent de réaliser une antibiothérapie probabiliste en ciblant les bactéries très souvent impliquées dans ce type de pathologie et si ces espèces sont habituellement sensibles au traitement de référence ;
- si le germe isolé est commensal ou est connu pour être un contaminant (*Proteus mirabilis* dans les prélèvements faits au niveau du conduit auditif externe lors d'otites ; *Bacillus* sp. dans des prélèvements cutanés) ;
- si le traitement est local ou chirurgical.

L'antibiogramme peut aussi concourir à la surveillance épidémiologique de la résistance bactérienne.

2) Principes (Livermore *et al.*, 2001 ; Courvallin *et al.*, 2006)

L'antibiogramme est une technique de laboratoire mesurant la sensibilité d'une souche bactérienne à un antibiotique et permettant de prédire avec un risque faible d'erreur un succès ou un échec thérapeutique.

Il comprend deux étapes :

- la mesure de la CMI ;
- puis la catégorisation clinique en sensible (S), intermédiaire (I) et résistant (R) selon la définition clinique de la résistance. La catégorie I correspond à un ensemble très hétérogène (CA-SFM, 2009) et, pour le praticien, à un succès thérapeutique imprévisible.

Pratiquement, les laboratoires de biologie réalisent les antibiogrammes en routine par une technique de diffusion dite technique des disques. Les diamètres des zones d'inhibition autour des disques sont rapportés aux CMI en utilisant une approximation mathématique.

La catégorisation clinique est faite en utilisant le plus souvent deux concentrations critiques (c pour concentration critique inférieure et C pour concentration critique supérieure, ou deux diamètres critiques respectivement D et d) ; la souche est :

- S si sa CMI est inférieure ou égale à c (ou diamètre $\geq D$)
- R si sa CMI est strictement supérieure à C (ou diamètre $< d$)
- I si $c < \text{CMI} \leq C$ (ou $d \leq \text{diamètre} < D$).

Les concentrations et diamètres critiques sont définis par des comités nationaux, en France le CA-SFM (2009) et le CLSI aux USA (2008). En Europe, l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) met en œuvre actuellement une harmonisation des critères d'interprétation de l'antibiogramme. La détermination de c et C (puis D et d) repose :

- Sur des critères PK/PD. Le paramètre utilisé est l'AUC, qui permet de définir par simulation de Monte Carlo des « breakpoints » généraux pour une molécule.
- Et sur des critères bactériologiques de distribution des CMI qui permettent de définir, aussi par simulation de Monte Carlo, des « cut-offs » épidémiologiques pour un groupe spécifique de bactéries.

Si les « cut-offs » sont inférieurs aux « clinical breakpoints », ce sont les premiers qui sont retenus comme seuils (Mouton, 2002). Le critère clinique peut aussi être pris en considération si des échecs thérapeutiques documentés sont décrits.

Plusieurs problèmes sont rencontrés lorsqu'on veut déterminer la résistance d'une souche par la réalisation d'un antibiogramme.

Le premier est lié aux critères d'interprétation des CMI. Le critère PK/PD est basé sur les concentrations sériques obtenues chez l'homme à la suite d'un traitement par voie systémique aux posologies recommandées dans le RCP. Les résultats de l'antibiogramme ne s'appliquent donc pas au traitement d'infections locales par voie locale ; la catégorie R perd alors sa valeur prédictive. De plus, seul le CLSI inclut un sous-comité vétérinaire. Lorsqu'un laboratoire interprète les résultats d'un antibiogramme sur une souche animale, il utilise le plus souvent des concentrations critiques établies pour un traitement chez l'homme sauf si des concentrations critiques spécifiques ont été décrites par le comité CLSI (Tableau XXXII). Le résultat R, S, ou I perd donc en qualité de prédiction.

Tableau XXXII : Concentrations critiques proposées par le CLSI (2008) pour l'interprétation des valeurs de CMI pour des souches canines.

Molécules	Infections	c (mg/L)	C (mg/L)
Gentamicine 10 mg/kg/24h IM	<i>Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa</i>	Ô2	>16
Ampicilline 22 mg/kg/12h PO	- Infections cutanées et des tissus mous <i>Staphylococcus intermedius</i> <i>Streptococcus canis</i> - <i>Escherichia coli</i>	Ô0,25 0,25	>1 2
Cefpodoxime	Plaies, abcès (staphylocoques, <i>Streptococcus canis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Proteus mirabilis</i>)	Ô2	>16
Enrofloxacin	Infections cutanées, respiratoires, urinaires (<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus</i> sp., autres)	Ô0,5	>8
Difloxacin	Infections cutanées, urinaires (idem)	Ô0,5	>8
Marbofloxacin	Infections cutanées, urinaires (idem)	Ô1	>8
Orbifloxacin	Infections cutanées, urinaires (idem)	Ô1	>16
Clindamycine	Infections cutanées et des tissus mous (<i>Staphylococcus</i> spp.)	Ô0,5	>8

Les diamètres critiques fournis par le CLSI ne sont pas utilisables car les techniques des disques préconisées par le CA-SFM et le CLSI diffèrent (taille de l'annoculum).

Le deuxième problème rencontré pour la réalisation d'un antibiogramme est lié au choix de la CMI comme grandeur de référence : les CMI de souches cliniquement résistantes peuvent ne pas être nettement supérieures à celle des souches sensibles. C'est le cas par exemple pour les staphylocoques résistants aux pénicillines A et G par production d'une β -lactamase ou pour les staphylocoques méti-R résistants aux céphalosporines ainsi que pour les souches de colibacilles produisant une β -lactamase à spectre étendu (BLSE) ou une céphalosporinase et résistants aux C3G. Pour éviter ces erreurs, il faut alors recourir à d'autres techniques de mise en évidence du mécanisme de résistance (test à la nitrocéfine pour les pénicillinases des staphylocoques) ou des déterminants de résistance (test de PCR pour caractériser le gène *mecA* chez les staphylocoques méti-R).

Ces techniques ne s'adressant qu'à quelques mécanismes de résistance, le laboratoire utilisera pour pallier cet écueil la lecture interprétative de l'antibiogramme. Pour une famille d'antibiotique et un genre bactérien, le bactériologiste choisit les molécules à tester qui lui permettront de déduire du phénotype de résistance observé le mécanisme de résistance correspondant ; le phénotype de résistance à l'ensemble des antibiotiques de la famille est

alors déduit du mécanisme. Le laboratoire rendra au clinicien les résultats de l'antibiogramme et de sa lecture interprétative.

Le CA-SFM (2009) édite la liste des antibiotiques à tester pour chaque genre bactérien et les règles de lecture interprétative. Les antibiotiques testés pour des souches animales par le Laboratoire Vétérinaire Départemental de Rhône (Dr J. Vialard) et les fiches de résultats sont présentés dans l'annexe 5.

Etant donné le petit nombre d'antibiotiques utilisables chez le chien, et pour limiter le coût de l'antibiogramme, un nombre limité de molécules est évalué et la lecture interprétative n'est pas toujours possible. C'est le cas pour les colibacilles et les β -lactamines où les disques utilisés ne permettent pas de mettre en évidence une BLSE ou une hyperproduction de céphalosporinase.

V. Evolution de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine canine

La surveillance de la résistance aux antibiotiques des bactéries d'origine canine n'est assurée par des organismes publics que depuis 2008 en France. Les données disponibles sont donc peu nombreuses. Certaines ne concernent qu'une espèce bactérienne, par exemple les staphylocoques (Jones *et al.*, 2007 ; Pellerin *et al.*, 1998), ou une molécule, par exemple la marbofloxacin (Meunier *et al.*, 2004). D'autres sont uniquement rapportées pour faciliter le choix d'un antibiotique en première intention (Pedersen *et al.*, 2007 ; Pellerin et Leveaux, 2008 ; Götz *et al.*, 1999).

Dans une étude rétrospective dans un hôpital canadien, Prescott *et al.* (2002) avaient mis en évidence une diminution de la fréquence de résistance à la pénicilline G chez les staphylocoques isolés de prélèvements cliniques entre 1984 et 1998 tandis que le pourcentage de résistance à la clindamycine restait stable et que celui de l'enrofloxacin augmentait. D'après Pellerin *et al.* (1998), la proportion des souches de *Staphylococcus intermedius* et *pseudintermedius* multirésistantes aurait augmenté en France de 11 à 21 % entre 1986-87 et 1995-96. Pour les staphylocoques isolés de pyodermites, l'évolution dépend de la molécule donc très probablement de leur usage en thérapeutique (Ganière et Médaille, 2004 ; Guardabassi *et al.*, 2004).

Dans l'étude de Meunier *et al.* (2004), les fréquences de résistance à la marbofloxacin de souches bactériennes isolées de prélèvements urinaires, respiratoires, cutanés ou auriculaires n'auraient pas varié chez les carnivores en Europe entre 1994 et 2001.

Globalement, il peut être considéré que certaines bactéries comme *Streptococcus canis*, *Pasteurella multocida* (Figure 26) et *Proteus mirabilis* (Figure 27) ont peu évolué vers la résistance contrairement à d'autres espèces, par exemple les colibacilles isolés d'infections

urinaires basses vis-à-vis des quinolones et des •-lactamines à large spectre (amoxicilline, y compris en association avec l'acide clavulanique, les céphalosporines de première génération) (Figure 28). Une étude réalisée en 2005 par Gohier a montré que seulement 35 % des souches d'*E. coli* isolées d'urines étaient sensibles à l'ensemble des antibiotiques testés (amoxicilline +/- acide clavulanique, céfalexine, fluméquine, enrofloxacin, marbofloxacin, cotrimoxazole et gentamicine).

L'émergence de bactéries multirésistantes, en particulier dans les unités hospitalières, pourrait à court terme poser de nouveaux problèmes en santé animale et publique (Guardabassi *et al.*, 2004a et b, 2008).

Figure 26 : Evolution de la sensibilité des pasteurelles du chien aux principaux antibiotiques (Laboratoire Vébiotel 2003-2006).

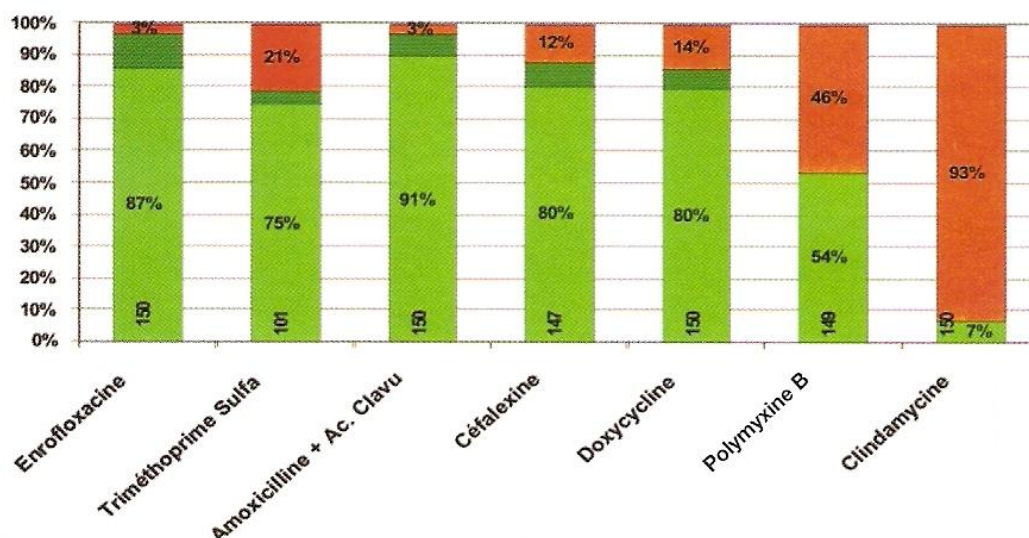


Figure 27 : Evolution de la sensibilité des *Proteus* d'origine canine aux principaux antibiotiques (Laboratoire V  biotel, 2003-2006).

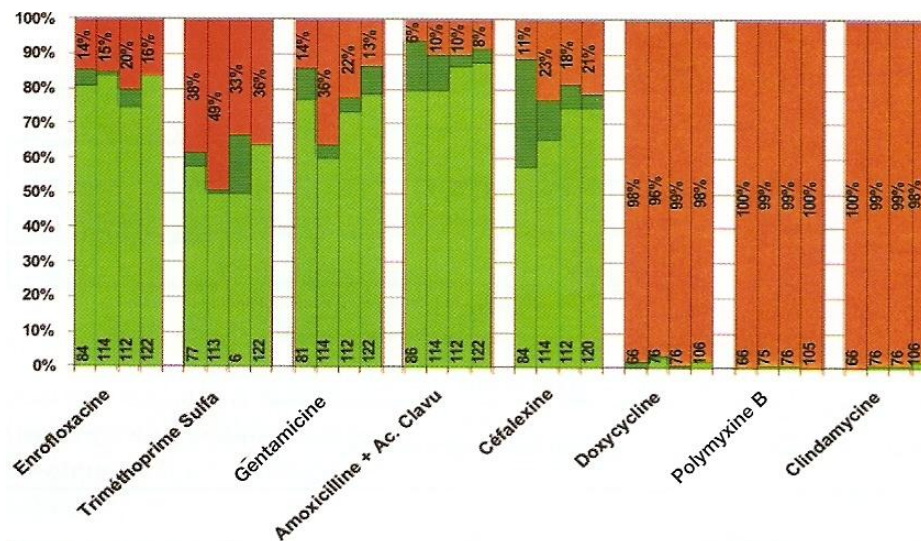
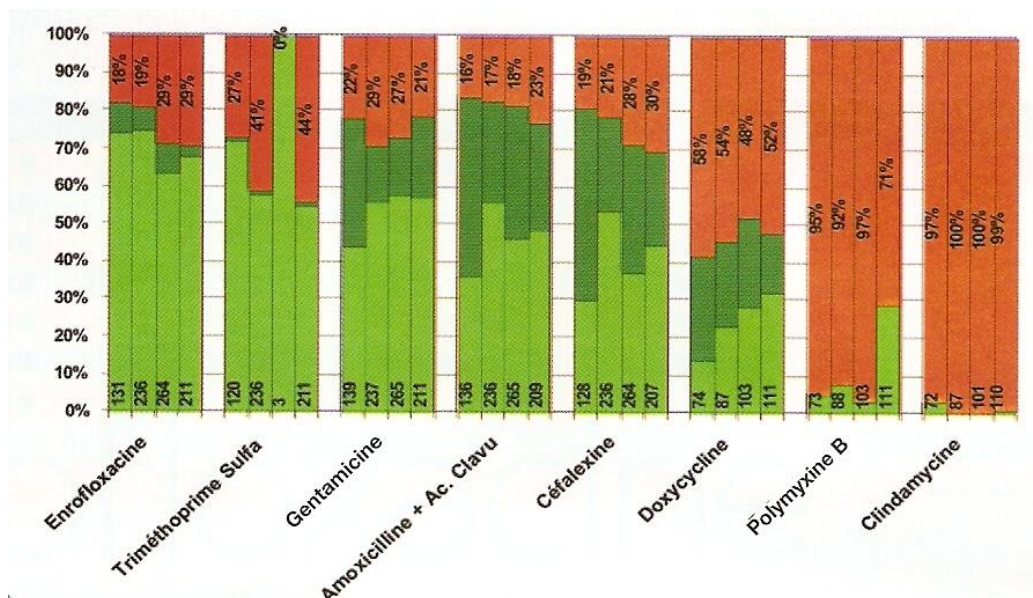


Figure 28 : Evolution de la sensibilité d'*Escherichia coli* d'origine canine aux principaux antibiotiques (Laboratoire V  biotel 2003-2006).



1) Staphylocoques méti-R chez le chien

La première description de la résistance à la méthicilline remonte à 1961 mais, cette résistance s'est développée à partir des années 1970 chez l'homme. Le premier isolement de *Staphylococcus aureus* méti-R (SARM ou MRSA en anglais) en médecine vétérinaire remonte à 1972 chez des vaches laitières atteintes de mammites. Pendant longtemps, ces souches ont été considérées comme rarissimes chez l'animal. Chez les carnivores domestiques, une souche méti-R a été isolée au Niger dès 1972, à partir d'écoulement nasaux chez des chiens (Ojo, 1972), mais il faudra attendre 1988 pour qu'une contamination humaine par une souche méti-R féline soit mise en évidence (Leonard et Markey, 2006). A la fin des années 1990, des infections nosocomiales, en particulier post-chirurgicales, ont été rapportées chez le chien et le cheval. En 1994, des SARM ont été retrouvés chez deux chiens appartenant à des personnels soignants porteurs de staphylocoques méti-R. Depuis 2000, de nombreuses publications rapportent des infections chez les animaux de compagnie (chiens, chats et chevaux) dues à des souches de *Staphylococcus aureus* méti-R et des revues de synthèse ont été publiées (Leonard et Markey, 2006 ; Lloyd *et al.*, 2007 ; Leonard *et al.*, 2008).

La comparaison des profils de restriction enzymatique de l'ADN de souches de *Staphylococcus aureus* méti-R isolées chez des chiens et chez leurs propriétaires par électrophorèse en champ pulsé (Strommenger *et al.*, 2006 ; Manian, 2003, Faires *et al.*, 2009) a permis de conclure à la similitude des souches affectant l'homme et l'animal (Figure 29). **L'homme serait la principale source de SARM pour l'animal, mais ce dernier peut être ensuite une source de contamination pour l'homme (Guardabassi *et al.*, 2004).**

S. aureus n'est pas isolé fréquemment chez le chien contrairement aux staphylocoques appartenant au complexe « *S. intermedius* ». Plusieurs études (Jones *et al.*, 2007 ; Morris *et al.*, 2006 ; Sasaki *et al.*, 2007a) ont décrits chez l'animal des souches de *S. intermedius*, *Staphylococcus pseudintermedius* et *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans* méti-R. Leur incidence est faible chez le chien, avec une prévalence estimée à 0,5 % en milieu hospitalier (Hanselman *et al.*, 2008), mais est en constante augmentation (Jones *et al.*, 2007). « *S. intermedius* » *sl* peut infecter l'homme et le chien et doit être considéré comme un agent de zoonose (Guardabassi *et al.*, 2004). De plus, le transfert horizontal du gène *mecA* de staphylocoques non *aureus* à *S. aureus* est possible (Guardabassi *et al.*, 2004).

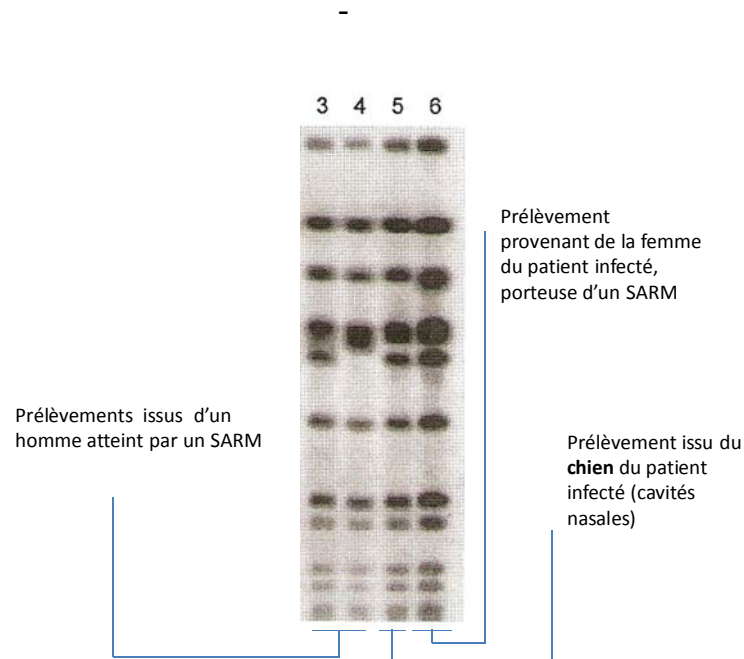
Ceci soulève deux problèmes :

- Le traitement des animaux malades, infectés par des souches multirésistantes, requiert des molécules de la cascade 4, molécules qui sont à réserver à l'usage humain (pristinamycine par exemple) ;

- Le chien est un réservoir de staphylocoques méti-R (Sasaki *et al.*, 2007 ; Guardabassi *et al.*, 2004) et des exemples de contaminations par l'animal sont publiés, que ce soit du vétérinaire praticien (Leonard *et al.*, 2006) ou des propriétaires (Duquette et Nuttall, 2004).

De plus, un portage sain est possible (Leonard et Markey, 2008).

Figure 29 : Profils de restriction enzymatique par électrophorèse en champ pulsé de l'ADN de souches de staphylocoques dorés isolées chez un homme, son entourage et son chien (Manian, 2003).



- L'utilisation de mupirocine en voie locale (pommade nasale) permet de traiter des infections à staphylocoques méti-R superficielles. Cet antibiotique est utilisable chez le chien en topique et est préférable à l'acide fusidique (Werner et Russell, 1999 ; Manian, 2003). Néanmoins, il existe des SARM d'origine canine résistants à la mupirocine (Loeffler *et al.*, 2008).

Le choix d'un antibiotique pour traiter un animal atteint d'une infection par un SARM doit prendre en compte :

- la sensibilité spécifique de la bactérie isolée
- la sévérité de l'infection, et particulièrement si l'infection est généralisée ou pas.

Dans la plupart des cas **de blessures superficielles** contaminées par des souches de SARM chez des chiens en bonne santé, **la résolution de l'infection ne nécessite pas d'antibiotique par voie systémique.**

Si l'infection est associée à la présence d'un implant chirurgical, le retrait de cet implant le plus précocement possible permet de se prémunir contre une infection incurable.

Cependant, les patients ayant des preuves cliniques d'une **infection généralisée** nécessitent une antibiothérapie **par voie systémique**. L'utilisation d'antibiotique devra être guidée par **l'antibiogramme** (Lloyd *et al.*, 2007). Une solution thérapeutique n'est pas toujours possible car les SARM présentent des résistances à la plupart des antibiotiques disponibles. Il ne faudra pas utiliser la vancomycine, le linézolide, les streptogramines ou la tigécycline à réserver à la médecine humaine.

- Le problème de gestion de l'animal contaminé se pose également d'un point de vue de santé publique puisque le chien constitue un réservoir de staphylocoques résistants à la méthicilline (Baptiste *et al.*, 2005). Pour cela, des mesures d'hygiène ont été proposées (Leonard et Markey, 2006 ; Lloyd *et al.*, 2007) et sont résumées dans le tableau XXXIII. La simple colonisation des patients en bonne santé à partir de leurs animaux est plus fréquente que l'infection à proprement parler, mais des précautions accrues sont à prendre pour les personnes immunodéprimées.

2) *Escherichia coli* résistants aux céphalosporines de 3^{ème} génération

La première description d'une souche d'*E. coli* résistante aux C3G isolée chez le chien (infection urinaire) remonte à 1998, avec la mise en évidence d'une BLSE de type SHV-12 (Teshager *et al.*, 2000).

A partir de cette date, des descriptions d'infections nosocomiales (surtout en soins intensifs et dans les unités de chirurgie) dues à des souches d'*E. coli* multirésistantes et résistantes aux C3G par production soit d'une BLSE, soit d'une céphalosporinase de type AmpC plasmidique se multiplient (Carattoli *et al.*, 2005). Aux Etats-Unis, une souche multirésistante d'*E. coli* produisant la $\bullet$ -lactamase CMY-2 à support plasmidique a été caractérisée (Sanchez *et al.*, 2002a et 2002b). En Australie, une $\bullet$ -lactamase non caractérisée a été retrouvée chez 10 chiens atteints pour la grande majorité d'entre eux d'infections génito-urinaires, ou post-opératoires (chirurgies orthopédique et abdominale) dans une structure hospitalière d'enseignement vétérinaire. Une résistance concomitante aux fluoroquinolones récentes a été constatée. (Warren *et al.*, 2001). Ultérieurement, l'identification de deux souches clonales distinctes d'*E. coli* multirésistantes a été réalisée. L'une d'entre elles était productrice de CMY-7 (support plasmidique et diffusible) (Sidjabat *et al.*, 2006a et 2006b). En 2007, des infections nosocomiales à *Enterobacter* sp. produisant SHV-12 ou CMY-2 (Sidjabat *et al.*, 2007) ont été rapportées dans la même structure.

Tableau XXXIII : Mesures d'hygiène face aux SARM (Leonard et Markey, 2006 ; Lloyd *et al.*, 2007).

Critères	Mesures de contrôle	Commentaires
Eviter l'introduction de l'infection	Détecter les animaux porteurs (portage nasal) ou infectés hospitalisés, et isoler l'animal en attente d'un résultat négatif	
Eviter la transmission de l'animal à l'homme ou de l'homme à l'animal	Hygiène des mains : - Lavage des mains correct à base d'une solution alcoolique - Couvrir les blessures et les lésions de la peau - Utiliser des gants, des masques, des protections oculaires, et un matériel de décontamination des plaies à usage unique - Asepsie chirurgicale stricte - Dépister les SARM sur le personnel soignant	Mesures les plus importantes car une mauvaise hygiène des mains est le vecteur principal de la contamination
Eviter la transmission d'un animal à un autre	Isoler tous les animaux suspects : - Ne pas les faire transiter dans la salle d'attente - Hospitalisation dans un local « contagieux »	Limites imposées par les structures hospitalières
Eviter la transmission indirecte	Mesures strictes de nettoyage et désinfection : - De toutes les surfaces de contact, y compris les portes, les stylos, les stéthoscopes, téléphones - Différencier les zones infectées de celles qui ne le sont pas - Matériel dédié uniquement aux cas suspects ou contaminés	La transmission à partir de l'environnement pourrait être de plus grande importance qu'en médecine humaine (plus précisément en médecine équine)

De plus, l'analyse au Portugal en 2004 de selles de chiens sains a révélé un portage au niveau digestif d'*E. coli* synthétisant CMY-2, TEM-52, ou CTX-M-1 pour 6,6% des animaux testés (Costa *et al.*, 2004). En 2008, Moreno *et al.* ont décrit chez le chien CTX-M-14, CTX-M-9 et PER-2. Ma *et al.* (2009) ont mis en évidence sur des chiens, en Chine, chez des souches d'entérobactéries produisant des β -lactamases de type CTX-M des gènes de résistance plasmidiques à l'ensemble des quinolones, y compris des fluoroquinolones récentes (*qepA*, *qnrB4* et *qnrB6*, *aac(60)-Ib-cr*). Parfois deux gènes de résistances sont associés conférant des résistances de haut niveau à la ciprofloxacine (16-32 mg/L).

Cela pose deux problèmes majeurs :

- Les traitements antibiotiques chez le chien peuvent permettre la sélection de souches multirésistantes possédant une BLSE ;
- L'animal de compagnie constitue un réservoir de plasmides multirésistants aux antibiotiques. Les animaux en contact avec l'homme ont la possibilité de leur transmettre ces résistances : même si le maintien dans le tube digestif de l'homme des souches résistantes est peu probable, le temps est suffisant au cours du transit digestif

pour permettre une conjugaison et le passage de plasmides dans des *Enterobacteriaceae* humaines.

Le risque de dissémination de l'homme à l'animal et de l'animal à l'homme de gènes de résistances aux antibiotiques existe donc, y compris à des antibiotiques de dernière génération comme les C3G ou les C4G.

3) Les entérocoques résistants aux glycopeptides

A notre connaissance, une unique souche d'entérocoque vanco-R (VRE pour Vancomycin Resistant *Enterococcus*) responsable d'infection chez le chien (mammite) a été mise en évidence (Manson *et al.*, 2003). Cependant, la large dissémination de VRE chez les animaux de rente en Europe, liée à l'utilisation de l'avoparcine comme additif alimentaire, a été décrite (motivant l'interdiction en 2006 de l'antibiosupplémentation animale). Cette dissémination concerne l'espèce canine, puisqu'une fréquence élevée de VRE a été retrouvée dans le tube digestif de chiens vivant en contact avec des animaux de ferme, mais aussi dans les zones urbaines (Devriese *et al.*, 1996 ; Herrero *et al.*, 2004).

Le chien est un réservoir d'*Enterococcus faecium* portant le gène *vanA*, gène supporté par des transposons présents sur des plasmides. De ce fait, il y a également des risques potentiels de transfert à l'homme, directement par contact avec le chien, de souches résistantes et, secondairement, d'un transfert horizontal de *vanA* à des entérocoques présents dans le tube digestif de l'homme (Lester *et al.*, 2006).

De même, l'emploi ancien de la virginiamycine dans les aliments antibiosupplémentés aurait permis la sélection dans les flores intestinales animales d'*E. faecium* résistants aux synergistines et, en particulier, à la quinupristine/dalfopristine (Hershberger *et al.*, 2004 ; Leener *et al.*, 2005). Des *E. faecium* de ce type ont été caractérisés chez le chien (Guardabassi *et al.*, 2004).

Récemment, des souches d'*E. faecium* résistantes à l'ampicilline (qui est un traitement de référence à ces infections) ont été décrites chez des chiens sains dont certaines appartiennent au clone épidémique CC17 responsable d'infections nosocomiales chez l'homme (Damborg *et al.*, 2008 et 2009).

4) Evolution d'autres germes problématiques vers la résistance ?

Le genre *Acinetobacter* et plus particulièrement *A. baumannii* chez le chien peut être responsable d'infections nosocomiales, et est bien souvent multirésistant à de nombreux antibiotiques.

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie dont les résistances envers le peu d'antibiotiques auquel elle est naturellement sensible augmentent, avec des résistances pour 27 % des souches à la gentamicine, et pour 24% à l'enrofloxacin (Werckenthin *et al.*, 2007). L'association gentamicine-fluoroquinolone, peu pratique à l'usage, est recommandée par Ganière (2009) pour limiter le risque de sélection de résistance.

Conclusion

L'émergence de souches bactériennes multirésistantes chez le chien a deux conséquences :

- Le risque de développement d'infections nosocomiales qui va de pair avec une médecine canine faisant de plus en plus appel à des techniques chirurgicales de pointe et aux soins intensifs (Weese, 2008a) ;
- Un risque en santé publique. Des règles d'hygiène strictes sont à appliquer pour éviter la dissémination des résistances, non seulement entre les animaux porteurs et/ou infectés, mais également entre les animaux et les hommes.

La dispersion des animaux domestiques limite dans une certaine mesure la dissémination des souches résistantes. La description croissante d'infections nosocomiales avec l'émergence de bactéries résistantes dans les structures hospitalières vétérinaires souligne cependant le risque réel, d'autant plus que la promiscuité entre l'animal et son propriétaire est un facteur de risque supplémentaire de la transmission de germes résistants ou de supports génétiques de résistance à des antibiotiques utilisés chez l'homme en dernière intention.

Chapitre 2 : Antibiothérapie des infections bactériennes du chien

Raisonnement l'antibiothérapie signifie justifier l'usage des antibiotiques et adapter les prescriptions en fonction de chaque pathologie et de chaque patient. Cette partie détaille, pour chaque infection bactérienne rencontrée chez le chien, des plus fréquentes aux plus rares, les microorganismes qui en sont responsables, l'intérêt ou pas de recourir au diagnostic bactériologique, et les critères finaux de choix du traitement. Pour cela, certains ouvrages de référence ont été utilisés (Greene, 2006 ; Puyt, 2009 ; Euzéby J.P., Dictionnaire de Bactériologie Vétérinaire, <http://www.bacterio.cict.fr/bacdico.html> : ce site sera cité de la sorte, Euzéby, date de la dernière mise à jour de la fiche consultée).

Les infections cutanées

Les pyodermites

Les pyodermites sont le résultat d'une infection bactérienne suppurée de la peau, qu'elles soient primaires ou, plus souvent, secondaires à une dermatose sous-jacente. D'après Greene (2006) sont distinguées :

- les **pyodermites superficielles** limitées à l'épiderme et concernant parfois le follicule pileux (intertrigos, impétigos, folliculites)
- les **pyodermites profondes** dans lesquelles le derme est atteint, parfois l'hypoderme et les tissus sous-cutanés (furonculoses, cellulites, le complexe pyodermite interdigitée)
- les **pseudopyodermites** (dermatite pyotraumatique, furunculose éosinophilique, cellulite juvénile, pyodermite néonatale). L'infection bactérienne ne joue aucun rôle ou un rôle secondaire dans ces pyodermites.
- Récemment, Cardiergues et Jullian (2005) ont décrit les syndromes de prolifération bactérienne. Ces pyodermes de surface ne constituent pas à proprement parler une infection de la peau, mais correspondent à un processus inflammatoire associé à une pullulation bactérienne (Guardabassi *et al.*, 2008). L'avis de différents auteurs est partagé quant au recours à une antibiothérapie systémique dans ce cadre (Cardiergues et Jullian, 2005 ; Guardabassi *et al.*, 2008).

La flore résidente constitue un écosystème regroupant moins de 350 bactéries par cm² chez un chien sain. Elle empêche le développement des bactéries dites pathogènes par occupation de la niche écologique et sécrétion de substances antimicrobiennes. Il existe très peu de données sur la composition des flores cutanées commensales du chien (Tableau I).

Tableau I : Flore bactérienne cutanée normale du chien (Euzéby, 2002).

Flore résidente	Flore transitaire
Staphylocoques à coagulase positive (S. <i>pseudintermedius</i>) Staphylocoques à coagulase négative Streptocoques Űhémolytiques <i>Micrococcus sensu lato</i> Streptocoques • hémolytiques (<i>Streptococcus canis</i> , streptocoques des groupes C, G et L) <i>Corynebacterium</i> sp. <i>Clostridium</i> sp. <i>Propionibacterium</i> sp. <i>Acinetobacter</i> sp.	Staphylocoques à coagulase positive (<i>Staphylococcus intermedius</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i>) <i>Enterococcus</i> sp. <i>Proteus</i> sp. <i>Enterobacter</i> sp. <i>Klebsiella</i> sp. <i>Escherichia coli</i> <i>Pasteurella</i> sp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Bacillus</i> sp.

La grande majorité des pyodermites est due à des *Staphylococcus* à coagulase positive (Euzéby, 2002), parmi lesquels figure *Staphylococcus intermedius* (Quinn et al., 1994 ; Greene, 2006).

Liste des bactéries impliquées chez le chien dans les infections cutanées (Euzéby, 2002)

<u>Staphylocoques à coagulase positive</u> : + + + + <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> <i>Staphylococcus intermedius</i> (environ 82 % des cas selon des estimations anciennes) <i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> <u>Autres bactéries</u> : <i>Streptococcus canis</i> Streptocoques du groupe C <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Escherichia coli</i>, <i>Proteus</i> sp.) * <i>Enterococcus</i> sp.* Staphylocoques à coagulase négative* <u>Bactéries rares</u> : Mycobactéries atypiques <i>Corynebacterium auriscanis</i> <i>Nocardia asteroides</i> <i>Actinomyces</i> sp.
--

*Rôle controversé

Staphylococcus intermedius (Euzéby, Fichier : *Staphylococcus intermedius*, Août 2005) est considéré comme le staphylocoque responsable de la majeure partie des infections suppurées chez le chien. *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* et *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans* sont aussi isolés dans les pyodermites canines : sur un total de 52 souches,

48 ont été identifiées comme *S. intermedius*, 2 comme *S. aureus*, et 2 comme *S. schleiferi* subsp. *coagulans* (Woldehivet et Jones, 1990 ; Bes *et al.*, 2002 ; Holm *et al.*, 2002).

L'identification phénotypique conventionnelle de ces trois espèces ou sous espèces est difficile pour un laboratoire de routine (Zdovc *et al.*, 2004 ; Jousson *et al.*, 2007). *S. schleiferi* subsp. *schleiferi* serait aussi agent de pyodermites canines (Frank *et al.*, 2003 ; May *et al.*, 2005). En 2005, Devriese *et al.* ont décrit une nouvelle espèce de staphylocoque, *Staphylococcus pseudintermedius*, qui appartient au groupe phylogénétique « *S. intermedius* » avec *S. delphini*. Ces trois espèces sont difficiles à reconnaître d'après des caractères phénotypiques et l'identification de *S. pseudintermedius* nécessite de recourir à des techniques moléculaires. Selon certains auteurs, il semblerait que *S. pseudintermedius* soit l'espèce prédominante de staphylocoques à coagulase positive dans les prélèvements cliniques chez le chien et chez les animaux sains (Devriese *et al.*, 2005 ; Sasaki *et al.*, 2007b ; Bannhoefer *et al.*, 2009). Dans la suite du texte, le terme « *S. intermedius* » *sl* sera par conséquent utilisé.

L'identification précise d'une souche de staphylocoque à coagulase positive isolée lors de pyodermites chez le chien devrait être réalisée, car la **fréquence des souches méti-R** serait élevée chez *S. schleiferi* (Frank *et al.*, 2003) et chez *S. pseudintermedius* (Ruscher *et al.*, 2009). De plus, *S. schleiferi* est plus fréquemment résistant aux fluoroquinolones que « *S. intermedius* » (Intorre *et al.*, 2007).

L'isolement à l'état pur de staphylocoques à coagulase positive et/ou la mise en évidence à l'examen direct de cocci à Gram positif dans le cytoplasme des granulocytes neutrophiles permet d'établir le diagnostic étiologique.

Lorsqu'une souche de « *Staphylococcus intermedius* » *sl* est associée à une ou plusieurs autres espèces mentionnées dans la liste, le rôle de l'espèce (ou des espèces) associée(s) est **controversé, plus particulièrement pour les Enterobacteriaceae, les Enterococcus spp., et les staphylocoques à coagulase négative** (Euzéby, 2002). Ce sont soit des contaminants (*Proteus mirabilis*, *E. coli*), soit des envahisseurs secondaires, à la suite d'une infection primaire par le complexe « *S. intermedius* ».

D'autres bactéries sont rarement isolées de pyodermites :

- *P. aeruginosa* (Hillier *et al.*, 2006 ; Baxter et Vogelneustadt, 2008) (*cf.* traitement des pyodermites à *P. aeruginosa*). Dans certains cas, l'infection a pu être rapportée à

l'emploi d'un shampoing contaminé ou à un traitement concomitant par la cyclosporine, un immunosuppresseur.

- Des bactéries responsables de lésions cutanées granulomateuses : mycobactéries autres que tuberculeuses, *Nocardia asteroides*, *Actinomyces* sp. (Kirpensteijn et Fingland, 1992). Ces infections sont traitées dans les fiches sur les infections particulières.
- *Corynebacterium* sp. : une des six souches de *Corynebacterium auriscanis*, une nouvelle espèce bactérienne décrite en 1999 à partir de prélèvements cliniques chez le chien, avait été isolée, à l'état pur, d'une pyodermite profonde (Collins *et al.*, 1999). En l'absence d'autres données, son rôle pathogène chez le chien n'est pas confirmé mais son rôle pyogène a été mis en évidence dans des surinfections consécutives à des morsures chez l'homme (Byggott *et al.*, 2008).

Le traitement des pyodermites du chien visera à éliminer les staphylocoques du complexe *S. intermedius*. Il est souvent suffisant pour assurer la guérison clinique.

Tableau II : Liste des antibiotiques réputés naturellement actifs sur « *S. intermedius* ».

Pénicilline G
Amoxicilline ± acide clavulanique
Céfalexine
Céfovécine
Dihydrostreptomycine
Gentamicine
Lincomycine Clindamycine
Doxycycline Tétracycline Oxytétracycline
Enrofloxacin Marbofloxacin Difloxacin
Cotrimoxazole
Acide fusidique
Bacitracine

Traitement d'une pyodermite localisée

Le traitement des pyodermites localisées, définies comme des infections en un site unique représentant moins de 2% de la surface corporelle, fait l'objet de débats (Greene, 2006), certains s'interrogeant sur la justification d'une antibiothérapie systémique. Une antibiothérapie locale présente les avantages d'atteindre une grande concentration

d'antibiotique localement sans avoir les effets secondaires liés à la toxicité des antibiotiques utilisés par voie générale.

Néanmoins, ce sont alors les **topiques antiseptiques qui doivent être privilégiés** (Mason, 1993).

La forme galénique sera de préférence une lotion à un shampoing. Parmi les molécules disponibles, le choix porte sur :

- **la chlorhexidine à 0,5-2% (HIBISCRUB® 4%, Pitman-More dilué par exemple) en premier choix ;**
- **le lactate d'éthyle à 10% (ETIDERM®, Virbac) moins actif ;**
- le peroxyde de benzoyle, utilisé à une concentration inférieure à 2,5 % est irritant et d'activité antibactérienne médiocre ;
- La polyvinylpyrrolidone iodée a un large spectre mais est irritante et asséchante (Curtis, 1998).

L'application de l'antiseptique doit être **renouvelée trois à quatre fois par jour pendant 7 jours**, ce qui est contraignant pour le propriétaire.

Six antibiotiques sont disponibles dans des préparations à usage cutané : la néomycine (lotion ou pommade), la kanamycine (lotion), la gentamicine (pommade) (ces trois aminosides étant associés à des anti-inflammatoires stéroïdiens), la sulfapyridine (pommade), l'acide fusidique (pommade) et les tétracyclines (spray).

Le choix est restreint à deux molécules (néomycine et kanamycine) si l'usage de pommade ou de spray est exclu. Une résistance croisée existe pour ces deux molécules chez les staphylocoques. Les fréquences de résistance sont très variables selon les auteurs (de 1 à 32 %) (Tableau III).

Les présentations commerciales citées, hormis **l'acide fusidique**, sont associées à des anti-inflammatoires (stéroïdiens ou non).

Associés à des corticoïdes, leur activité n'est pas clairement démontrée et ils sont parfois accusés d'être responsable de dermosensibilisation (Werner et Russell, 1999).

L'acide fusidique, à spectre étroit et à excellente activité contre les staphylocoques, y compris les staphylocoques méti-R, a été préconisé en usage de première intention par

Heripret et Bensignor (2005). La probabilité élevée de sélectionner des souches résistantes lors de monothérapie limite son intérêt. Holm *et al.* (2002) ont d'ailleurs rapporté une fréquence de résistance de 16 % et Norström *et al.* (2009) de 49 %.

Son utilisation reste réservée aux cas pour lesquels une composante inflammatoire importante est notée.

La réponse au traitement est **contrôlée au bout d'une semaine**. Lors d'échec thérapeutique ou lors de récurrences à plus ou moins long terme, il faut mettre en place une antibiothérapie systémique que certains préconisent dès l'apparition des lésions (Greene, 2006).

Traitement des pyodermites superficielles et profondes étendues

Le traitement des pyodermites superficielles étendues, et *a fortiori* profondes, nécessite l'usage **d'antibiotiques par voie générale**.

Un résultat favorable ne pourra être obtenu que si y sont associées la tonte et une antiseptie sous la forme d'un shampoing à base de chlorhexidine (ou de lactate d'éthyle), réalisé 4 fois par semaine initialement, voire tous les jours, puis deux fois par semaine. La durée d'application du produit est de 10 minutes suivie d'un rinçage à l'eau claire et d'un séchage, et est accompagnée ou non d'une vaporisation d'un réhydratant non gras (ex : HUMIDERM®) (De Boer, 1990).

Préalablement à l'instauration d'une antibiothérapie probabiliste, **un examen cytologique après coloration rapide (type DIFF-QUICK®)** doit être réalisé. Il permettra de déterminer si la pyodermite est bien d'origine staphylococcique et s'il est nécessaire de demander un diagnostic bactériologique avec isolement et identification.

La mise en place empirique d'une antibiothérapie sans recours à l'examen bactériologique sera réalisée si :

- la pyodermite n'est pas récidivante
- **seuls des cocci sont visibles en position intracytoplasmique au sein des PNN**
- la pyodermite est limitée en termes de gravité clinique (pyodermites profondes)

Le prélèvement (Guérin-Faubleé, 2004) sera de préférence fait sur une pustule. Le pus est prélevé par ponction-aspiration après désinfection de la surface à l'alcool à 70°, puis étalé sur une lame porte-objet. Le matériel peut aussi être recueilli à partir d'ulcères si aucune pustule n'est intacte. La réalisation d'un écouvillonnage est possible (écouvillon en matière synthétique et à manche en plastique). Il ne faut pas désinfecter la zone à prélever mais un nettoyage préalable avec une compresse stérile et du sérum physiologique est indispensable.

La présence de coques dans des polynucléaires neutrophiles dégénérés (cellules boursoufflées, décolorées, à noyau hypersegmenté et pycnotique), associés éventuellement à des polynucléaires « sains » et des bactéries en position extracellulaire, permet de **confirmer que la pyodermite est d'origine staphylococcique**.

Si des bacilles sont observés ou lors de pyodermite grave ou récidivante, il est recommandé d'envoyer le prélèvement au laboratoire. Le pus d'une pustule est alors déposé sur un écouvillon. Les écouvillons sont acheminés en milieu de transport semi-gélosé.

L'antibiotique choisi doit avoir une bonne diffusion cutanée et être réputé actif sur les staphylocoques à coagulase positive isolés de pyodermes canines (**activité bactéricide** de préférence). De plus, le traitement étant long, il doit avoir une **toxicité faible**, il doit être **facilement administrable** par le propriétaire, et de **prix raisonnable** pour que l'observance soit correcte (Carlotti et Leroy, 1995).

Parmi les antibiotiques réputés naturellement actifs sur les staphylocoques et disponibles en préparations vétérinaires, sont à exclure :

- Les aminosides qui ont une mauvaise diffusion cutanée et ne sont administrables que par voie injectable ;
- L'acide fusidique et la bacitracine qui n'existent que sous forme de topiques ;
- La pénicilline G et la lincomycine disponibles que sous formes injectables.

De plus, les lincosamides, les tétracyclines et le cotrimoxazole ont une activité plutôt de type bactériostatique.

Le choix est donc restreint par ces premiers critères à l'amoxicilline (+/- acide clavulanique), à la céfalexine, à la céfrovécine (injectable mais prescrite une fois tous les 14 jours) et à deux fluoroquinolones récentes, l'enrofloxacin et la marbofloxacin (la difloxacin, en raison de sa voie d'élimination particulière est d'intérêt pharmacocinétique moindre). Selon les critères pharmacocinétiques, ce sont les fluoroquinolones récentes qui devraient être privilégiées, les concentrations cutanées étant supérieures à celles obtenues avec les β -lactamines.

Des critères bactériologiques sont aussi à considérer. « *S. intermedius* » aurait moins évolué vers la résistance que les souches humaines de *S. aureus*. Les résultats des

études sur les fréquences de résistance aux antibiotiques de « *S. intermedius* » sont difficiles à comparer en raison de l'utilisation de techniques différentes et surtout des critères d'interprétation retenus. De plus, il peut y avoir des variations d'un pays à l'autre et en fonction de la nature du prélèvement. Ainsi, Holm *et al.* (2002) ont montré que les souches isolées préalablement à la mise en place d'une antibiothérapie sont moins souvent résistantes à l'érythromycine, à la clindamycine ou à l'acide fusidique que celles provenant de cas de pyodermites récurrentes. Par contre, les fréquences de résistance ne sont pas significativement différentes lors de pyodermites superficielles et profondes.

A la fin des années 90, les résistances concernaient principalement les β -lactamines (les pénicillines G et A) par production d'une β -lactamase et, moins fréquemment, les tétracyclines par diffusion du gène *tet(M)* qui code pour une protéine protégeant la cible ribosomale (Werckenthin *et al.*, 2001 ; Kim *et al.*, 2005 ; Norström *et al.*, 2009). Des études plus récentes ont confirmées ces résultats (Tableau III) (Holm *et al.*, 2002 ; Ganière *et al.*, 2005 ; Kim *et al.*, 2005 ; Futagawa-Saito *et al.*, 2007 ; AFSSA, RESAPATH, rapport 2008). La résistance aux antibiotiques des staphylocoques à coagulase positive serait stable dans le temps (Shimizu *et al.*, 2001 ; Petersen *et al.*, 2002). Selon Shimizu *et al.* (2001), ces résistances concerneraient principalement les tétracyclines, puis la kanamycine et enfin l'érythromycine et les lincosamides. Une augmentation des fréquences de résistance aux macrolides et aux lincosamides a été rapportée par certains auteurs (Holm *et al.*, 2002) (phénotype MLS_B). Le déterminant en cause *erm(R)* est codé par un transposon (Werckenthin *et al.*, 2001 ; Boerlin *et al.*, 2001 ; Norström *et al.*, 2009). La résistance aux sulfamides potentialisés est très variable selon les études (de 0 % à 57 %) (Holm *et al.*, 2002 ; Kim *et al.*, 2005 ; Ganière *et al.*, 2005).

Tableau III: Sensibilité aux antibiotiques (en %) de souches de staphylocoques à coagulase positive isolées de pyodermites chez le chien.

Antibiotiques	Holm <i>et al.</i> (2002)	Futagawa-Saito <i>et al.</i> (2007)	Kim <i>et al.</i> (2005)	Ganière <i>et al.</i> (2005)	AFSSA (2008)
	Suède 1995-1996 N= 394 Microdilution	Japon 1998-2001 N = 44 Disques	Corée 2002 N = 160 Disques	France 2002 N = 50 CMI en Agar	France 2008 Disques
Pénicilline G	24		19	38	38
Ampicilline		4.5			
Oxacilline	100	100	91	100	97
Streptomycine	72			72	52
Néomycine					85
Kanamycine	99	68	98	72	73
Gentamicine	99	84	56	98	94
Erythromycine	72	77	52	72	68
Clindamycine	78	16	53	74	
Lincomycine					73
Ciprofloxacin			74		
Enrofloxacin	99			98	94
Marbofloxacin				92	95
Tétracycline	74	36	10	54	59
Cotrimoxazole	99		43		76
Triméthoprime				100	
Acide fusidique	84				94
Chloramphénicol	98		82	70	76

Compte tenu de ces données, les antibiotiques à retenir en première intention sont le **co-amoxiclav**, la **céfalexine**, la **céfovécine** et les **fluoroquinolones récentes**.

L'utilisation de la clindamycine ou d'un sulfamide potentialisé (SULTRIAN[®], SEPTOTRYL[®]), qui ont des propriétés pharmacologiques intéressantes ne peut se faire qu'en seconde intention, après vérification de la sensibilité par un antibiogramme.

La résistance aux fluoroquinolones récentes (marbofloxacin ou enrofloxacin) est rare (Holm *et al.*, 2002 ; Petersen *et al.*, 2002 ; Coelho-Baptista *et al.*, 2003 ; Ganière *et al.*, 2005).

Néanmoins, le traitement des pyodermites est long. Le principal mécanisme de résistance aux fluoroquinolones est dû à l'accumulation de mutations dans les gènes *par* (Intorre *et al.*, 2007). **Au cours d'un traitement long, la possibilité de sélection de polymutants résistants n'est pas exclue** (Ganière *et al.*, 2001 ; Coelho-Baptista *et al.*, 2003).

Choix de la molécule : (toujours associée à un traitement topique)

Malgré l'intérêt pharmacocinétique des fluoroquinolones, le premier choix en antibiothérapie probabiliste (Ihrke *et al.*, 1999) serait donc une **•-lactamine résistante aux β-lactamases** (Tableau IV).

Les souches méti-R sont considérées comme très rares (Harvey et Hunter, 1999 ; Mason et Kietzmann, 1999 ; Stegemann *et al.*, 2007 ; Six *et al.*, 2008). Néanmoins, l'augmentation du nombre des descriptions pourrait signifier une augmentation de leur prévalence (*cf.* SARM partie 1). **A très court terme, contrairement à ce qui est proposé, il sera peut-être nécessaire de réaliser systématiquement un prélèvement pour diagnostic bactériologique et antibiogramme avant tout traitement.** Cela ne dispensera en aucun cas de l'examen cytologique direct.

Tableau IV : Antibiothérapie des pyodermites canines

1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention
Co- amoxiclav (12.5-20 mg/kg/8-12h) Céfalexine (15-30 mg/kg/12h) Céfovécine (8 mg/kg/14 jours SC)	Enrofloxacin (5-20 mg/kg/24h) Marbofloxacin (2.5-5 mg/kg/24h)

Les antibiotiques étant administrés sur une durée minimale de 3 semaines (Tableau V), l'usage de préparations d'un coût raisonnable est souvent un facteur de choix du traitement. La céfalexine et l'association amoxicilline- acide clavulanique sont de coût similaire (*cf.* annexe 1) mais nécessitent une administration biquotidienne qui complique l'observance du traitement. La céfovécine présente l'avantage pharmacocinétique d'obtenir des concentrations au dessus des CMI durant 14 jours après une injection unique. Son coût rapidement prohibitif limite son usage en pratique courante à de petits animaux. De plus, elle est considérée comme une C3G et son emploi doit être la plus rare possible.

Les fluoroquinolones sont non concentration-dépendantes sur les staphylocoques. Ces molécules seraient à réserver aux pyodermites à *P. aeruginosa*.

Les sulfamides potentialisés (15-30 mg/kg/12h) sont toxiques lors de traitements longs et des résistances peuvent rapidement se mettre en place.

La clindamycine (11 mg/kg/12h) est éventuellement utilisable.

Tableau V : Durée du traitement des pyodermites (Chervier *et al.*, 2008)

	<u>Pyodermites locales et étendues</u>	<u>Pyodermites profondes</u>
<u>Durée minimale</u>	3 semaines	12 semaines
<u>Quand arrêter ?</u>	10 jours après la guérison clinique des lésions	3 semaines après la guérison clinique des lésions
<u>Suivi</u>	Réévaluation toutes les 3 semaines (examen clinique et cytologique)	Réévaluation toutes les 3-4 semaines

En cas d'échec, il faut rechercher une pathologie sous-jacente, vérifier la tonte et les mesures d'antisepsie réalisées, ainsi que la bonne observance du traitement.

Un calque cutané suggérant la présence de plusieurs espèces bactériennes et un échec thérapeutique au bout de 7 à 10 jours de traitement sont des arguments en faveur de la réalisation d'un antibiogramme.

Un antibiogramme pourra être réalisé après un arrêt de 4 jours du traitement antibiotique.

Cas particulier des pyodermites à *Pseudomonas aeruginosa*

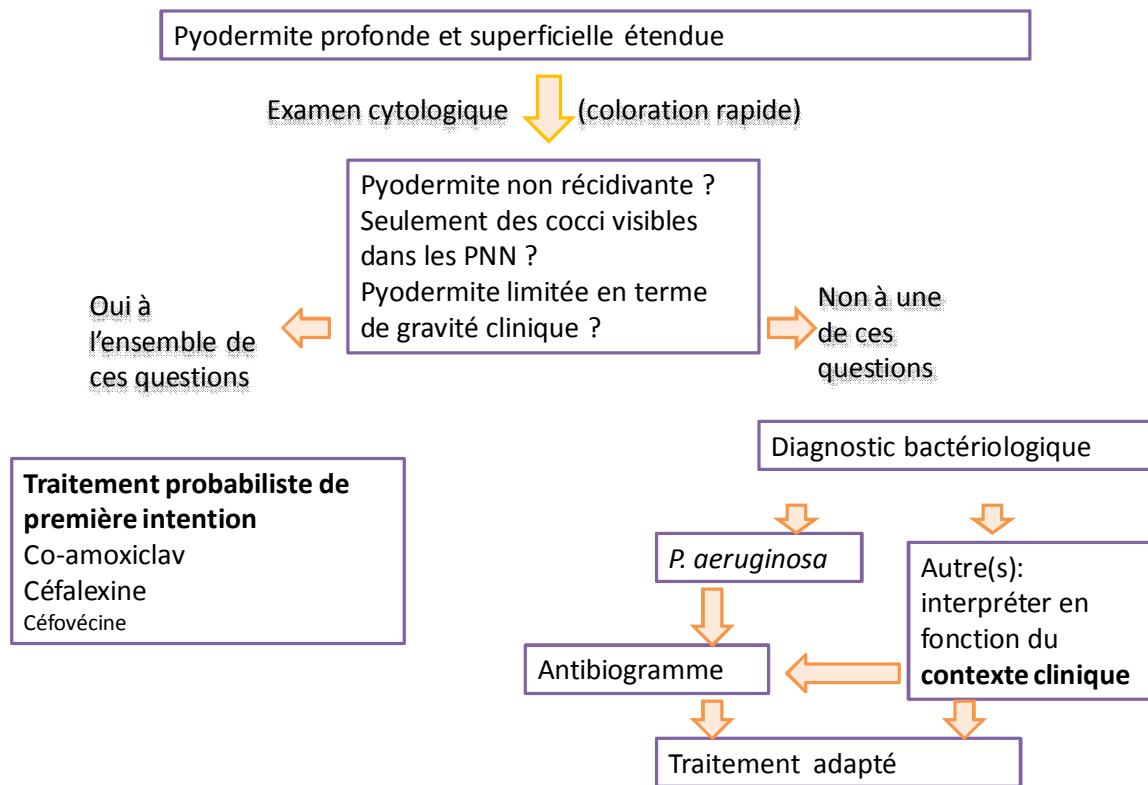
Le nombre des molécules réputées actives sur *P. aeruginosa* et disponibles en médecine vétérinaire pour le traitement des pyodermites est très réduit : **la marbofloxacin, l'enrofloxacin et la gentamicine.**

La colistine n'est pas utilisable, car elle a une mauvaise distribution cutanée, doit être employée par voie injectable et est toxique. Il en est pratiquement de même pour la gentamicine. Il est nécessaire de réaliser un antibiogramme pour vérifier la sensibilité aux fluoroquinolones récentes (Petersen *et al.*, 2002).

Une efficacité clinique de l'enrofloxacin ou de la marbofloxacin ne peut être attendue que si les posologies sont élevées (respectivement 20 mg/kg/24h et 5 mg/kg/24h) (Boothe, 2006).

Si l'indicateur d'efficacité retenu est le rapport AUC/CMI, la marbofloxacin aurait un léger avantage sur l'enrofloxacin. Les chances thérapeutiques sont de toute façon limitées, sauf si la cause primaire de la pyodermite peut être caractérisée et éliminée.

Figure 1 : Démarche diagnostic proposée lors de pyodermite bactérienne.



Löacné canine

Löacné canine est une dermatose döetiologie multifactorielle, à composante inflammatoire et (sur)infectieuse (infection par des bactéries du complexe « *S. intermedius* »). Des traitements locaux sont préconisés (cf. pyodermites superficielles) mais peuvent être associés à un traitement systémique. Une étude menée par Bensignor et Gaguère (2005), montre löintérêt de löadministration de doxycycline à la dose de 10 mg/kg/24h avec une amélioration significative des scores lésionnels durant le traitement. Ce composé a pour intérêt döavoir une bonne diffusion tissulaire et intracellulaire mais, par contre, les résistances sont fréquentes.

Les plaies, abcès sous-cutanés, phlegmons et fistules

Les plaies traumatiques septiques

Etiologie

Tableau VI: Etiologie des plaies.

Les plaies « propres »	Les plaies « contaminées »	Les plaies infectées
Plaies chirurgicales : Taux d'infection entre 2,5 et 4,7% (Greene, 2006)	Suite à un traumatisme récent (ex : corps étranger, morsure) Suite à une contamination au cours de la chirurgie	Matériel abcédé / suppuration Contamination fécale Ancienneté du traumatisme (> 4 h) Erreur majeure dans l'asepsie

Les infections des plaies suite à des morsures de chien ou de chat sont très fréquentes. Les bactéries responsables (encadré) sont naturellement présentes dans la cavité buccale des animaux mordeurs. Ce sont les staphylocoques à coagulase positive qui prédominent, notamment le complexe « *S. intermedius* ». *Pseudomonas aeruginosa* peut aussi être un agent de surinfection. Très souvent, des suppurations mixtes à anaérobies seront observées avec des infections polymicrobiennes où les anaérobies strictes sont associées à de nombreuses autres espèces à métabolisme mixte. *Neisseria animaloris* et *Neisseria zoodegmatis* sont plutôt responsables d'infections pleurales consécutives à un traumatisme. Ce sont des bactéries rarement caractérisées dans des infections canines tout comme les *Actinomyces* (cf. infections particulières) responsables de suppurations chroniques.

Bactéries impliquées dans l'infection des plaies chez les carnivores domestiques (Euzéby, 2002).

Staphylocoques à coagulase positive <i>Streptococcus canis</i> Streptocoques du groupe C : <i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Neisseria animaloris</i> (EF4a) <i>Neisseria zoodegmatis</i> (EF4b) Bactéries anaérobies (<i>Clostridium</i> sp., <i>Bacteroides sensu lato</i>, <i>Prevotella</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp.), <i>Actinomyces viscosus</i>, <i>Actinomyces hordeovulneris</i>
--

Diagnostic biologique

Les suppurations à anaérobies sont cliniquement reconnaissables (pus abondant, nauséabond) et le diagnostic bactériologique, difficile, ne présente pas d'intérêt majeur.

Le clinicien peut faire un examen direct pour vérifier la présence de coques à Gram positif et exclure *Pseudomonas aeruginosa*. L'observation de nombreux types morphologiques et la rareté des PNN évoquent une infection à anaérobies.

Le prélèvement pour un éventuel diagnostic bactériologique doit être fait soigneusement après un nettoyage par du sérum physiologique stérile, en profondeur et par aspiration s'il y a fistulisation. Si une recherche de bactéries anaérobies est demandée, il sera acheminé rapidement au laboratoire dans un milieu de transport spécifique pour anaérobies ; le contact avec l'air devra être limité au maximum.

Traitement

Le traitement repose essentiellement sur une antisepsie correcte et répétée (polyvidone iodée ou chlorhexidine +/- eau oxygénée en cas de suspicion d'infection anaérobie pour les parties profondes) des lésions superficielles, voire éventuellement sur l'application d'antibiotiques topiques. Un parage et un drainage doivent y être associés, ainsi que le retrait d'éventuels corps étrangers. Si une atteinte de l'état général est observée, une antibiothérapie par voie générale doit être mise en place.

Pour les plaies infectées par des staphylocoques, le choix de l'antibiotique sera le même que dans le cas des pyodermites (*cf.* fiche pyodermite). La céfrovécine a également cette indication dans l'AMM (Stegemann *et al.*, 2007 ; Six *et al.*, 2008).

Pour les plaies à *Pseudomonas aeruginosa*, l'utilisation de marbofloxacin à posologie élevée (*cf.* pyodermite à *P. aeruginosa*) est conseillée.

Les suppurations à anaérobies sont souvent dues chez le chien à *Bacteroides* *sl.* Ces bactéries possédant des β -lactamases naturelles, et une résistance naturelle aux fluoroquinolones récentes vétérinaires (*cf.* chapitre 1, partie 5), le recours à l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique est conseillé. En fonction de la gravité clinique, on lui associera ou pas un nitro-imidazolé (métronidazole, 10 mg/kg/12h PO ou tinidazole 15 mg/kg/12h PO) (Sarkiala *et al.*, 1991). La clindamycine a une bonne distribution tissulaire et est naturellement active sur les bactéries anaérobies strictes mais il existe des résistances acquises.

Le traitement prophylactique post-chirurgical devra durer 5 jours et ne sera pas poursuivi au-delà si aucun signe de suppuration ou d'exsudation n'est noté. En cas de risque d'ostéomyélite (trauma osseux sous jacent), un minimum de 6 semaines d'antibiothérapie est indiqué, avec écouvillonnage et examen bactériologique au niveau des fragments osseux.

Cas particuliers

Abcédation des sacs anaux

Les bactéries couramment responsables de cette infection sont des entérocoques et secondairement des clostridies. Généralement, une irrigation locale à l'aide d'un antiseptique suffit ; dans les cas plus avancés, le recours à la chirurgie peut être nécessaire. Un traitement systémique n'est mis en place qu'en cas d'inflammation très sévère. D'après Giguère *et al.* (2006), le recours au co-amoxiclav serait efficace.

Infections sur cathéters

Les bactéries isolées sont essentiellement des entérobactéries. Les bactéries de l'environnement et les staphylocoques à coagulase positive ou négative (appartenant à la flore cutanée) semblent être plus rares chez le chien (Lobetti *et al.*, 2002 ; Marsh-Ng *et al.*, 2007 ; McAlees, 2007). Ceci est différent en médecine humaine, où les bactéries isolées appartiennent à la flore cutanée résidente en grande majorité (staphylocoques). Un examen bactériologique n'est réalisé que si des signes locaux et/ou généraux sont observés. En médecine humaine (SFM, 2007), on privilégie actuellement les méthodes avec « matériel en place ». Deux hémocultures appariées sont faites (une périphérique et une prélevée à partir du matériel) et on cherche à mettre en évidence une concentration bactérienne plus élevée dans le prélèvement issu du cathéter qu'en périphérie (hémocultures quantitatives). Ceci n'est en pratique réalisable qu'au sein de structures hospitalières.

Abcès sous-cutanés, myosite infectieuse

Les abcès sous-cutanés sont peu documentés chez le chien. Les bactéries impliquées sont des anaérobies, avec possibilité d'infection par *Clostridium* sp. (Cattin *et al.*, 2008), et des staphylocoques à coagulase positive. Il y a possibilité d'extension aux muscles et aux os, notamment s'il s'agit d'une infection clostridienne. Le traitement consiste en un parage, et un drainage. Les clostridies sont facilement reconnaissables à l'examen direct (gros bacille à extrémités carrées) (Figure 2). Dans ce cas, un traitement préférentiellement par voie intraveineuse doit être instauré avec de l'amoxicilline.

Figure 2 : Visualisation à l'examen direct de *Clostridium perfringens* dans un abcès cutané chez un chien, après coloration rapide (DIFF-QUICK®), grossissement x1000 (Cattin *et al.*, 2008).



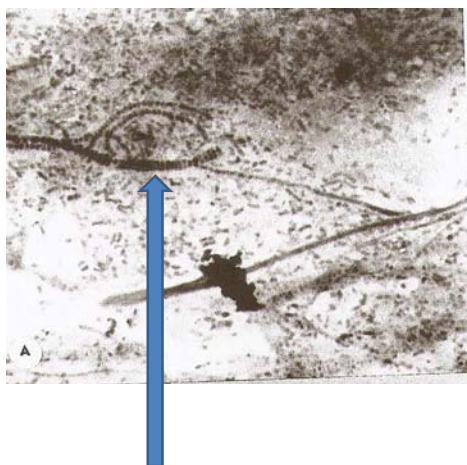
Une infection cutanée particulière : la dermatophilose canine (ou streptothricose)

L'infection par *Dermatophilus congolensis* est rare dans l'espèce canine alors que cette maladie est très répandue chez les ruminants. Seulement quelques cas ont été décrits dans la littérature dont certains en zone tropicale (Blancou, 1973 ; Chastain *et al.*, 1976). Le mode de contamination supposé est la transmission par contact direct d'animaux infectés avec des animaux sains. *D. congolensis* est exceptionnellement un agent de zoonose (Burd *et al.*, 2007).

Il s'agit d'une dermite exsudative, non prurigineuse, plus ou moins étendue d'évolution lente, avec l'apparition soudaine de croûtes très adhérentes au derme, siégeant le plus souvent au niveau du museau, des oreilles, des doigts ou de l'abdomen.

Seul un diagnostic biologique permet un diagnostic de certitude avec la réalisation d'une coloration des croûtes par le bleu de méthylène. On peut alors observer des filaments épais formés par des rangées parallèles d'éléments coccoïdes (Figure 3).

Figure 3 : Examen direct mettant en évidence *Dermatophilus congolensis* (x1000) (Chastain *et al.*, 1976).



Dermatophilus congolensis

Traitement

Dans les cas bénins, plutôt observés dans les zones tempérées, les croûtes tombent spontanément après 20 à 30 jours, laissant le derme à nu. Il semblerait que l'application uniquement d'antiseptiques localement pourrait être efficace. Si le traitement semble justifié (forme clinique grave), **le recours à l'amoxicilline (5-10 mg/kg/12h PO) durant 10 jours** est préconisé (Hermoso *et al.*, 1994 ; Greene, 2006).

Infections ostéo-articulaires

Les ostéomyélites

L'ostéomyélite est une inflammation du tissu osseux (moelle osseuse, périoste, cortex) causée par un agent infectieux (encadré, Euzéby, 2002).

Staphylococcus intermedius, *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus*, streptocoques •-hémolytiques, *Escherichia coli*, *Proteus* sp., *Pasteurella multocida* subsp. *multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., **bactéries anaérobies** (*Clostridium* sp., *Bacteroides sensu lato*, *Fusobacterium* sp.), *Actinomyces* sp. (*Actinomyces bovis*, *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces hordeovulneris*) (rares), *Actinobacillus lignieresii* (rare).

La majeure partie des ostéomyélites du chien est secondaire à un traumatisme (fracture ouverte, morsure). Les bactéries isolées sont les mêmes que lors de plaies : les staphylocoques à coagulase positive viennent en première position suivis par les bactéries anaérobies. Dans ce dernier type d'infection, la suppuration est due à des complexes bactériens où les anaérobies strictes sont associées à des *Enterobacteriaceae*, des streptocoques α -hémolytiques, etc. Les ostéomyélites par des *Actinomycetales* ou *Actinobacillus lignieresii* sont décrites mais rares (cf. infections particulières).

Seules 3 à 7 % des ostéomyélites du chien ont une origine hématogène (Béraud et Huneault, 2006).

Les signes cliniques varient en fonction du stade du processus, mais sont généralement locaux et d'apparition lente (érythème, douleur à la palpation, gonflement des tissus mous, boiterie, atrophie musculaire). La présence de trajets fistulaires peut être observée. Des signes systémiques (fièvre, anorexie, abattement) sont observés en phase aiguë. Des réactions périostée et de lyse osseuse sont visibles à la radiographie dans plus de la moitié des cas. La présence d'un séquestre est caractéristique mais pas systématique. Une fistulographie permet souvent de localiser le foyer infectieux.

La bactériologie est la méthode de référence pour diagnostiquer une ostéomyélite. Une recherche de bactéries aérobies et anaérobies doit être demandée. Si le prélèvement est réalisé par cathétérisation d'un trajet fistuleux, il doit être fait en profondeur, par aspiration et après une antisepsie soignée de l'ouverture de la fistule. Il doit être réitéré de façon à vérifier que les bactéries isolées sont les mêmes sur des prélèvements répétés et non des contaminants.

Le traitement des ostéomyélites chroniques est avant tout chirurgical avec un débridement des tissus infectés et un drainage. Les antibiotiques choisis doivent diffuser dans l'os. Les concentrations des fluoroquinolones récentes et de clindamycine atteignent environ 40 % des concentrations plasmatiques. L'amoxicilline et la céfalexine peuvent aussi atteindre des concentrations efficaces lors d'ostéomyélites, la réaction inflammatoire augmentant leur diffusion. Le choix sera guidé par les résultats de l'examen bactériologique. Si l'ostéomyélite est d'origine staphylococcique, le co-amoxiclav à posologie élevée (22 mg/kg/8h, voie parentérale, Greene, 2006) ou la céfalexine (22-30 mg/kg/8h, voie parentérale) peuvent être retenues en première intention lors d'infections aiguës ; la voie orale prendra le relais après quelques jours de traitement par voie parentérale. Lors d'ostéomyélite chronique, ce sont la marbofloxacin ou l'enrofloxacin qui sont les antibiotiques de première intention. Si c'est une suppuration à anaérobies, le choix est plus limité : le co-amoxiclav associé au métronidazole (10 mg/kg/8h PO) sera requis, ou éventuellement la clindamycine (11

mg/kg/12h) suivant le type d'évolution. Le traitement est long, d'un minimum de 3 à 4 semaines et pouvant être prolongé 6 à 8 semaines.

Discospondylites

Les discospondylites correspondent à des inflammations des espaces intervertébraux, des corps vertébraux adjacents, des tissus mous environnants et des méninges. Un processus bactérien en est la cause la plus fréquente.

Les discospondylites peuvent être caractérisées par une douleur vertébrale, une ataxie locomotrice, des troubles neurologiques (déficits proprioceptifs, lésions de type motoneurone central ou motoneurone périphérique, incontinence urinaire, parésie, paralysie), un amaigrissement, avec atteinte de l'état général, une anorexie, des boiteries, et une hyperthermie. Les sites privilégiés de ce type d'infection sont la jonction L7-S1, les jonctions cervicales, caudales et thoraciques.

Etiologie

Leur origine est le plus souvent hématogène, mais des corps étrangers ou un traumatisme vertébral septique peuvent en être responsables. Les points de départ des diffusions hématogènes les plus souvent incriminés sont des **infections du tractus urogénital, des infections cutanées, des maladies dentaires, et des endocardites valvulaires**. « *Staphylococcus intermedius* » semble être le pathogène le plus couramment isolé lors de ce type d'infection chez le chien, mais *Streptococcus canis*, *Escherichia coli* peuvent être retrouvés. *Pasteurella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* et des entérocoques sont isolés de manière plus rare. La brucellose canine à *Brucella melitensis* biovar Canis peut s'accompagner de discospondylites. Il faut envisager cette étiologie dès que des images radiographiques évocatrices sont observées. Diagnostic biologique et antibiothérapie de la brucellose seront traités dans la fiche correspondante (cf. infection particulières).

Diagnostic

Des radiographies peuvent mettre en évidence des ostéolyses des plateaux des corps vertébraux, des scléroses de ces corps vertébraux, une réduction de l'espace intervertébral, une spondylose, ou un phénomène néoplasique adjacent. Les limites diagnostiques de la

radiographie sont une détection tardive de l'infection (2 à 6 semaines après). Des techniques tomodensitométriques ou d'IRM permettent un diagnostic plus précoce.

Le diagnostic de certitude repose sur la **mise en évidence indirecte du germe responsable par hémoculture.**

Antibiothérapie

Elle est basée sur le résultat de l'hémoculture (ou éventuellement obtenu à partir d'une biopsie). La plupart du temps, les infections étant dues à des staphylocoques producteurs de β -lactamases, **l'usage des céphalosporines de première génération (céfalexine) ou du co-amoxiclav est indiqué en première intention.** Sans signes neurologiques, une antibiothérapie pourra être initiée par voie orale. La thérapie parentérale est requise lorsque des signes nerveux sont constatés, durant 5 à 7 jours, puis un relai PO sera envisagé pendant **6 à 8 semaines minimum.**

Une amélioration clinique doit être notée dans les 3 à 5 jours après l'initiation du traitement. Des fluoroquinolone récentes peuvent être utilisées en deuxième intention. Un contrôle radiographique permet d'évaluer la réponse thérapeutique.

Les arthrites septiques

Les arthrites sont des affections caractérisées par des lésions inflammatoires articulaires, éventuellement accompagnées d'atteintes de la membrane synoviale, du cartilage et, dans les formes évoluées, de l'os sous-chondral. Les arthrites se manifestent par des douleurs, des boiteries, des gonflements et déformations des articulations, et parfois une amyotrophie associée.

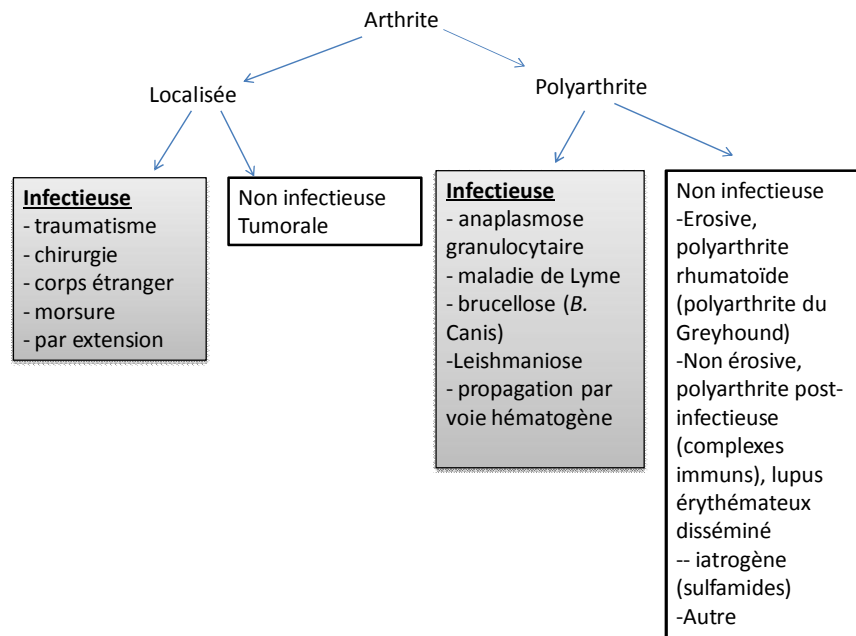
Etiologie

L'infection peut être (Figure 4) :

- soit d'origine hématogène. Les atteintes sont alors multifocales. Ceci est décrit chez le chiot développant des infections systémiques par *Streptococcus canis* et lors de borreliose ou de brucellose à *B. Canis* (cf. infections particulières) ;
- soit, ce qui est beaucoup plus fréquent, d'origine exogène par inoculation. Les bactéries isolées sont les mêmes que dans les plaies avec une prédominance des

staphylocoques du complexe « *intermedius* » et des streptocoques G ou C (Marchevsky et Read, 1999 ; Clements *et al.*, 2005).

Figure 4 : Etiologie des arthrites chez le chien.



Diagnostic

Le diagnostic de certitude repose sur l'examen cytologique et bactériologique du liquide synovial après arthrocentèse.

Réalisation de l'arthrocentèse

Après une asepsie chirurgicale des sites de ponction, les ponctions s'effectuent suivant différents repères à l'aide d'une seringue montée d'une aiguille adaptée à l'articulation et à la taille du chien :

- arthrocentèse du coude : coude fléchi, aiguille positionnée du côté caudolatéral de l'articulation, derrière le condyle latéral de l'humerus et dorsalement par rapport à l'olécrâne ulnaire ;
- arthrocentèse de l'épaule : flexion modérée de l'épaule, aiguille insérée médialement et ventralement par rapport à la pointe de l'acromion, et avancée obliquement entre le biceps et le deltoïde ;
- arthrocentèse de la hanche : approche latérale ou ventrale, fémur en rotation craniale et abduction. L'aiguille est insérée cranialement au grand trochanter et avancée caudo-ventralement dans l'articulation.

Des résultats très variables ont été obtenus chez des chiens atteints d'arthrites septiques (Clements *et al.*, 2005). Les cultures bactériologiques de liquide synovial sont souvent stériles. Il faut ensemencer avec un volume suffisant ou, mieux, utiliser des flacons d'hémoculture. Ils devront alors être ensemencés très rapidement après le prélèvement. Les

milieux seront incubés jusqu'à 15 jours. L'ensemencement de la membrane synoviale n'apporte pas de gain de sensibilité (Clements *et al.*, 2005).

Tableau VII: Caractéristiques du liquide synovial lors d'arthrite bactérienne (Greene, 2006).

Paramètres	Valeurs usuelles	Arthrite bactérienne
Consistance	Clair, filaments épais ; 2,5 à 5 cm de long	Trouble, blanc ou jaune, viscosité plus faible, plus aqueux
Protéines totales	< 3 g/dl	
pH	7-7.8	
Glucose	= glycémie	Inférieur à la glycémie
Cellularité	< 3 000 cellules / μ L	>5 000 cellules / μ L
PNN	< 10 %	> 30 %

La mise en culture du liquide articulaire recueilli est réalisée à partir des prélèvements d'arthrocentèse. Le liquide synovial est transvasé dans un tube sec stérile pour la bactériologie, et dans un tube EDTA pour la cytologie. L'examen cytologique doit mettre en évidence une cellularité augmentée avec une proportion élevée de PNN. Il n'y a pas de consensus sur les valeurs seuils (Tableau VII). Le REMIC (SFM, 2007) considère que l'on a un liquide inflammatoire s'il y a plus de 2 000 leucocytes / μ L (et mécanique si < 1 000 leucocytes / μ L).

Choix de l'antibiothérapie

Un drainage du matériel suppuratif et un débridement des tissus nécrotiques doit être associé à un lavage de l'articulation, par arthrocentèse ou arthroscopie (contrôle visuel). Le choix de l'antibiotique dépend des résultats de l'examen bactériologique. En première intention, le composé doit être bactéricide et actif contre les staphylocoques producteurs de β -lactamases. Le choix s'oriente donc vers le co-amoxiclav ou la céfalexine à posologie élevée. En seconde intention, il est possible d'avoir recours à l'enrofloxacin ou à la marbofloxacin, à la clindamycine, ou à l'érythromycine. Les antibiotiques sont prescrits **initialement par voie IV durant 48 à 72 heures**, puis un **relais par voie orale** est instauré pendant **21 jours minimum**. Des mouvements de physiothérapie sont conseillés (flexion et extension) dès que possible sur un chien vigile.

Les infections auriculaires : Otites externes et moyennes

Les otites externes

Il s'agit d'une inflammation de l'épithélium du conduit auditif externe et de la membrane tympanique. Elle est souvent secondaire à une affection parasitaire (*Otodectes cynotis*, *Sarcoptes scabiei* via les traumatismes engendrés par le grattage), une hypersensibilité (atopie, allergie alimentaire, allergie de contact, allergie médicamenteuse), un traumatisme, un corps étranger (épillet), une obstruction (tumeur, polypes, bouchon de cérumen), un trouble de la kératinisation, une maladie auto-immune (pemphigus foliacé) ou une endocrinopathie (hypothyroïdie, sertolinome, tumeur ovarienne). Ces inflammations sont ensuite souvent entretenues par la prolifération d'agents opportunistes (bactériens et fongiques) présents dans la flore commensale.

Les **manifestations cliniques** sont les suivantes :

- douleur marquée (l'animal se secoue violemment la tête),
- un prurit auriculaire,
- un port de tête (et d'oreille) modifié,
- des productions cérumineuses à purulentes, voire sanguinolentes tapissant le conduit,
- une odeur nauséabonde parfois.

En fonction de l'étiologie, l'évolution peut être aiguë ou chronique. La forme érythémato-cérumineuse est souvent consécutive à une otacariose. Elle peut évoluer vers une forme suppurée, qui sera la seule envisagée.

Liste des bactéries responsables d'otites externes (Euzéby, 2002).

Complexe « *Staphylococcus intermedius* » (principalement +++)

Autres staphylocoques à coagulase + : *S. schleiferi*, *S. aureus*

Pseudomonas aeruginosa

Streptococcus canis

Une levure *Malassezia pachydermatis*

Proteus mirabilis

Escherichia coli

Des bactéries anaérobies strictes

Arcanobacterium pyogenes

(*Candida albicans*)

Corynebacterium auriscanis ??

De très nombreuses espèces bactériennes ont été isolées lors d'otites externes. Leur rôle pathologique est difficile à affirmer :

- Les prélèvements en profondeur sont difficiles à réaliser chez un animal vigile.
- Ils sont **majoritairement polymicrobiens** (Tableau VIII) (Graham-Mize et Rosser, 2004 ; Oliveira *et al.*, 2008).
- Lorsque deux prélèvements sont réalisés simultanément au même site, les mêmes espèces microbiennes ne sont isolées que dans 80 % des cas (Graham-Mize et Rosser, 2004).

Actuellement, il est reconnu et admis que les principales bactéries responsables d'otite chez le chien **appartiennent au complexe « *S. intermedius* »**.

Tableau VIII : Bactéries isolées de prélèvements issus de 50 cas d'otites externes chez le chien (Graham-Mize et Rosser, 2004).

A		Espèces isolées	B
1 microorganisme	34-38 %	<i>Staphylococcus intermedius</i>	29 %
<i>Malassezia pachydermatis</i>	20-22 %	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14 %
<i>Staphylococcus</i> à coagulase +	6-8 %	<i>Enterococcus</i> sp.	14 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 %	<i>Corynebacterium</i> sp.	12 %
2 microorganismes	22-24 %	<i>Streptococcus canis</i>	8.7 %
3 microorganismes	14-20 %	<i>Proteus mirabilis</i>	8.7 %
4 microorganismes	20-22 %	<i>Escherichia coli</i>	8.1 %
Absence de microorganisme en culture	2-4 %	<i>Streptococcus</i> sp.	2.9 %
		Streptocoques du groupe D	2.3 %

A : Nombre de microorganismes différents isolés dans 50 cas d'otites externes chez le chien

B : Fréquence des espèces bactériennes isolées lors d'otites externes chez le chien

S. intermedius et *S. pseudointermedius* appartiennent aux flores auriculaires des animaux sains (Bensignor et Legeay, 2000 ; Graham-Mize et Rosser, 2004 ; Lyskova *et al.*, 2007 ; Oliveira *et al.*, 2008). Il faut noter la pérennité des données puisque l'étude de Kowalski *et al.* (1988) concluait déjà à l'implication de ces bactéries dans l'otite.

La prévalence des infections à *S. schleiferi* subsp. *coagulans* est plus élevée que dans le cas des pyodermites. La description initiale de cette sous-espèce a été faite à partir de 21 souches provenant du conduit auditif externe de chiens atteints d'otite, ce milieu étant probablement son habitat naturel (Igimi *et al.*, 1990 ; May *et al.*, 2005 ; Yamashita *et al.*, 2005).

S. schleiferi subsp. *schleiferi* (May *et al.*, 2005) et *S. aureus* subsp. *aureus* (Lilenbaum *et al.*, 2000) ont aussi été caractérisés dans ce type de prélèvement.

***Pseudomonas aeruginosa* est incontestablement la deuxième cause d'otite chez le chien.**

Cette espèce est principalement en cause dans les otites chroniques ou à la suite de l'emploi abusif de produits nettoyants ou d'antibiotiques auxquels cette bactérie est naturellement résistante. La fréquence d'isolement est très variable d'une étude à l'autre (de 1,5 à 12 %) en relation avec le choix des animaux recrutés (Graham-Mize et Rosser, 2004 ; Lyskova *et al.*, 2007 ; McKay *et al.*, 2007 ; Oliveira *et al.*, 2008)

Le rôle pathogène des autres microorganismes isolés lors d'otites est discutable.
--

C'est le cas notamment pour une levure, *Malassezia pachydermatis*, qui est très souvent associée à une souche de staphylocoques à coagulase positive (Bensignor et Legeay, 2000 ; Lyskova *et al.*, 2007 ; Oliveira *et al.*, 2008). Elle pourrait avoir un rôle étiologique secondaire, dû à une prolifération abondante, suite par exemple à l'utilisation de topiques antibactériens (Blanco *et al.*, 1996 ; Foster et de Boer, 1998).

Proteus mirabilis est isolé très fréquemment et est souvent considéré comme pathogène (Bensignor *et al.*, 2000). Il semblerait plutôt que sa multiplication soit due à un milieu favorable d'hygrométrie élevée (Yoshida *et al.*, 2002).

Lyskova *et al.* (2007) ont rapporté une fréquence d'isolement de 30 % de *Streptococcus canis* mais le rôle de cette espèce dans les otites du chien est considéré comme négligeable.

La spécificité anatomique du conduit auditif externe du chien explique que J. Euzéby mentionne dans sa liste des « bactéries anaérobies ». Lors de diagnostic bactériologique, elles ne sont pas recherchées. Oliveira *et al.* (2008), qui ont fait des cultures en anaérobiose n'en ont néanmoins pas mis en évidence et leur rôle étiologique éventuel reste à déterminer.

De rares otites externes ont été rapportées à *Arcanobacterium pyogenes* (Ginel *et al.*, 2002) et à *Candida albicans*.

Bien que sur les six souches de *Corynebacterium auriscanis* décrites, trois aient été isolées d'otites externes du chien, le potentiel pyogène de cette bactérie n'est pas démontré car ces souches étaient associées à des staphylocoques à coagulase positive (Collins *et al.*, 1999).

Démarche diagnostique et examens complémentaires

La mise en place d'un traitement nécessite, au minimum, la réalisation d'un <u>examen cytobactériologique</u> .
--

Le prélèvement sera fait à la jonction entre les portions verticale et horizontale du conduit auditif externe, au cours de l'opération de nettoyage, qui est essentielle pour le succès de l'antibiothérapie. Ceci peut nécessiter une sédation voire une anesthésie générale. L'intérêt d'une intubation est dans ce cas réel car en cas de perforation tympanique, avec l'ouverture des trompes d'Eustache, il y a possibilité de reflux et de propagation des bactéries dans l'arbre respiratoire.

Lors d'otite chronique avec une **réponse inflammatoire** importante, l'examen du conduit auditif, et son nettoyage, peuvent parfois être réalisés qu'après traitement par des corticostéroïdes localement, et/ou par voie systémique (prednisone 0,5-2 mg/kg/12h durant une période de 10 à 14 jours, accompagné d'une antibiothérapie).

L'épilation du conduit auditif externe est nécessaire associé éventuellement à la tonte de la face interne du pavillon auriculaire.

Le **nettoyage préalable** est fait soit à l'aide d'une poire à lavement, soit avec un appareillage spécifique, ou alors à l'aide d'une sonde souple montée sur une seringue. Une solution de chlorure de sodium à 0,9 % est utilisée de préférence à un céruminolytique qui est contre-indiqué si la membrane tympanique est lésée. Le conduit est rempli avec la solution tiède et l'oreille doit être massée doucement pendant 60 secondes. Le liquide résiduel est récupéré par aspiration. Les gros débris sont éliminés avec une curette à bords mousses introduite via l'otoscope. Il faudra éviter d'utiliser des écouvillons, surtout s'ils sont en matière synthétique, car ils sont irritants et des corps étrangers peuvent être entraînés dans la profondeur du conduit et dans l'oreille moyenne. Les instillations-aspirations sont répétées jusqu'à l'obtention d'un **liquide propre**. Après séchage, un examen avec un otoscope, idéalement monté d'un cône stérile, permettra notamment de vérifier rapidement que le tympan est intact et d'aspect normal. Le prélèvement est alors réalisé à l'aide d'un écouvillon puis étalé sur une lame. Il doit être fixé rapidement par la chaleur ou, de préférence, par de l'alcool flambé. Ceci permet d'éviter la perte de levures lors de la coloration en raison de la richesse en lipides du prélèvement.

Après coloration (Diff-Quick®, Bleu de méthylène, MGG), l'observation de PNN décolorés, boursofflés, et présentant des <u>bactéries en position intracellulaire</u> signe une infection. La présence de macrophages et/ ou de lymphocytes et de plasmocytes, voire d'hématies caractérise une infection chronique.
--

Souvent, les prélèvements sont polymicrobiens et les bactéries en position extracellulaire. Il est alors difficile de déterminer exactement - et il en serait de même à l'issue de l'examen bactériologique - le germe responsable de l'otite (Pellerin, 1995). Considérant qu'un microorganisme ne joue un rôle étiologique que s'il est présent en abondance (Yoshida *et al.*, 2002), des critères d'interprétation ont été proposés pour les prélèvements issus d'otites externes (Graham-Mize et Rosser, 2004). Les microorganismes sont dénombrés dans 20 champs microscopiques à un grossissement x 1 000 au microscope optique (ces champs ont été choisis à un faible grossissement au voisinage de kératinocytes ou de neutrophiles). Seront pris en compte :

- les coques si N ≥ 5 / champ,
- les bacilles si N ≥ 1 / champ,
- les levures si N ≥ 5 / champ.

Les seuils proposés par Ginel *et al.* (2002) à un grossissement x 400 sont :

- pour les levures : ≥ 5 / champ (≥ 2 / champ chez un chien sain) avec une valeur prédictive positive égale à 87 %.
- pour les bactéries : ≥ 25 / champ (≥ 5 / champ chez un chien sain) avec une valeur prédictive positive de 85 %.

D'autres auteurs ont établi une échelle de positivité allant de une croix (+) (1- 10 microorganisme / champ) à quatre croix (+++++) (plus de 30 microorganisme / champ).

Conclusion : le diagnostic bactériologique et l'antibiogramme

Ils ne sont pas systématiquement réalisés car les prélèvements sont souvent polymicrobiens, et ne préjugent pas de l'espèce bactérienne en cause (cf. discordance des résultats au même site de prélèvement dans l'étude de Graham-Mize et Rosser, 2004). **L'antibiogramme n'a aucune valeur prédictive pour le traitement par voie locale d'otites externes.** De plus, réaliser un antibiogramme sur toutes les espèces bactériennes observées est onéreux et sans fondement. Les résultats de la bactériologie devront donc toujours être recoupés avec les observations cytologiques.

Choix du traitement

Le traitement des otites externes microbiennes est difficile. La cause primaire doit être déterminée et éliminée. Le traitement doit être fait par voie locale sauf si la réponse inflammatoire est très importante et le canal obstrué et/ou s'il y a une otite moyenne

concomittante. Les antibiotiques à choisir sont ceux présentés sous forme de suspensions à visée auriculaire.

Le traitement est associé systématiquement à une antisepsie du conduit auditif précédée d'un nettoyage très soigneux. Après séchage et réalisation du prélèvement pour l'examen cytologique, un topique à activité antiseptique est appliqué (Tableau IX). La préférence est donnée à la chlorhexidine diluée. Cette substance étant ototoxique, il faut par contre être certain qu'il n'y a pas d'otite moyenne associée. Les préparations à base d'acide acétique à 5% (OTOLANE®) peuvent être irritantes. Des solutions nettoyantes commerciales à base d'acide salicylique (ex : EPI-OTIC®) ou d'acide lactique peuvent aussi être utilisées (Tableau X). L'opération de nettoyage-antisepsie sera répétée 2 à 3 fois par semaine par le vétérinaire puis une fois par semaine selon la gravité de l'otite. Si l'otite n'est pas sévère, c'est le propriétaire qui réalisera ces nettoyages avec un nettoyant antiseptique une à deux fois par jour en dehors des instillations d'antibiotiques. L'utilisation des spécialités à base d'acide salicylique avec ou sans acide lactique sera privilégiée.

Tableau IX : Recommandations d'utilisation des antiseptiques en voie locale.

Principe actif	Concentration
Chlorhexidine	2% dilué au quarantième
Acide lactique	2.5%
Acide salicylique	0.1%
PVP-I	10% diluée au cinquantième
Acide borique	2%

Tableau X : Principaux nettoyants antiseptiques auriculaires vétérinaires.

Nettoyants antiseptiques vétérinaires	Principes actifs
CERULYTIC®	Phénylcarbinol
CLEANAURAL Chien®	Trométhamine, acide citrique
EPI-OTIC®	Acide salicylique
OREXIDINE®	Chlorhexidine
OTOCLEAN®	Acide salicylique, acide lactique
OTOLANE®	Chlorhexidine, acide acétique
SONOTIX®	Acide salicylique, acide acétique

Le traitement, sauf otite moyenne associée, est fait par voie locale. Le choix du topique antibiotique est relativement limité si les pommades, qui ne pourront être utilisées que dans certaines formes sèches d'otite externe, sont éliminées. Des suspensions à base de

gentamicine, de marbofloxacin, de polymyxine B, de framycétine et d'acide fusidique sont disponibles en spécialité vétérinaire (*cf.* Annexe 1). Pour toutes ces préparations, un anti-inflammatoire stéroïdien y est associé (bétaméthasone, dexaméthasone), et le plus souvent un antifongique (clotrimazole, nystatine, ou miconazole). On peut aussi recourir à des spécialités humaines à usage auriculaire à base de néomycine et polymyxine B, framycétine +/- polymyxine B, doxycétine, doxycétine (OFLOCET[®]) ou de rifamycine (OTOFAR[®]). Le volume à instiller est de l'ordre de 1 mL, et un massage du conduit auditif doit être réalisé lors de l'application.

En cas d'otite moyenne ou de lésion tympanique, il faudra **proscrire l'usage des aminosides du fait de leur ototoxicité** (néomycine surtout).

À l'issue de l'examen cytologique, la visualisation de coques orientera le diagnostic vers une origine staphylococcique de l'otite. Un haut niveau de résistance aux pénicillines A et G a été constaté avec 49 à 64 % de sensibilité (Colombini *et al.*, 2000 ; Petersen *et al.*, 2002). Il est également fait état d'une résistance élevée aux tétracyclines (16 à 28,6 % des souches testées), aux macrolides (résistance à l'érythromycine de 10 à 27,1%) et apparentés (12 à 19 % de résistance à la clindamycine) (Colombini *et al.*, 2000 ; Lilenbaum *et al.*, 2000 ; Petersen *et al.*, 2002 ; Oliveira *et al.*, 2008). Selon Lilenbaum *et al.* (2000), 90,9 % des souches isolées sont résistantes à au moins un antibiotique. Barrasa *et al.* (2000) ont noté une fréquence de résistance importante à la néomycine (36 %), alors que la gentamicine reste efficace dans 89 à 98 % des cas selon les études. La fréquence de résistance au chloramphénicol est très variable en fonction des auteurs.

Une étude de l'AFSSA en 2008 synthétise des données récentes en termes de sensibilité des staphylocoques isolés d'otite chez le chien (Tableau XI).

Tableau XI: Pourcentages de sensibilité aux antibiotiques de staphylocoques à coagulase positive isolés d'otites chez le chien (étude AFSSA, RESAPATH, 2008).

Antibiotiques	Total (N)	Pourcentage de sensibilité
Pénicilline	121	38
Céfoxitine	85	94
Oxacilline	40	100
Céfalexine	52	96
Streptomycine 10 UI	82	48
Kanamycine 30 UI	122	66
Gentamicine 10 UI	133	92
Chloramphénicol	61	80
Tétracycline	123	59
Erythromycine	119	66
Clindamycine	34	74
Marbofloxacin	131	90
Acide fusidique	91	93
Cotrimoxazole	116	78

La conduite à tenir est résumée dans le tableau XIII et la figure 5.

Seuls des coques sont visibles à la cytologie :

En première intention, les molécules à spectre étroit orienté contre les staphylocoques seront privilégiées. L'intérêt de ces molécules est qu'il ne sélectionne pas de levures et/ou de *Pseudomonas aeruginosa* résistants.

Sont utilisables l'acide fusidique, associé ou non à la framycétine, ainsi que la rifamycine (à usage humain).

Si le traitement est long, la sélection de mutants résistants est possible.

Bacilles (associés ou non à des coques) visibles à la cytologie :

Une infection potentielle à *P. aeruginosa* est à envisager. Il est nécessaire de réaliser un examen bactériologique associé à un antibiogramme.

Le traitement à mettre en place sera à base d'une molécule efficace contre *P. aeruginosa*. Parmi les molécules utilisables dans les traitements des otites externes du chien, *P. aeruginosa* est réputé sensible :

- aux polymyxines B et E
- à la gentamicine
- à des fluoroquinolones récentes (marbofloxacin).
- à la sulfadiazine argentique utilisée lorsque le tympan est intact.

Les fréquences de résistance sont variables, mais plus élevées pour la gentamicine, que pour les fluoroquinolones récentes (Tableau XII). La différence d'activité entre la ciprofloxacin, la marbofloxacin et l'enrofloxacin pourrait être liée à une plus ou moins grande sensibilité à des pompes d'efflux de type MexAB-OprM (Beinlich *et al.*, 2001).

Très peu de souches sont résistantes à la **polymyxine B**, qui sera choisie préférentiellement par voie locale, en attente d'un antibiogramme.

Suivant la gravité clinique, un traitement par voie générale à base de marbofloxacin à une posologie élevée peut être adjoint (*cf.* pyodermite à *P. aeruginosa*).

Tableau XII : Sensibilité aux antibiotiques (en %) de souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées lors d'infections chez le chien.

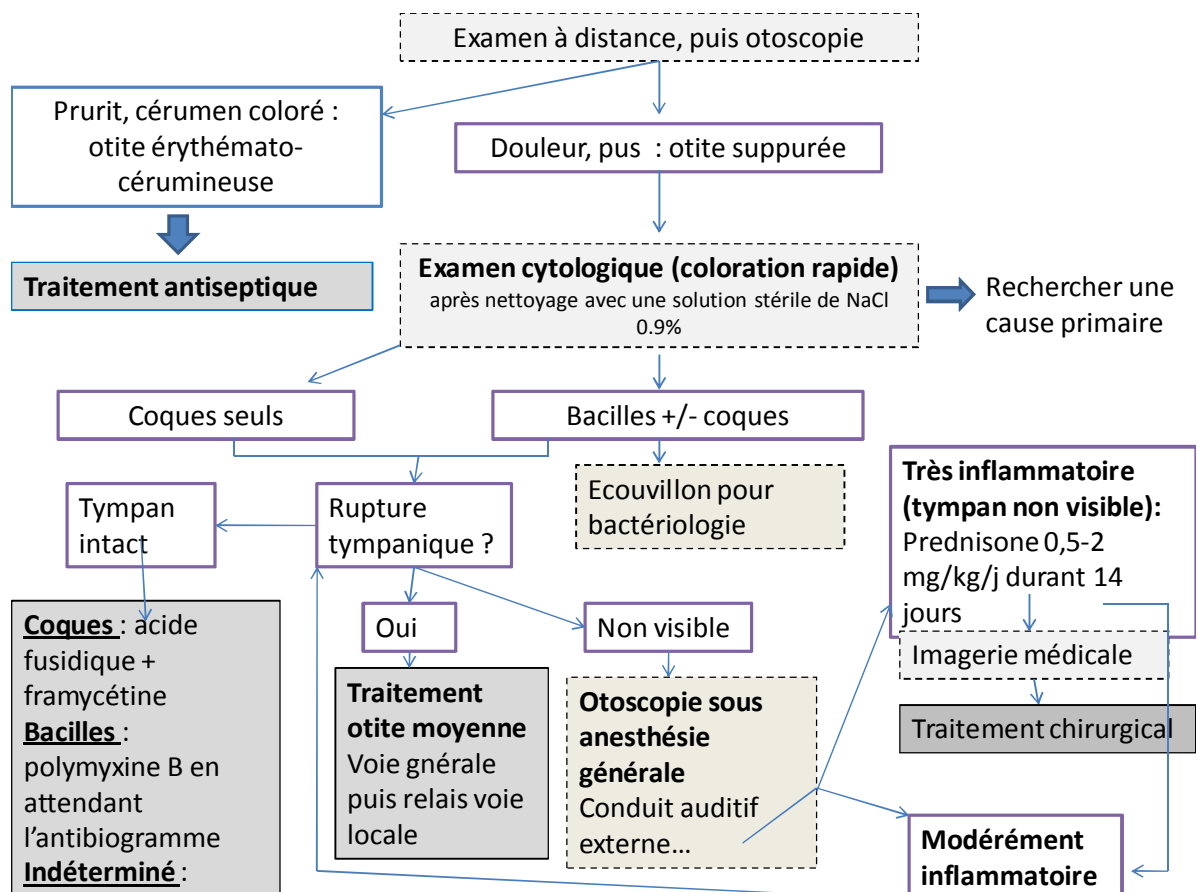
Auteurs, Lieu	Petersen <i>et al.</i> , 2002 USA	Pellerin <i>et Leveux</i> , 2008 France	Barrasa <i>et al.</i> , 2000 Iles canaries	Colombini <i>et al.</i> , 2000 USA	Rubin <i>et al.</i> , 2008 USA	Etude AFSSA 2008 France
Nombre de cas Techniques	1992-1997 N = 311 Disques	2006 N = 55-59 Disques	N = 19 Disques	1986-1998 N = 36 Disques	2003-2006 N=106 Microdilution	N = 64 Disques
Gentamicine	68	86	12 /19	68	93	67
Tobramycine	88		100		97	
Amikacine						
Ciprofloxacin	89		15/19		84	
Enrofloxacin		70	8/19	51	69	
Marbofloxacin		72	17/19		73	
Polymyxine B		> 99				
Colistine						97
Carbénipénicilline				81		
Ticarcilline	91		16/19			
Pipéracilline	99		15/19			
Ceftazidime			17/19			
Céfopérazone				97	95	

L'acide fusidique a une activité anti-staphylococcique. Les concentrations locales obtenues sont très largement supérieures aux CMI, ce qui limite la sélection de résistances. L'adjonction de framycétine concourt aussi à éviter cette sélection. La polymyxine B, de spectre étroit, est utilisée lors d'otites dues à des bactéries à Gram négatif (parfois le seul antibiotique efficace contre *P. aeruginosa*). La marbofloxacin doit être réservée aux traitements de seconde intention. Néanmoins, si l'examen bactériologique direct n'a pas permis de conclure quant à l'étiologie ou s'il a mis en évidence une association bactérienne, son utilisation peut se justifier en première intention. En effet, la probabilité de sélection de souches résistantes est faible lors d'un traitement par voie locale (Meunier *et al.* 2004). De plus, la préparation commerciale AURIZON® contient un antifongique actif sur *Malassezia pachydermatis*, qui est un agent de surinfection secondaire répandu. En deuxième intention, le choix d'un antibiotique sera préférentiellement guidé par la réalisation d'un antibiogramme.

Tableau XIII : Présentations commerciales et choix d'un antibiotique lors d'otite suppurée chez le chien.

Bactérie visualisée à l'examen direct	1 ^{ère} intention (topiques)	2 ^{ème} intention ou après antibiogramme
Le plus souvent : coques à Gram + ⇒ penser staphylocoques	Acide fusidique +/- framycétine : élargi le spectre (Rifamycine (humaine))	Aminoglycosides Marbofloxacin
Bacille à Gram ñ ⇒ penser <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Polymyxine B (Sulfadiazine argentique (humaine))	Gentamicine Marbofloxacin
Etiologie non définie	Marbofloxacin	Suivant antibiogramme

Figure 5 : Conduite à tenir devant une otite externe (Chester, 1988 ; Carlotti et Tailleu-Leroy, 1997)



Les otites moyennes

La première cause d'otite moyenne chez le chien est une extension à l'oreille moyenne d'une otite externe lors de la rupture de la membrane tympanique. Une otite externe (le plus souvent chronique) est associée à une otite moyenne dans 82,6 % des cas d'otites moyennes selon Cole *et al.*, 1998.

Cependant, il existe des otites moyennes avec une membrane tympanique intacte. Une cicatrisation précoce de la structure est dans 71 % imputable à cette observation (Cole *et al.*, 1998), mais une origine naso-pharyngienne, peu fréquente, est aussi documentée.

Les mêmes agents bactériens sont impliqués que lors d'une otite externe (Cole *et al.*, 1998 ; Colombini *et al.*, 2000) :

- le complexe « *Staphylococcus intermedius* »
- *Pseudomonas aeruginosa*.

L'incidence de *Malassezia pachydermatis* est controversée selon les auteurs (de 0,6 à 17 %). Les bactéries anaérobies strictes n'ont été mises en évidence que dans une seule étude (Hettlich *et al.*, 2005).

Pour la cytologie et l'examen bactériologique, deux prélèvements au niveau du conduit auditif externe et au niveau de l'oreille moyenne sont réalisés. Ce dernier est difficile, car il faut éviter de léser les osselets et les nerfs : pour cela, le cathéter est dirigé caudoventralement à « 5 h » pour l'oreille gauche et à « 7 h » pour l'oreille droite (Hettlich *et al.*, 2005).

Choix du traitement

Une antibiothérapie systémique (Tableau XIV) devra être mise en place durant 3 à 4 semaines, associée ou non à un traitement anti-inflammatoire systémique (prednisolone : 0,5-1 mg/kg durant quelques jours). Dans les otites à *P. aeruginosa*, le traitement peut durer 2 à 3 mois et la marbofloxacin doit être utilisée à posologie élevée. Une réévaluation à 7 jours est conseillée. Lors d'otites chroniques et récurrentes, le traitement médical seul est souvent infructueux ou doit être poursuivi toute la vie de l'animal. La chirurgie permettra dans certains cas une amélioration, en association avec l'antibiothérapie. Le nettoyage auriculaire (une à 2 fois par semaine) doit être poursuivi toute la vie de l'animal.

Tableau XIV : Choix d'un antibiotique lors d'otite moyenne chez le chien.

	Antibiotique de première intention	Deuxième intention
Staphylocoques	Amoxicilline + acide clavulanique 12.5 -20 mg/kg/8-12h Céfalexine 15-30 mg/kg/12h	Réadapter le traitement après analyse bactériologique
<i>P. aeruginosa</i>	Marbofloxacin 5 mg/kg/24h (posologies élevées) +/- Ofloxacin seule dans la préparation en voie locale	Marbofloxacin préparation injectable huileuse à appliquer en voie locale (MARBOCYL 10%, 1mL) ¹ Enrofloxacin (BAYTRIL 5% 0,5 mL) ¹

¹Ces substances ont l'avantage d'être beaucoup plus concentrées que les préparations à usage auriculaire.

Les infections génito-urinaires

La flore commensale associée à l'appareil uro-génital bas a été peu étudiée chez le chien. Y seraient retrouvés (Ling et Ruby, 1978 ; Bjurström et Linde-Forsberg, 1992 ; Watts *et al.*, 1996 ; Euzéby, 2002 ; Nogushi *et al.*, 2003) :

- des coques à Gram positif : streptocoques α -hémolytiques, non hémolytiques, β -hémolytiques (*S. canis*), des groupes C et L ; *Enterococcus* sp., staphylocoques à coagulase négative et à coagulase positive (complexe « *S. intermedius* », *S. aureus*), et *Micrococcus* sp.,
- des bacilles à Gram positif : bacilles coréniiformes, *Bacillus* sp.,
- des entérobactéries : *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp.,
- d'autres bacilles à Gram négatif : *Pasteurella* sp., *Haemophilus haemoglobinophilus*, *Acinetobacter* sp., *Pseudomonas* sp.,
- des coques à Gram négatif : *Neisseria* sp., *Moraxella* sp.,
- des mycoplasmes et uréaplasmes
- des bactéries anaérobies strictes non sporulées (*Bacteroides* sl, *Peptostreptococcus* sp., *Lactobacillus* sp.) et sporulées (*Clostridium* sp.).

La majeure partie des infections uro-génitales est d'origine ascendante (sauf les formes génitales de brucellose à *Brucella Canis*, qui seront envisagées dans les infections particulières). Les germes qui en sont responsables sont présents au niveau des flores commensales. La vessie est un milieu stérile chez un chien sain, de même que l'utérus. Chez la chienne, le nombre de bactéries au niveau du vagin et du vestibule augmente pendant l'œstrus et certains auteurs ont rapportés la présence de bactéries dans l'utérus lors du pro-œstrus et de l'œstrus (Ling et Ruby, 1978 ; Bjurström et Linde-Forsberg, 1992 ; Watts *et al.*, 1996 ; Euzéby, 2002 ; Nogushi *et al.*, 2003).

Les infections urinaires basses : les cystites

Les cystites sont des affections fréquentes dans l'espèce canine qui touchent environ **14 % des chiens au cours de leur existence** (Papini *et al.*, 2006), les femelles étant plus souvent concernées que les mâles. Lors d'infection chronique chez des mâles non castrés, l'hypothèse d'une prostatite sera à envisager. Il faudra également rechercher les causes prédisposant à ce type d'infection (Tableau XV) car elles sont très souvent à l'origine d'un échec thérapeutique et de surinfections (*Pseudomonas*, *Enterococcus*) si elles ne sont pas corrigées.

Tableau XV : Facteurs prédisposant à une infection urinaire chez le chien.

Affections systémiques et états physiologiques	Affections de l'appareil urinaire	Administration de certains médicaments
Insuffisance rénale chronique Diabète sucré Hypercorticisme Hyperthyroïdie Age	Foyers infectieux profond (pyélonéphrite, prostatite) Urolithiase Dysfonctionnement vésical ou urétral Tumeur Cathéterisme récent Urétrostomie périnéale Anomalies congénitales (persistance du canal de l'ouraque, uretères ectopique)	Immunodépresseur (glucocorticoïdes) Progestatifs de synthèse Diurétiques

<i>Escherichia coli</i>
Staphylocoques à coagulase positive
<i>Streptococcus canis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
Autres entérobactéries (<i>Enterobacter</i> sp., <i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
staphylocoques à coagulase négative
<i>Corynebacterium urealyticum</i> (rare)
<i>Corynebacterium renale/cystitidis</i> (rare)
<i>Haemophilus haemoglobinophilus</i> (rare)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (nosocomial)

La majeure partie des infections urinaires basses est due à une seule espèce bactérienne avec par ordre de fréquence décroissante, *Escherichia coli*, des coques à Gram positif (staphylocoques à coagulase positive, *Streptococcus canis*, *Enterococcus* spp.) et enfin *Proteus mirabilis* (Tableau XVI).

Les bactéries responsables de cystites aiguës chez le chien proviennent soit du tube digestif, soit de la flore périnéale et vaginale. La première cause est *E. coli*. Siqueira *et al.* (2009) et Johnson *et al.* (2009) ont caractérisés, chez des souches canines, des gènes codant pour des facteurs de virulence et des toxines impliqués chez l'homme dans le pouvoir pathogène des *Escherichia coli* uropathogènes (ou UPEC) : les gènes *pap* codant pour des pili de type P qui permettent l'adhésion à la muqueuse ; le gène *iutA* codant pour un sidérophore, l'aérobactine, qui favoriserait la croissance bactérienne par captation du fer ; les gènes *hlyA* et *cnf-1* codant respectivement pour une hémolysine et une toxine, le facteur cytotoxique et nécrosant de type 1.

D'autres *Enterobacteriaceae* peuvent être la cause de cystites aiguës canines, notamment *Proteus mirabilis*. Les autres espèces sont isolées plus occasionnellement et il a même été rapporté des cystites à *Salmonella* Typhimurium (Guérin-Faublée, communication personnelle).

Les cystites aiguës à coques à Gram positif sont aussi fréquentes avec des infections par des staphylocoques à coagulase positive (complexe *S. intermedius*, *S. aureus*), par *Streptococcus canis*, par *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*.

Les autres bactéries sont rencontrées plus exceptionnellement mais des infections urinaires nosocomiales par *Acinetobacter baumannii* sont décrites (Guérin-Faublée, communication personnelle). Des cystites à *Mycoplasma canis* ont été décrites (Ülgen *et al.*, 2006 ; LöAbee-Lund *et al.*, 2003) mais le rôle de cette espèce dans les infections urogénitales

basses est contesté (Chalker, 2004). Le rôle des uréaplasmes n'est pas connu ; ils ne sont pas recherchés la plupart du temps lors d'une analyse bactériologique classique.

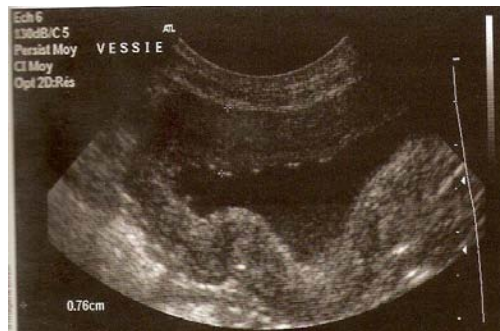
Des infections mixtes ont été décrites lors d'infections persistantes (2 cultures positives dans un intervalle de 6 mois), mais ce sont les mêmes microorganismes qui sont responsables de cystites dites « compliquées », où des causes sous-jacentes peuvent être diagnostiquées (Seguin *et al.*, 2003).

Tableau XVI : Fréquences des principaux germes isolés lors d'infection du tractus urinaire chez le chien.

	Ling <i>et al.</i> , 2001 N = 8354 1969-1995 USA	Papini <i>et al.</i> , 2006 N = 114 2004 France	Seguin <i>et al.</i> , 2003 N = 373 1981-1999 USA Infections du tractus urinaire non aiguës
<i>Escherichia coli</i>	44,1 %	34,2 %	47 %
<i>Staphylococcus</i> sp.	11,6 %	13,2 %	6 %
<i>Streptococcus</i> sp.	5,4 %	4,4 %	4 %
<i>Enterococcus</i> sp.	8 %		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9,1 %	1,8 %	7 %
<i>Proteus mirabilis</i>	9,3 %	32,5 %	9 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 %	14 %	5 %
<i>Enterobacter</i> sp.	2,3 %		4 %

Des bactéries particulières peuvent se développer dans l'appareil urinaire bas du chien. C'est le cas de *Corynebacterium urealyticum* (ex. groupe D2). L'infection survient soit y a des troubles urinaires pré-existants, si un cathéter a été mis en place pendant longtemps et chez des individus immunodéprimés ou traités longtemps par des antibiotiques. *C. urealyticum* est en effet une bactérie opportuniste naturellement résistante aux β -lactamines, aux aminosides, aux macrolides et lincosamides et aux sulfamides. Elle produit une uréase et l'hydrolyse de l'urée induit l'alcalinisation des urines et, secondairement, la formation de calculs de phosphates ammoniaco-magnésiens (struvites). Il y a développement d'une cystite avec une paroi vésicale très épaissie dans laquelle des plaques minérales se déposent (Figure 6). Le traitement est très difficile : il associe antibiothérapie (vérification de la sensibilité aux fluoroquinolones par la réalisation d'un antibiogramme indispensable) et chirurgie (Suarez *et al.*, 2002 ; Bailiff *et al.*, 2005).

Figure 6 : Epaissement pariétal vésical visualisé à l'échographie (Ex : infection à *Corynebacterium urealyticum*) (Maurey-Guenec, 2008)



Les cystites fongiques sont elles aussi secondaires à une infection du tractus urinaire bas et favorisées par un terrain prédisposant : diabète, néoplasie, etc. Ce sont des levures qui sont isolées, notamment des *Candida* sp., la plus fréquente étant *Candida albicans* (Jin et Lin, 2005).

Diagnostic biologique

Le diagnostic d'une infection basse est basé sur la clinique avec des manifestations dysuriques (pollakiurie, strangurie, etc.). L'hématurie lors de cystite bactérienne est le plus souvent microscopique, et seuls 5 % des chiens avec une ITU basse présentent une modification macroscopique de la couleur des urines.

La présence de leucocytes ou de nitrites détectés par une bandelette urinaire a une forte valeur prédictive positive. Une alcalinisation du pH peut également être rencontrée mais elle est loin d'être systématique.

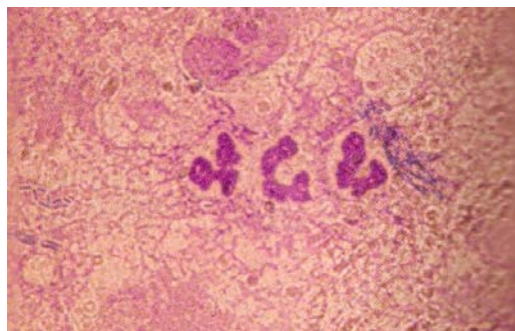
Un examen cyto-bactériologique des urines (ECBU) est fait systématiquement par certains cliniciens (Lulich et Osborne, 2004). Il peut être réalisé par un laboratoire de biologie humaine de proximité, son coût est peu élevé et la réponse est rapide grâce à l'utilisation de milieux chromogéniques. La fréquence des infections par des coques à Gram positif dont certains - les entérocoques - sont naturellement très résistants aux antibiotiques, oblige au minimum à faire un examen direct. L'observation du culot urinaire après centrifugation suggère une infection bactérienne si une bactériurie est présente, avec des bactéries siégeant en position intracellulaire et/ou extracellulaire. Les seuils de signification clinique sont déterminés pour une quantité de 5 mL d'urine centrifugée. L'hématurie microscopique sera effective si le nombre d'hématies est supérieur à 5 par champ au grossissement x 400. De

même, une pyurie sera associée à une observation de plus de 5 polynucléaires neutrophiles par champ à ce même grossissement. Hématurie et pyurie ne sont pas systématiques, et le comptage cellulaire à l'examen direct est très variable (Seguin *et al.*, 2003) (Tableau XVII).

Tableau XVII : Signification clinique de l'examen direct lors d'un premier épisode d'ITU chez le chien.

	Nombre de cellules	% lors de première ITU
Hématurie (hématies/ champ x 400)	0-5	45,5
	5-50	33
	> 50	21,6
Pyurie (nombre de globules blancs par champ x 400)	0-5	25
	5-50	33
	> 50	42
Bactériurie (quantification de 0 à 4+)	0	14,8
	1+	17
	2+	20,5
	3+	29,5
	4+	18,2

Figure 7 : *Escherichia coli* et leucocyturie en cytologie urinaire après coloration RAL® (Maurey-Guenec, 2008).



Une culture bactérienne doit être systématiquement demandée s'il y a pyurie (Figure 7).

Mode de prélèvement :

Les prélèvements d'urine obtenus par miction volontaire ou vidange manuelle sont à rejeter. La cystocentèse est la technique de référence pour le diagnostic biologique. L'animal doit être placé en décubitus latéral, en station debout ou en décubitus dorsal. Il convient de désinfecter la ligne médiane de l'abdomen, et d'immobiliser la vessie contre la paroi abdominale. La ponction devra être réalisée au pôle inférieur de la vessie avec un angle de 45° :

- à quelques centimètres de la ligne médiane pour les mâles ;
- postérieurement à l'ombilic pour les femelles.

Cette technique est limitée aux animaux dont la vessie est palpable (ou individualisable lors de cystocentèse échoguidée). Des risques d'éclatement sont possibles face à des vessies très distendues lors d'obstruction des voies urinaires.

Le cathétérisme urétral est réalisable en cas d'impossibilité de pratiquer une cystocentèse ou de contre-indication majeure. Il présente l'avantage d'être atraumatique. Le diamètre de la sonde ne devra pas être trop important et l'aspiration modérée de manière à ne pas induire de saignements. Cependant, les sondages multiples sont à éviter chez la chienne car un risque important d'infections provoquées est associé à la répétition de cet acte. Le prélèvement s'accompagne au préalable d'une désinfection de la région périurétrale, et la lubrification de la sonde pourra être réalisée à l'aide d'un savon antiseptique (type polyvidone iodée en savon). Les premiers millilitres d'urine sont rejetés.

L'urine est transférée dans un flacon stérile et acheminée au laboratoire dans un délai de 8 heures maximum sous couvert du froid (4°C). Si le prélèvement est conservé à température ambiante, il doit être traité dans les 15 à 30 minutes (Médaille, 2002).

L'isolement de 3 ou plus espèces bactériennes fait considérer le prélèvement comme contaminé et l'examen doit être renouvelé. Les seuils de positivité retenus pour caractériser une infection dépendent directement du mode de prélèvement (Tableau XVIII), mais ces chiffres peuvent être remis en cause. Ils ne sont actuellement considérés comme fiables que pour les infections urinaires basses colibacillaires.

Tableau XVIII : Interprétation des résultats des dénombrements bactériens (en UFC/mL) dans l'urine chez le chien (Euzéby, 2002)

Prélèvement	Absence d'infection	Résultat douteux	Infection
Cystocentèse	Inférieur à 100	100 à 1 000	Supérieur à 1 000
Cathétérisme urétral	Inférieur à 1 000	1 000 à 10 000	Supérieur à 10 000

Les seuils de détection sont différents en cas de polyuro-polydipsie (dilution des urines). Ils sont plus bas pour des infections par des coques à Gram positif et pour les infections urinaires hautes.

Ling *et al.* (2001) ont isolés une seule souche bactérienne dans 78,8 % des prélèvements par cystocentèse, parmi lesquels 60,7 % avaient une bactériurie $\geq 10^5$ UFC/mL et 7 % $< 10^3$ UFC/mL. Dans la zone d'incertitude (résultat douteux), il est important de prendre en compte la leucocyturie, bien qu'aucun seuil n'ait été fixé chez le chien à notre connaissance (il est de 10 000 / μ L chez l'homme). De plus, certaines urines demeurent sans bactériurie mais avec une vraie cystite infectieuse (Gatoria *et al.*, 2006). On ne peut alors trouver les bactéries que sur une biopsie ou si on cultive les urolithes.

Démarche thérapeutique (Figure 8)

ITU basses simples ou traitement initial en attente des résultats de la bactériologie

Une ITU est dite simple si l'ensemble des réponses aux questions suivantes est négatif :

- s'agit-il d'un chien mâle non castré ?
- y a-t-il un facteur prédisposant ?
- y a-t-il eu un échec thérapeutique ou l'affection est-elle récurrente ?

Si l'animal n'a pas reçu de traitement antibiotique dans les 6 mois précédents et s'il présente son premier épisode d'ITU, une antibiothérapie probabiliste peut être mise en place en tenant compte de données épidémiologiques sur la fréquence des antibiorésistances (Tableau XXI). Ces données sont malheureusement peu nombreuses ou établies sur un petit nombre de souches (Pellerin et Leveaux, 2008) ou globalement sans préciser le site de l'infection (Authier *et al.*, 2006 ; Pedersen *et al.*, 2007 ; Ball *et al.*, 2008).

Le choix d'un antibiotique en première intention est guidé aussi par des critères pharmacocinétiques (bonne élimination urinaire, voire concentration urinaire) (Tableau XIX) et pratiques (administration par voie orale), ce qui exclut les aminosides.

Tableau XIX : Critères de choix d'un antibiotique lors d'ITU chez le chien.

ITU basses (vessie, urètre, uretères)	ITU hautes (reins)
Infections lumineales	Antibiotiques à diffusion tissulaire
•-lactamines Cotrimoxazole Quinolones	Fluoroquinolones récentes Co-amoxiclav C1G

Certains auteurs affirment que l'anti-infectieux doit de plus être choisi en fonction du pH optimal d'activité dans les urines (tableau XIX).

Tableau XX: Activité des antibiotiques en fonction du pH urinaire.

Antibiotiques actifs à pH acide	Antibiotiques actifs à pH basique	Antibiotiques actifs à tout pH
•-lactamines Tétracyclines Nitrofurantoïne	Cotrimoxazole Aminosides	Céphalosporines Quinolones pour les Gram +

Tableau XXI : Sensibilité aux antibiotiques des germes rencontrés lors d'ITU basses chez le chien.

	<i>Staphylococcus</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>E. coli</i>
Aminopénicillines	•-lactamases fréquentes	++++	++	++++	•-lactamases fréquentes
Co-amoxiclav	++++	pas d'antérêt	pas d'antérêt	++	++++
C1G	++++	++	R	++	++++
Cotrimoxazole	+++	+++	R	+++	++++
Quinolones anciennes	R	R	R	++++ ?	++ ?
Fluoroquinolones récentes	++ ?	R	R	++++ ?	++++
Gentamicine	++	R	R	++	++

Pour *Escherichia coli*, la résistance aux aminopénicillines et aux céphalosporines de première génération aurait augmentée (Hagman et Greko, 2005). Par contre, la sensibilité aux fluoroquinolones récentes est basse et serait restée stable entre 1994 et 2001 (Meunier *et al.*, 2004).

Le choix probabiliste en première intention serait **l'association amoxicilline-acide clavulanique** aussi bien pour les coques à Gram positif que pour les bacilles à Gram négatif.

La céfalexine est utilisable, mais les entérocoques n'y sont pas sensibles.

Le recours à l'usage d'une quinolone ancienne (fluméquine) ou à l'abafloxacin ou à l'orbifloxacin seraient envisageable mais aucune donnée n'est disponible quant aux fréquences de résistance, et le risque existe de sélectionner des mutants moins sensibles à l'enrofloxacin et à la marbofloxacin. De plus streptocoques et entérocoques y sont naturellement résistants.

L'emploi d'antiseptiques urinaires est aussi envisageable : la nitrofurantoïne, un nitrofurane (mais *Proteus mirabilis* y est résistant naturellement) ou la nitroxoline, une oxyquinoléine (mais à activité bactériostatique seulement contre *E. coli*).

La céfovécine (Passmore *et al.*, 2007) est à réserver au traitement de deuxième intention face à des souches multirésistantes.

Les sensibilités naturelles aux antibiotiques de bactéries particulières sont indiquées dans le tableau XXII.

Tableau XXII: Choix des molécules pour des bactéries particulières lors de cystite chez le chien.

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Résistance naturelle aux aminopénicillines mais β -lactamase inhibée par l'acide clavulanique
<i>Enterobacter</i> sp.	Résistance naturelle aux aminopénicillines, y compris associées à l'acide clavulanique, aux C1G ; adapter l'antibiothérapie selon l'antibiogramme
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Recours à la marbofloxacin (posologie augmentée) ou à la gentamicine mais nécessite l'hospitalisation, à réajuster après un antibiogramme
Entérocoques	Association ampicilline + gentamicine

L'examen cyto-bactériologique des urines est réalisé avant l'instauration du traitement. La durée de traitement d'une ITU simple est de 10 à 14 jours, et réévaluée selon les résultats.

L'administration des antibiotiques se fera après que le chien ait uriné (environ toutes les 8 heures).

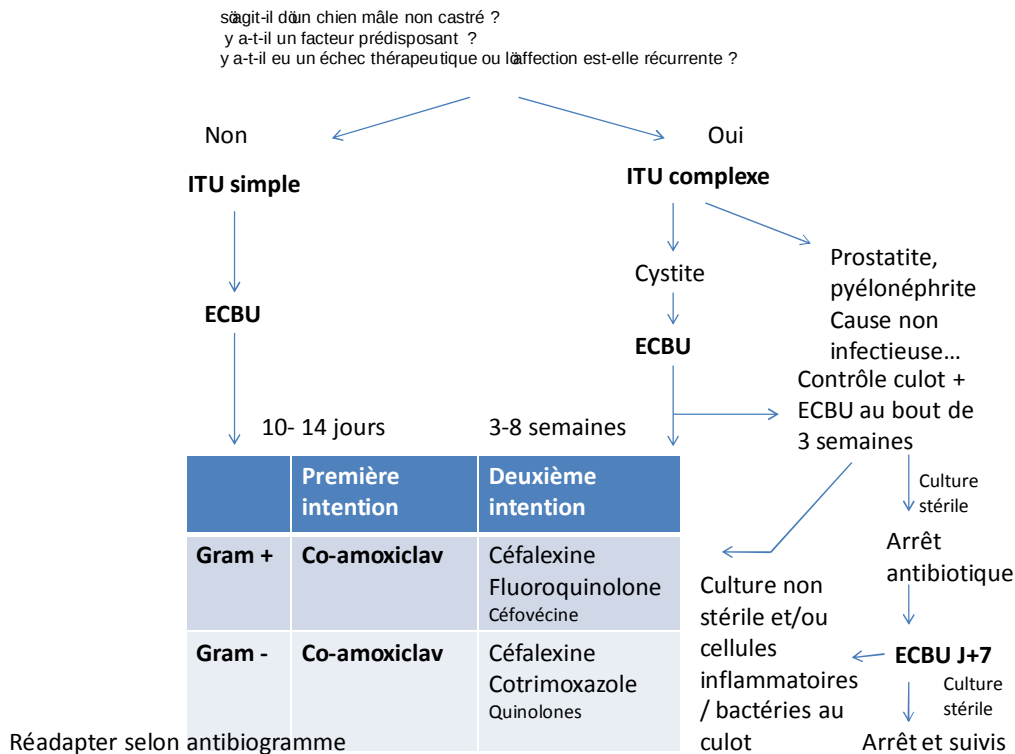
ITU complexes

En cas de persistance des signes cliniques malgré la mise en place d'une antibiothérapie, la réalisation d'un nouvel ECBU doit être entrepris selon le schéma proposé par Lulich et Osborne (2004) :

- ECBU 3 à 5 jours après l'initiation du traitement, puis lors de rechute clinique ;
- Suivi de l'efficacité du traitement : ECBU 7 à 14 jours après l'arrêt du traitement, un à deux mois après l'arrêt du traitement, puis 3 à 6 mois après l'arrêt du traitement et lors de rechute clinique.
- Dans les cas où un traitement a été mis en place sans réaliser de prélèvement et sans succès thérapeutique, le traitement devra être suspendu 4 jours au moins avant le recueil de l'échantillon d'urine.

Une biopsie des parois vésicales remaniées est conseillée si les signes cliniques persistent malgré des urines normales.

Figure 8 : Mise en place du traitement lors de cystite chez le chien.



Les prostatites

Une prostatite est une inflammation de la prostate, le plus souvent suppurée, qui évolue sous forme aiguë ou chronique.

La prostatite bactérienne peut résulter d'une infection par voie hématogène, mais dans la grande majorité des cas, il s'agirait d'une infection **par voie ascendante**.

Les atteintes de la prostate sont fréquentes chez le chien mâle non castré surtout chez l'animal de plus de 5 ans. Elles se caractérisent par une augmentation de sa taille, à l'origine de différents symptômes désignés par le terme de « syndrome prostatique ».

Les premiers symptômes sont les suivants : coprostase, difficultés locomotrices et baisse de l'état général qui apparaît lentement (maigreur, apathie, tristesse, anorexie). Les symptômes urinaires (dysurie, strangurie et incontinence urinaire) n'apparaissent que dans un second temps. L'émission inter-mictionnelle de gouttes de pus et de sang est un élément important du diagnostic. La rétention urinaire est plus rare. Lors de prostatite aiguë, il y a de la fièvre, une douleur, et une leucocytose. Une prostatite s'accompagne de pyurie, de bactériurie et d'hématurie. Si elle est chronique, il y a de manière concomitante des cystites récurrentes.

Les germes isolés lors de prostatite sont les mêmes que dans une infection urinaire basse (Tableau XXIII).

Escherichia coli est l'espèce la plus fréquente suivie par des coques à Gram positif, *Proteus mirabilis*, et diverses autres entérobactéries et, enfin, *Pseudomonas aeruginosa*.

Tableau XXIII : Fréquences d'isolement des germes impliqués dans les prostatites chez le chien (Couquet, 2001)

Germes	Fréquence d'isolement (%)
<i>Escherichia coli</i>	36,5 %
<i>Staphylococcus</i> spp.	18,5 %
<i>Proteus mirabilis</i>	12 %
<i>Streptococcus</i> spp.	6 %
<i>Enterococcus</i> spp.	6 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4,5 %
<i>Pasteurella multocida</i>	4,5 %

Certains abcès prostatiques pourraient être dus à des bactéries anaérobies strictes mais celles-ci ne sont pas recherchées systématiquement par les laboratoires.

Une fois l'infection à *E. coli* installée, une invasion secondaire et l'établissement d'autres pathogènes est possible.

L'identification des bactéries impliquées est primordiale pour le traitement de cette affection et se fait à partir de l'examen de l'urine (ECBU) et des tissus ou sécrétions prostatiques.

Est alors réalisé sur un prélèvement d'urine recueilli par cystocentèse :

- un dénombrement du nombre de germes par mL
- l'identification du germe en cause
- un antibiogramme, car l'antibiosensibilité des germes impliqués est variable

Le **recueil des sécrétions prostatiques** est réalisé par **éjaculation** ou éventuellement par **massage prostatique**. Le recours à la **brosse urétrale** est également possible. Les **biopsies échoguidées** ou l'aspiration à l'aiguille fine permettent d'obtenir des échantillons prostatiques en minimisant les risques de contamination des prélèvements. La technique la plus simple est le recueil de la troisième et dernière fraction de l'éjaculat. Le chien aura préalablement uriné et un temps de repos aura été observé avant le prélèvement. Par rapport à l'aspiration à l'aiguille fine, elle présente l'inconvénient de nécessiter une interprétation des résultats, le liquide pouvant être contaminé au passage des voies uro-génitales basses. De plus, il peut être

difficile de localiser l'infection lors de prostatite chronique s'il y a simultanément une infection du tractus urinaire bas (Rubin, 1990 ; Jongh et Chabanne, 1995).

La comparaison des résultats doit systématiquement être faite lorsqu'un prélèvement prostatique est réalisé avec la bactériologie urinaire.

Une concentration bactérienne de 10^3 UFC/mL avec une prédominance de bactéries à Gram positif est considérée comme normale dans le liquide prostatique obtenu par éjaculation. La présence de nombreux granulocytes neutrophiles ($\geq 10^3$ /mL) et, soit une concentration de bactéries à Gram positif $\geq 10^3$ UFC/mL, soit une concentration de bactéries à Gram négatif $\geq 10^5$ UFC/mL, sont considérées comme significatives d'une infection bactérienne (Rubin, 1990).

La présence de granulocytes neutrophiles dans le liquide post-massage prostatique et une concentration bactérienne supérieure à 10^3 UFC/mL doivent être recherchées d'après Greene (2006).

Choix du traitement

Il existe une barrière hémoprostatique (jonctions serrées entre les cellules endothéliales) et peu d'antibiotiques vont présenter une bonne diffusion dans ce tissu. Il est particulièrement important de prendre ce fait en considération lors de prostatites chroniques, l'inflammation lors de prostatites aiguës favorisant le franchissement de la barrière. Les abcès prostatiques nécessiteront une chirurgie d'ablation et de parage, associée à une castration.

Le choix de la molécule sera orienté en fonction de sa pénétration tissulaire. Le triméthoprim a une bonne pénétration prostatique mais est toujours associé à des sulfamides, ce qui induit des problèmes d'intolérance lors de traitements de longue durée. L'enrofloxacin et la marbofloxacin ont également une bonne pénétration dans le tissu prostatique, mais l'activité antibactérienne de ces molécules est mauvaise sur les streptocoques, et encore plus sur les entérocoques. Les macrolides et lincosamides diffusent également bien à ce niveau. De plus, ces composés sont des bases faibles qui vont être ionisées au pH du liquide prostatique (pH compris entre 6,0 et 7,4 chez le chien) et piégées (phénomène de trappage ionique) donc concentrées dans la prostate. Cependant, lors d'une inflammation du tissu prostatique, le pH peut augmenter localement. Leur spectre est étroit et orienté contre les bactéries à Gram positif.

En première intention avant les résultats de la bactériologie, l'antibiotique choisi doit être actif sur *E. coli* et se concentrer dans le tissu prostatique (Tableau XXIV). En deuxième

approche, l'antibiothérapie sera adaptée aux résultats de la bactériologie et de l'antibiogramme.

Tableau XXIV : Choix de l'antibiotique lors de prostatite chez le chien.

Prostatite	Antibiotiques de première intention	Antibiotiques de deuxième intention : l'antibiogramme	Durée du traitement
Aiguë (bénéficie de l'inflammation)	Amoxicilline et acide clavulanique Céfaléxine Cotrimoxazole Enrofloxacin ou marbofloxacin		3-4 semaines
Chronique	Cotrimoxazole Enrofloxacin ou Marbofloxacin	Bactéries à Gram positif : Erythromycine, clindamycine, cotrimoxazole Bactéries à Gram négatif : Cotrimoxazole, Fluoroquinolones récentes	6 semaines (certains cliniciens conseillent la poursuite du traitement plusieurs mois après des cultures négatives).

ITU hautes¹ : Les pyélonéphrites et glomérulopathies infectieuses

¹ Les néphrites infectieuses étant causées par des bactéries particulières chez le chien (leptospires, notamment), elles seront abordées dans les fiches traitant de ces infections.

Les pyélonéphrites sont des inflammations aiguës ou chroniques des cavités excrétrices du rein. Elles sont le plus souvent consécutives à une infection d'origine ascendante. Les facteurs favorisants sont les différentes causes d'obstruction urinaire (tumeurs, lithiases). Les glomérulopathies infectieuses du chien sont généralement dues à des dépôts de complexes immuns.

Les bactéries impliquées sont celles isolées de cystites infectieuses, et plus particulièrement *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, des staphylocoques à coagulase positive, et *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*.

Une infection de l'appareil urinaire haut peut avoir une présentation clinique plus fruste qu'une atteinte de l'appareil urinaire bas (anorexie, vomissements, hyperthermie, abattement, lombalgie, néphromégalie). L'hémogramme peut révéler une leucocytose. Ces affections peuvent s'accompagner d'un déficit fonctionnel du rein (élévation de l'urémie et de la créatininémie), évoluant soit sous la forme d'une insuffisance rénale aiguë, soit sous la forme d'une insuffisance rénale chronique (polyuro-polydipsie, troubles digestifs).

La densité urinaire peut être abaissée (hyposténurie si DU < 1,007) du fait d'une polyuro-polydipsie, rencontrée notamment lorsque l'agent pathogène produit une endotoxine

(*E. coli* par exemple), qui entre en compétition avec les récepteurs de l'hormone antidiurétique. Une leucocyturie est possible (plus de 5 PNN par champ au grossissement x 400). Une bactériurie et une cylindrurie peuvent y être associées, mais les concentrations bactériennes dans l'urine vésicale ne sont pas obligatoirement élevées. Une protéinurie peut être présente. Cette perte protéique peut, si elle est massive, être responsable d'un syndrome néphrotique (œdème, ascite, hydrothorax).

Une échographie rénale associée à une biopsie permet d'établir le diagnostic.

Choix du traitement

Escherichia coli est majoritairement impliqué, surtout si les voies de contamination sont ascendantes. Le traitement antibiotique doit être instauré par voie intraveineuse (Tableau XXV).

Tableau XXV: Choix de l'antibiotique à prescrire lors d'ITU haute chez le chien.

Première intention	Deuxième intention
Co-amoxiclav	Fluoroquinolones récentes (marbofloxacin ou enrofloxacin) Cotrimoxazole

Les infections du tractus génital

Pyomètre- Métrite

Le pyomètre est une infection utérine purulente, consécutive à la contamination de ce dernier par des germes ascendants. *E.coli* est le germe très majoritairement responsable (Fransson *et al.*, 1997 ; Dhaliwal *et al.*, 1998 ; Siqueira *et al.*, 2009). Lors de métrite chronique, l'inflammation est étendue au myomètre avec une métaplasie fibreuse ; l'utérus, qui a une longueur et un diamètre normal, a un aspect bosselé. Les espèces bactériennes isolées sont différentes : *E. coli*, mais également des staphylocoques à coagulase positive, des streptocoques α -hémolytiques, ou alors aucun germe (métrite stérile).

Le pyomètre peut être ouvert ou fermé. De nombreux facteurs favorisent cette infection, notamment une administration répétée de progestagènes, surtout pendant la période des chaleurs. Les symptômes associés sont un écoulement vulvaire purulent lorsque le col est ouvert, un abattement, de l'hyperthermie, une polyuro-polydipsie, des vomissements.

Le diagnostic repose sur la clinique et l'imagerie médicale. Une leucocytose marquée ainsi qu'une augmentation concomitante de l'urée et de la créatinine sont fréquentes.

Outre le traitement chirurgical (ovario-hystérectomie) ou médical de l'infection (protocoles Alizine®), l'antibiothérapie est de règle. D'après Hagman et Greko (2005), les bactéries impliquées n'auraient pas évolué vers la résistance. De ce fait, le recours au diagnostic bactériologique est inutile, et l'antibiothérapie sera probabiliste (Tableau XXVI).

Tableau XXVI: Antibiothérapie des pyomètres et métrites du chien.

Première intention	Deuxième intention
Co-amoxiclav	Amoxicilline + gentamicine
Céfalexine	Fluoroquinolone récente

Vaginites

Ce sont des affections fréquentes chez les chiennes pubères. Elles peuvent être secondaires à un corps étranger, à une tumeur, à une malformation congénitale. Elles se traduisent par un écoulement vulvaire. L'examen bactériologique a un intérêt limité : les prélèvements sont polymicrobiens et les germes retrouvés lors de vaginite chez la chienne sont les germes de la flore vaginale normale, en concentration plus élevée : streptocoques, staphylocoques, colibacilles, *Pasteurella multocida*.

Leur traitement ne fait pas appel aux antibiotiques mais à des irrigations (polyvidone iodée gynécologique). Suivant l'importance des signes locaux (écoulements très importants, présence de nombreux PNN), des auteurs ont suggéré l'utilisation de pommades intramammaires bovines à base d'amoxicilline-acide clavulanique (Chastan, 1997 ; Buff et Chaffotte, 2000), à raison d'une seringue en deux à trois fois par jour, tous les deux jours.

En cas d'apparition de signes généraux et urinaires, le traitement de première intention sera celui d'une cystite (amoxicilline-acide clavulanique par voie générale).

Mammite

Peu de données sont rapportées à ce type d'infection chez la chienne. Les bactéries les plus fréquemment rencontrées lors de mammite sont des bactéries pyogènes : staphylocoques à coagulase positive, streptocoques α -hémolytiques (*Streptococcus canis*), des *Enterobacteriaceae* dont *Escherichia coli* (Vaissaire et al., 1989 ; Schäfer-Somi et al., 2003).

Euzéby (2002) signale que *Pasteurella multocida* subsp. *multocida* pourrait également avoir un rôle.

L'infection est le plus souvent une infection ascendante, lors de la lactation. L'état inflammatoire au site infectieux aura pour conséquence une diffusion des antibiotiques facilitée à ce niveau.

Le traitement fait appel au **co-amoxiclav**, ou à la **céfalexine** pendant 7 à 10 jours. Le lait étant modifié et infecté, la mise en place d'un allaitement artificiel des chiots est recommandé (Ülgen *et al.*, 2006). En cas d'abcès, un parage chirurgical peut être nécessaire, avec drainage et antisepsie locale à la Bétadine® diluée. Un état septicémique avancé peut conduire à un état de choc (choc streptococcique notamment).

Selon Poffenbarger *et al.* (1991), le syndrome du lait toxique peut être associé à une mammites subclinique.

Le diagnostic biologique est très difficile puisque les concentrations en PNN du lait d'une chienne saine sont très variables et souvent élevées.

Orchite- Epididymite

L'orchite est une inflammation des testicules caractérisée par de la douleur et un gonflement local, pouvant s'accompagner ou non d'épididymite. Son étiologie est majoritairement bactérienne mais des orchites non infectieuses sont possibles (torsion, traumatisme). La première cause est *Brucella Canis* (cf. fiche dédiée). Les autres espèces bactériennes sont très mal identifiées ; la contamination pourrait faire suite à une plaie (*Escherichia coli*, coques à Gram positif dont des staphylocoques à coagulase positive) (Chastan, 1997 ; Euzéby, 2002). *Mycoplasma canis* a été isolé de chiens atteints d'épididymites et d'urétrites, mais son rôle dans l'infertilité chez le chien n'a pas été démontré (tout comme celui d'*Ureaplasma urealyticum*) (Chalker, 2005).

Un examen cytologique de la semence permet d'observer des cellules inflammatoires. La présence de spermatozoïdes anormaux morphologiquement et de précurseurs des spermatozoïdes suggère des dommages tubulaires. Une culture bactérienne de la deuxième fraction (spermatique) et de la troisième fraction (prostatique) permet de localiser l'infection (Chastan, 1997) et d'identifier le germe responsable. Dans les cas aigus, une aspiration à l'aiguille fine au niveau de l'épididyme ou des testicules peut être utile pour réaliser un examen cyto-bactériologique. Lors d'orchite bilatérale, il faut rechercher une infection brucellique ou herpétique.

La castration peut être conseillée aux propriétaires. L'usage d'anti-inflammatoires doit être concomitant au traitement antibiotique (durée du traitement de 2 à 3 semaines).

Tableau XXVII : Choix de l'antibiotique lors d'orchite et d'épididymite chez le chien.

Première intention	Deuxième intention
Amoxicilline- Acide clavulanique (12,5 mg/kg/12h)	Céfalexine Marbofloxacin Enrofloxacin

Balanoposthite

Les infections bactériennes sont essentiellement secondaires. Ce sont les mêmes bactéries que dans les vaginites (staphylocoques à coagulase positive, streptocoques •-hémolytiques, colibacilles). Aucune antibiothérapie n'est nécessaire mais une irrigation biquotidienne à l'aide d'une solution antiseptique suffit. Eventuellement, des pommades à base de néomycine ou de polymyxine B peuvent être prescrites, pendant une durée allant de 3 à 5 jours.

Les avortements et la mortalité

Peu de données sont disponibles concernant les avortements bactériens (Mainil, 1983). Il existe des avortements d'origine virale (herpesvirose). La bactérie la plus impliquée dans les avortements chez la chienne semble être *Brucella melitensis* biovar Canis (cf. fiche dédiée). Parmi les autres bactéries, Vaissaire *et al.* (1989) rapporte des avortements à streptocoques •-hémolytiques (*S. canis*), *Salmonella enterica* subsp. *enterica*, *Escherichia coli*, staphylocoques à coagulase positive, leptospires (?), et *Coxiella burnetii* (?). Pour la réalisation d'une bactériologie, il faut envoyer des avortons entiers qui seront acheminés rapidement sous couvert du froid par un transporteur dans un colis répondant à la norme en vigueur. Les résultats sont souvent très décevants.

« Fading puppy syndrome » ou septicémie néonatale

Environ 30 % des chiots meurent entre la naissance et le sevrage, dont 20 % dans les 15 premiers jours (Latour, 1996). Les septicémies néonatales apparaissent peu de temps après la naissance et entraînent la mort des animaux en 48 heures maximum. Elles entrent dans le cadre du « fading puppy syndrome » qui peut avoir d'autres causes. Les chiots présentent une diarrhée, une cyanose des muqueuses, une incapacité de têter, une perte de poids et sont

rapidement en hypothermie. La voie de contamination est encore discutée. La contamination de la portée pourrait se faire au cours de la gestation par voie transplacentaire, ou au part au passage des voies génitales basses ou *post-partum* notamment si la chienne présente une mammite. Néanmoins, Schäffer-Somi *et al.* (2003) ont montré que les espèces bactériennes isolées de mammites sont différentes de celles isolées chez les chiots. La contamination peut aussi se faire à partir de l'environnement. Une omphalite associée à une péritonite sera alors observée. Des conjonctivites sont aussi souvent fréquentes dans ce cas. Une mauvaise prise du colostrum augmente fortement le risque de septicémie néonatale.

La principale cause infectieuse de mortalité chez le chiot est l'herpès vireux. Les bactéries responsables de septicémies néonatales sont mal connues : les isolats à partir des organes des avortons sont souvent polymicrobiens, la dissémination *post-mortem* à partir du tube digestif étant très rapide, *E. coli* serait la bactérie majeure. Cette bactérie est isolée dans le vagin et, dans 60 % des cas, ce sont les mêmes souches bactériennes qui sont retrouvées dans le vagin des chiennes et chez les chiots (Münnich et Lübke-Becker, 2003). D'autres entérobactéries, notamment *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, ont aussi été isolées. La deuxième cause serait *Streptococcus canis*, en particulier lorsque l'infection est d'origine ombilicale. Des staphylocoques à coagulase positive sont aussi incriminés. Vaissaire *et al.* (1989) ont décrit des mortalités dues à *Bordetella bronchiseptica* avec pneumonie, péricardite et pleurésie.

Le traitement doit être mis en place très rapidement avec fluidothérapie et une antibiothérapie (amoxicilline-acide clavulanique); il peut être administré par voie intra osseuse (*cf.* néonatalogie et chiots, chapitre 1). Poffenbarger *et al.* (1991) ont suggéré l'administration de plasma prélevé sur une chienne saine du même élevage (20 mL/kg) pour palier le déficit d'immunité passive. Ceci doit être fait dans de strictes conditions de stérilité.

Chez le nouveau-né, un syndrome du lait toxique est aussi connu. Il apparaît entre le deuxième jour et le huitième jour et se traduit chez le chiot par une hyperthermie, une disparition du réflexe de succion, un anus oedématisé, violacé, du météorisme et une diarrhée. Son étiologie n'est pas élucidée : la présence d'endotoxines bactériennes dans le lait ou une mammite subaiguë staphylococcique ont été suspectées. Il faut arrêter l'allaitement naturel et instaurer le même traitement que pour une septicémie néonatale.

Les infections du tractus respiratoire

Les bactéries sont des agents pathogènes fréquemment rencontrés lors d'affection du tractus respiratoire. Ce sont, soit des agents primaires d'infection, soit, le plus souvent, des agents de surinfection. Les bactéries atteignent l'appareil respiratoire profond par inhalation (ou aspiration). De manière physiologique, les mécanismes de défense au niveau des cornets nasaux sont efficaces pour un inoculum inférieur à 10^7 microorganismes par mL. Une diffusion hématogène liée à une infection extrapulmonaire est aussi possible.

Il est souvent **difficile d'imputer un rôle pathogène à une bactérie** car celles-ci font la majeure partie du temps partie des flores commensales de l'appareil respiratoire supérieur et de l'oropharynx (Tableau XXVII). Des bactéries peuvent être retrouvées, chez des chiens sains, au niveau de la trachée et des grosses bronches ; ce sont les mêmes espèces, à des concentrations bien inférieures.

Les infections respiratoires hautes

Rhinite bactérienne

La rhinite bactérienne primaire est **rarissime** chez le chien. Elle apparaît surtout secondairement à un traumatisme des voies aériennes supérieures, chez un chien atopique, à la suite d'inhalation d'un corps étranger ou de toxiques irritants ou dans un contexte pathologique particulier (reflux alimentaires fréquents, affections parasitaires, fistule oronasale).

Cliniquement, elle se caractérise par un jetage muco-purulent, et, éventuellement, un larmolement, des difficultés inspiratoires, et des épisodes de toux grasse et forte. Elle est due à la prolifération de germes de la flore commensale.

La résolution clinique est obtenue le plus souvent sans recours à l'antibiothérapie, si le problème sous-jacent est identifié et traité.

Tableau XXVIII : Bactéries isolées dans les flores nasale et oropharyngée de chiens sains et lors d'infections respiratoires profondes (broncho-pneumonies) (Euzéby, 2002 ; Greene, 2006)

Bactéries isolées chez des chiens sains	Bactéries lors de pneumonies profondes
<u>A Gram positif et à métabolisme aérobie</u> Staphylocoques à coagulase négative Staphylocoques à coagulase positive <i>Micrococcus</i> sp. Bactéries corynéformes <i>Bacillus</i> sp. <u>A Gram négatif et à métabolisme aérobie</u> <i>Neisseria</i> (dont <i>N. animalis</i> et <i>N. zoodegmatidis</i>) <i>Moraxella</i> <i>Capnocytophaga</i> <i>Alcaligenes</i> <i>Bordetella bronchiseptica</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>Enterobacter</i> sp. <i>Proteus</i> sp. <i>Pasteurella multocida</i> <i>Pasteurella dagmatis</i> <i>Pasteurella stomatis</i> <i>Pasteurella canis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Flavobacterium</i> <u>Anaérobies strictes</u> Streptocoques $\bar{H}$, non-hémolytiques Streptocoques $\bullet$-hémolytiques <i>Enterococcus</i> <i>Clostridium</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Actinomyces</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Bacteroides/ Prevotella/ Porphyromonas</i> <u>Autres</u> <i>Mycoplasma</i> <i>Ureaplasma</i>	<i>S. aureus</i>, complexe <i>intermedius</i> : 5-27 % 0-5 % 4-12 % <i>Mycobacterium</i> complexe <i>tuberculosis</i> 2-26 % 3-23 % 0-7 % 17-43 % <i>K. pneumoniae</i> 4-23 % 0-5 % 0-45 % 5-33 % 19 % 0-30 % 0-16 % <i>C. perfringens</i> 5 % 3 % 24 % 16 % 45 % 3-100 %

Sinusite bactérienne

Elle est **rare** chez le chien et exclusivement secondaire à une pathologie sous-jacente (inflammation de toutes les voies respiratoires hautes, inhalation de toxiques irritants, d'allergènes, agents viraux). Des accumulations excessives de mucus peuvent survenir lorsque le drainage du sinus frontal est impossible. Le traitement de ces affections est souvent décevant, du fait de la difficulté du diagnostic des pathologies sous-jacentes. Un nettoyage local vigoureux à l'aide de chlorure de sodium stérile avec ou sans solution antiseptique, doit être réalisé. Un **antibiotique à spectre large comprenant bactéries aérobies et anaérobies**

sera prescrit, avec une bonne pénétration osseuse et au sein des sécrétions (amoxicilline et acide clavulanique ou clindamycine par exemple). Le recours à la chirurgie peut être évoqué en cas d'échec thérapeutique.

Tonsillite et pharyngite

Les tonsillites du chien sont le plus souvent bilatérales et secondaires (vomissements fréquents, gingivite chronique, maladie parodontale, trachéobronchite ou rhinite).

En cas de signes cliniques sévères et persistants, une **antibiothérapie à large spectre pendant une durée de 10 à 14 jours** peut être engagée.

Laryngite

Les laryngites chez le chien sont le plus souvent virales. Des laryngites bactériennes peuvent être consécutives à un traumatisme (intubation endotrachéale).

Les infections respiratoires basses et profondes

Trachéobronchites (syndrome « toux de chenil ») et pneumonies

Le syndrome « toux du chenil » est une maladie respiratoire, hautement contagieuse, caractérisée par de la toux, des bruits respiratoires anormaux et une courbe respiratoire modifiée, plus particulièrement à l'expiration. Cependant, aucun signe n'est réellement pathognomonique de ce type d'affection. Elle est particulièrement présente dans les grandes collectivités canines et touche **prioritairement les jeunes animaux (de 6 semaines à 6 mois)**. Ce syndrome englobe des affections virales (virus Parainfluenza, Herpèsvirus, Adénovirus et virus de la maladie de Carré) et bactériennes (*Bordetella bronchiseptica*), souvent associées. Chez le chien, une infection primaire à *Bordetella bronchiseptica* est possible sans infection virale sous-jacente. L'infection peut s'étendre aux poumons. La tuberculose canine (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* très rarement) a une traduction pulmonaire, la contamination se faisant chez le chien par voie aérienne. Elle sera traitée dans le chapitre consacré aux infections spécifiques.

De très rares infections par *Neisseria animalaris* (anciennement EF-4a pour Eugonic Fermenter) ou *Neisseria zoodegmatis* (EF-4b) ont été décrites chez le chien. La mort survient dans un délai très rapide (2 jours) après l'apparition des signes de pneumonie nécrosante. Les résultats de l'examen bactériologique parviendront trop tard au clinicien. Le traitement de choix est de la doxycycline (Guérin-Faublée *et al.*, 1995).

Des mycoplasmes et des uréaplasmes sont très fréquemment isolés chez des chiens atteints d'affections respiratoires basses. Leur rôle comme pathogènes primaires ou secondaires est discuté. Celui de *M. canis*, *M. gateae*, ou *M. spumans* n'a jamais été démontré. Seul *M. cynos* serait responsable de broncho-pneumonies (Randolph *et al.*, 1993 ; Chalker, 2005 ; Rycroft *et al.*, 2007 ; Zeugswetter *et al.*, 2007).

Les abcès pulmonaires sont rarissimes chez le chien, et secondaires la plupart du temps à une obstruction bronchique ou un processus néoplasique. Les bactéries isolées sont des bactéries anaérobies strictes (Greene, 2006). Les pneumonies d'aspiration sont aussi des pneumonies à anaérobies.

Chez le **chien adulte**, les bronchopneumonies bactériennes seraient dues, **par ordre de fréquence, à *Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* subsp. *multocida*, des streptocoques des groupes C (*S. equi* subsp. *zooepidemicus*), G (*S. canis*), *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* et à des staphylocoques à coagulase +.** Certaines bactéries anaérobies peuvent y être associées.

Diagnostic bactériologique

Technique

La radiographie thoracique permet de visualiser et de localiser l'atteinte pulmonaire sur la base de la présomption clinique. La numération/formule sanguine indique dans la plupart des cas une leucocytose neutrophilique. Pour établir un diagnostic définitif de bronchopneumonie bactérienne, il convient de réaliser une analyse cytologique et bactériologique de matériel issu des voies respiratoires basses.

Le diagnostic bactériologique peut être établi à partir de liquides d'aspiration transtrachéale, de lavage endotrachéal, ou de lavage bronchoalvéolaire, à l'aveugle ou sous contrôle endoscopique.

L'aspiration transtrachéale est une technique relativement simple, ne nécessitant pas d'anesthésie générale mais présentant le risque de complications surtout si elle est réalisée par une personne peu expérimentée. Elle repose sur la mise en place d'un cathéter long (muni d'une gaine stérile) en regard de deux anneaux cartilagineux cervicaux et avancé vers la

bifurcation trachéo-bronchique. Le cathéter est ensuite connecté à une seringue qui permet l'instillation de 2 à 5 mL de liquide physiologique tiède, qui sont ensuite réaspirés. Le lavage endo-trachéal est une technique moins invasive mais pratiquée sous anesthésie générale de courte durée. Un des désavantages majeurs est la possibilité de contamination du prélèvement par la flore oropharyngée. Dans les deux cas, les prélèvements réalisés sont limités à la trachée et aux bronches principales.

Le lavage broncho-alvéolaire sous contrôle endoscopique (à privilégier par rapport à l'aveugle) permet de choisir un lobe pulmonaire particulièrement atteint, mais il reste de coût et de technicité élevés. L'anesthésie, obligatoire, est déconseillée chez l'animal insuffisant respiratoire. Se pose aussi le problème de décontamination de l'endoscope puisque le matériel est très onéreux.

Interprétation de l'examen cyto-bactériologique

La qualité du liquide de lavage broncho-alvéolaire doit tout d'abord être vérifiée : son aspect mousseux, un rendement > 40 %, un pourcentage de cellules épithéliales < 2 % (% élevé si le prélèvement provient du territoire trachéo-bronchique et non alvéolaire) permettent de mettre en œuvre le diagnostic bactériologique.

Il n'existe pas de critères d'interprétation des résultats chez le chien. A titre indicatif, en médecine humaine, une concentration bactérienne > 10⁴ UFC/mL est significative d'une pneumonie (seuil différent pour une aspiration endo-trachéale : > 10⁵ UFC/mL). Selon Andreasen (2003), une pneumopathie bactérienne se caractérise chez le chien par une augmentation de la cellularité, une augmentation de la proportion des PNN plus ou moins dégénérés (gonflement du noyau et augmentation de la taille des cellules), mais aucun seuil n'est définissable (Peeters *et al.*, 2000). A fort grossissement au microscope optique, la mise en évidence de bactéries (bacilles, coques) est significative si une forme se dégage et est en position intracellulaire. Lors de l'examen bactériologique, tout prélèvement mettant en évidence plus de 3 types de colonies est à rejeter et le prélèvement sera considéré comme contaminé.

Ce type de prélèvement n'est interprétable qu'après toute mise en place de l'antibiothérapie.

Choix d'un antibiotique

La sélection initiale d'un antibiotique peut se fonder sur l'épidémiologie (bordetellose du jeune chien) et l'aspect morphologique des microorganismes au cours des examens cytologiques en attendant les résultats d'un diagnostic définitif (en ce qui concerne les

adultes). La sensibilité des germes étant variable, il est préférable, si un examen cyto-bactériologique a été fait, de réaliser un antibiogramme.

Il faut d'ailleurs tenir compte de la capacité des antibiotiques à diffuser dans le parenchyme pulmonaire et dans les sécrétions bronchiques (érythromycine, clindamycine, doxycycline, enrofloxacin, marbofloxacin, triméthoprime). Leur administration sous forme d'aérosols pour ceux diffusant mal - les aminosides - peut être envisagée.

➤ **Toux du chenil = Bordetellose**

Une **guérison spontanée** est constatée sur un nombre important d'animaux et Giguère *et al.* (2006) conseillent de **n'utiliser aucun traitement anti-infectieux durant les 7 à 10 premiers jours**, puis d'évaluer l'évolution clinique au terme de cette période. Un traitement ne sera entrepris qu'en cas de dégradation de l'état de l'animal ou de bronchopneumonie.

Le traitement probabiliste des infections par *Bordetella bronchiseptica*, s'il est envisagé, se heurte à plusieurs difficultés :

- il existe peu de données sur la résistance naturelle de cette bactérie aux antibiotiques et sur les fréquences de résistance acquises actuelles pour des souches canines ;
- *B. bronchiseptica* colonise l'épithélium de la trachée et des bronches : peu d'antibiotiques atteignent des concentrations actives dans les sécrétions bronchiques.

B. bronchiseptica est naturellement résistant à l'érythromycine, aux macrolides en C₁₆, aux lincosamides. Une β -lactamase naturelle chromosomique BOR-1 a été caractérisée par Lartigue *et al.* (2005) chez deux souches ; cette pénicillinase sensible à l'acide clavulanique pourrait contribuer à la résistance naturelle aux aminopénicillines et aux C1G. Cette espèce est modérément sensible au co-amoxiclav et à la gentamicine. Elle est sensible aux tétracyclines, au cotrimoxazole, et à des fluoroquinolones récentes ; les CMI les plus basses ont été observées pour l'enrofloxacin suivie par la marbofloxacin. Des résistances acquises aux tétracyclines, aux sulfamides, et au triméthoprime sont décrites (Chardon *et al.*, 1995 ; Speakman *et al.*, 2000 ; Carbone *et al.*, 2001).

Tableau XXIX: Choix de l'antibiotique lors de bordetellose chez le chien.

Première intention	Deuxième intention
Doxycycline	Fluoroquinolones (enrofloxacin ou marbofloxacin) Cotrimoxazole (Inhalations de gentamicine)

Durée du traitement : 10 jours.

Une majorité des souches révèle une bonne sensibilité à la doxycycline, l'enrofloxacin, et à la marbofloxacin.

➤ **Les bronchopneumopathies bactériennes du chien adulte**

Une antibiothérapie sera conduite dans l'attente d'éventuels résultats de l'examen bactériologique du liquide d'aspiration trachéal, sur la base de l'examen cytologique direct (Tableau XXX). Si la pneumonie est à *Pasteurella multocida*, cette bactérie est naturellement sensible aux aminopénicillines (+ pénicilline G), aux tétracyclines, à toutes les quinolones de toute génération, au cotrimoxazole, et aux phéniols. Elle est modérément sensible à l'ensemble des aminosides y compris la gentamicine, aux macrolides en C₁₄ (érythromycine) ou C₁₆, aux C1G comme la céfalexine et est naturellement résistante aux lincosamides. Elle a peu évolué vers la résistance, et cette dernière concerne essentiellement les pénicillines A. Si l'examen cytologique ne permet pas de conclure, le recours à des composés à large spectre est nécessaire. Le cotrimoxazole et la doxycycline ont une bonne diffusion tissulaire mais il existe des souches résistantes fréquentes. Ces composés seront donc à utiliser après un antibiogramme en préférant la doxycycline. L'enrofloxacin et la marbofloxacin ont une très bonne diffusion tissulaire mais il existe des pneumonies à streptocoques chez le chien. Ils ne sont pas utilisables en cas d'incertitude sur l'agent étiologique en première intention. L'association amoxicilline- acide clavulanique a une diffusion tissulaire médiocre, mais elle devient bonne en cas d'inflammation et a une activité sur les entérobactéries. Il semble donc qu'il faille commencer par cela en attendant les résultats de l'examen bactériologique.

Tableau XXX: Choix de l'antibiotique lors de bronchopneumonies chez le chien adulte (Clercx modifié, 1997).

Examen direct	Antibiotiques
Examen direct ne permettant pas de conclure	Co-amoxiclav
Coques à Gram positif (Staphylocoques ou streptocoques)	Amoxicilline + Acide clavulanique Céfalexine
Bacilles à Gram négatif	Enrofloxacin Marbofloxacin

L'antibiothérapie devra être poursuivie à **10 jours après résolution des signes cliniques.**

Le pyothorax est une inflammation suppurative de la cavité thoracique avec accumulation de pus dans l'espace pleural, qui est normalement virtuel. Son origine est mal connue (voie hématogène, blessure thoracique, perforation oesophagienne, etc.).

Les bactéries fréquemment impliquées dans les pyothorax sont les suivantes (Euzéby, 2002) :

Actinomyces* sp.** (*Actinomyces viscosus*, *Actinomyces hordeovulneris*), ***Nocardia asteroides, **bactéries anaérobies** (*Bacteroides sensu lato*, *Fusobacterium* sp.), *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Neisseria animaloris*, *Neisseria zoodegmatis*.

Ce sont le plus souvent des suppurations à anaérobies où les bactéries anaérobies strictes sont associées à des germes aéro-anaérobies facultatifs en particulier des entérobactéries (Walker *et al.*, 2000).

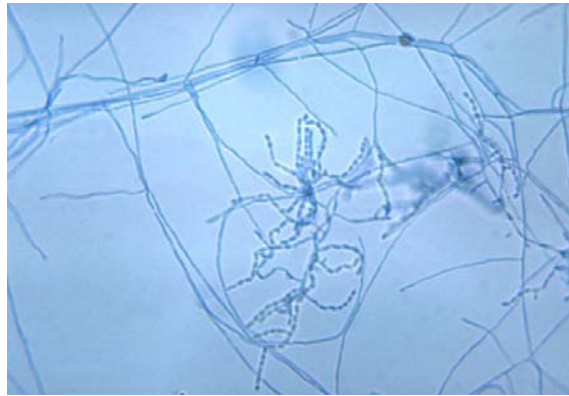
La nocardiose, l'actinomycose et la tuberculose sont traitées dans les fiches traitant des infections particulières.

Les animaux atteints souffrent d'une **affection respiratoire restrictive**, avec notamment une dyspnée, une tachypnée, de l'anorexie, un abattement marqué, des bruits cardiaques assourdis et de la toux (Demetriou *et al.*, 2002).

Diagnostic

Des radiographies thoraciques ou/et échographie mettent en évidence l'effusion. Une thoracocentèse permet de poser le diagnostic. Un examen cyto bactériologique peut être réalisé à ce stade. La recherche d'anaérobies strictes devra être demandée. Lors d'infection à *Actinomyces* ou *Nocardia*, l'observation de filaments ramifiés permet d'orienter le diagnostic (Figure 9).

Figure 9 : Aspect filamenteux de *Nocardia asteroides* (<http://pathmicro.med.sc.edu/mycology/mycology-2.htm>)



Traitement

Une antibiothérapie seule n'est pas suffisante du fait de la faible pénétration des antibiotiques. **Des lavages réguliers** à l'aide d'une solution isotonique stérile (20 mL/kg, trois fois par jour) sont conseillés : ultérieurement, un drain peut être posé. Le fluide reste une heure dans la cavité pleurale puis est réaspiré et ce durant 5 à 7 jours.

Il est nécessaire de mettre en place une antibiothérapie visant les anaérobies strictes, dans l'attente des résultats de la culture bactérienne. Elle doit être instaurée rapidement par voie IV. Ces bactéries anaérobies possèdent des β -lactamases inhibées par l'acide clavulanique et la plupart d'entre elles sont résistantes aux tétracyclines (y compris la doxycycline) ou à la marbofloxacin (Meunier *et al.*, 2004).

Pourront être mis en première intention : **co-amoxiclav + métronidazole**.

La durée minimale du traitement est de **6 semaines**.

Infections digestives

Périodontites - Gingivites

La flore de la cavité buccale du chien sain est complexe (Euzéby, 2002). Les bactéries majoritaires sont anaérobies strictes. *Actinomyces*, *Streptococcus* et *Granulicatella* sont les genres les plus souvent isolés (Elliott *et al.*, 2005).

La plaque dentaire est le résultat de la formation d'un biofilm incluant des bactéries aérobies et anaérobies et des produits de dégradation bactérienne dans une matrice mucoprotéique constituant un dépôt adhérent et tenace.

Le tartre est un dépôt dur calcifié, issu de la minéralisation des différents dépôts, dont la plaque dentaire, s'agglomérant contre la dent, les minéraux étant apportés par la salive. Le tartre n'est constitué que de bactéries mortes, mais sa présence empêche la plaque dentaire de se renouveler et la salive d'exercer son rôle protecteur. Les genres bactériens rencontrés dans la plaque sont les mêmes que chez les animaux sains, mais leurs proportions sont modifiées (Tableau XXXI). D'après Elliott *et al.* (2005), *Porphyromonas*, *Actinomyces* et *Neisseria* y prédominent. Des bactéries anaérobies commensales de la cavité buccale produisent des cytotoxines et des protéases, permettant le développement d'une gingivite puis la colonisation tissulaire et la maladie parodontale. *Porphyromonas*, *Prevotella* et des tréponèmes auraient un rôle majeur dans le développement de cette affection.

Le traitement la maladie parodontale repose sur l'élimination de la cause, la plaque dentaire modifiée et le tartre, par un détartrage supra- et sous-gingival. Des irrigations à l'aide d'une solution à 0,2 % de chlorhexidine (VetAquadent®), des mesures hygiéniques au niveau de l'alimentation, voire des brossages quotidiens sont nécessaires à la pérennité des bénéfices de ces soins. Chez le chien, le traitement mécanique seul ne permet pas d'avoir un effet bénéfique de l'opération suffisamment long vis-à-vis des risques opératoires (anesthésie générale, sur des animaux souvent âgés). De même, une antibiothérapie seule ne permet en aucun cas de guérir une maladie parodontale, mais prévient simplement son apparition ou sa réapparition. Il est donc nécessaire d'associer antibiothérapie et mesures chirurgicales pour traiter ces affections.

Tableau XXXI: Distribution (en %) de la microflore gingivale de chiens sains et de chiens atteints de gingivites d'après Greene (2006).

	Chiens sains	Chiens atteints de gingivite	Chien atteints de maladie parodontale
<u>Bactéries anaérobies</u>	48	70	95
<i>Enterococcus faecalis</i>	?	5,8	3,2
<i>Streptococcus mitis</i>	?	6,45	23,2
<i>Actinomyces</i>	?	41,9	13
Coques à Gram positif	3	7	5-12
<i>Bacteroides fragilis</i>	16	?	19
<i>Porphyromonas</i> et <i>Prevotella</i>	6	15	20-34
<i>Fusobacterium</i>	7	25	10-40
Autres bacilles à Gram positif	5	10	6-25
<i>Treponema</i>	+	++	+++
<u>Bactéries aérobies et microaérobies</u>	36,5	27	3,8

Choix de l'antibiotique

Le praticien devra choisir une molécule atteignant une concentration salivaire suffisante et à action sur les bactéries anaérobies strictes (Tableau XXXII) (Grimberg *et al.*, 1991 ; Hennet, 1991 ; Sarkiala *et al.*, 1993).

Tableau XXXII : Antibiotiques utilisés en dentisterie canine (Legrand, 1998).

Métronidazole (seule : humaine ; associée : vétérinaire)	Élimination salivaire et très bonne efficacité bactéricide sur les bactéries anaérobies. Ne doit cependant pas être utilisée seule mais associée à la spiramycine pour potentialiser son action
Tinidazole (humaine)	Contrairement à l'homme chez qui sa demi-vie est plus longue, le tinidazole chez le chien a une demi-vie similaire au métronidazole. A une posologie de 15 mg/kg/12h, il a une bonne action sur <i>Prevotella gingivalis</i>
Spiramycine	Très bonne excrétion salivaire. Non utilisable seule.
Clindamycine	Utilisation intéressante dans un contexte particulièrement suppuratif et inflammatoire, puisqu'elle reste active et se concentre dans les phagocytes. Bonne action sur les germes anaérobies. 5-10 mg/kg/12h
Amoxicilline + acide clavulanique	Clearance plus lente de l'antibiotique dans le fluide gingival que dans le sang. Elle est utilisée dans les cas graves de parodontite chez l'homme à une posologie de 15-20 mg/kg/12h.

Le choix en première intention est **l'association métronidazole-spiramycine** (STOMORGYL[®], HISTACETYL[®]), puis dans les cas les plus graves, l'association co-amoxiclav-métronidazole. De rares souches canines de *Porphyromonas* ou *Prevotella* résistantes au métronidazole ont été décrites (Stephan *et al.*, 2008).

Gastrites bactériennes : hélicobactérioses

Plusieurs hélicobactéries ayant pour habitat la muqueuse gastrique ont été isolées chez le chien : *Helicobacter bizzozenonii*, *H. salomonis*, *H. cynogastricus*, *H. flexispira rappini*. Chez l'homme, *H. pylori* est responsable de gastrites chroniques, d'ulcères gastriques et duodénaux et est un facteur favorisant de carcinomes et lymphomes gastriques. Le rôle des hélicobactéries dans le développement de gastrites chez le chien est fortement discuté (Lecoindre *et al.*, 1997 ; Neiger et Simpson, 2000 ; Simpson *et al.*, 2000). *H. felis* serait la

seule espèce potentiellement pathogène chez le chien et, expérimentalement, *H. pylori* (Rossi *et al.*, 1999).

Le diagnostic bactériologique est en effet difficile : il nécessite le prélèvement sous endoscopie de trois biopsies, une pour un examen anatomopathologique (mise en évidence de follicules lymphoïdes dans la *lamina propria* et des bactéries par une coloration argentique), une pour la recherche directe de production d'une uréase et une pour la mise en culture et / ou l'identification de l'espèce par un test de PCR (laboratoire spécialisé pour ce dernier examen) (Simpson et Burrows, 1999 ; Neiger et Simpson, 2000).

De plus, la présence de bactéries ne signifie pas automatiquement qu'il y ait héliobactériose. Le traitement (amoxicilline 20 mg/kg/12h + métronidazole 15 mg/kg/12h + inhibiteur de la pompe à protons [oméprazole, 0,25 mg/kg/jour]) ne permettrait pas l'éradication des bactéries chez le chien (Simpson et Burrows, 1999).

Gastro-entérites bactériennes

Flore microbienne normale et conduite à tenir face à une diarrhée

Les infections bactériennes ne sont pas une dominante en pathologie digestive canine contrairement aux viroses et l'antibiothérapie ne doit pas être systématique lors de diarrhée.

D'après Euzéby (2002), la flore commensale normale est constituée de :

Bactéries anaérobies : *Streptococcus* sp. et *Enterococcus* sp., *Bacteroidaceae*, *Peptostreptococcus sensu lato*, *Eubacterium* sp., bactéries spiralées, bactéries incurvées, *Clostridium* sp. lécithinase moins, *Bifidobacterium* sp., *Lactobacillus* sp., *Clostridium perfringens*, *Veillonella* sp., *Megasphaera* sp.

Bactéries aérobies ou aéro-anaérobies *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus* sp.), *Staphylococcus* sp. et *Micrococcus sensu lato*, *Pseudomonas* sp., *Bacillus* sp., bactéries corynéformes.

Est rapporté le portage possible de *Helicobacter* sp., *Campylobacter* sp. (*Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni*, *Campylobacter upsaliensis*, *Campylobacter helveticus*, *Campylobacter lari*), *Clostridium difficile*.

Les bactéries responsables de diarrhée chez le chien sont:

Salmonella enterica subsp. *enterica*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni* (jeunes animaux), *Clostridium perfringens*, *Clostridium piliforme*, *Leptospira interrogans sensu lato* (gastro-entérite hémorragique), *Plesiomonas shigelloides*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium avium* subsp. *avium* (très rares), *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus*, *Yersinia enterocolitica* (très rare), *Enterococcus durans* (?).

Les entérites spécifiques et les infections particulières seront traitées à part.

Une antibiothérapie en gastro-entérologie ne doit s'envisager qu'en cas de (Chabadel, 2009) :

- d'affections entraînant des lésions sévères de la muqueuse intestinale, prédisposant à une éventuelle bactériémie (parvovirose canine, gastroentérite hémorragique)
- d'infections intestinales à germe pathogène (salmonellose, campylobactériose, clostridiose, yersiniose, infections à *E. coli* producteur de toxines)
- de prolifération bactérienne (de l'intestin grêle, lors de maladie inflammatoire chronique, lors de colite histiocytaire, ou supprimée)
- d'hépatites infectieuses

Face à un tableau de gastro-entérite banale, la mise en place d'un **traitement symptomatique** et l'élimination des conditions favorisantes (déséquilibre alimentaire, aliments avariés, infection virale sous-jacente) doivent être réalisées avant toute antibiothérapie. Des préparations à base d'antibiotiques et de régulateurs de la motricité intestinale peuvent être intéressantes à prescrire **si l'association diète hydrique- traitement symptomatique n'agit pas dans un délai de 24h.**

t

Les diarrhées du grêle doivent être distinguées des diarrhées du côlon (tableau XXXII) car le choix des antibiotiques sera différent.

Tableau XXXIII : Critères sémiologiques de distinction entre diarrhée de l'intestin grêle et du côlon.

Symptômes	Diarrhée du grêle	Diarrhée du côlon
Fréquence des défécations	Normale à augmentée	Nettement augmentée
Volume fécal	Augmenté	Normal à diminué
Consistance des selles	Molle	Liquide
Hémochésie	Absente sauf lors de parvovirose	Parfois : la présence de sang en nature est un signe pathognomonique
Mucus	Absence	Souvent
Méléna	Rarement	Jamais
Stéatorrhée	Parfois	Jamais
Epreintes	Rarement	Souvent
Ténésme fécal	Absent	Fréquent
Dyschésie	Absent	Fréquent
Vomissements associés	Fréquent (origine inflammatoire ou infectieuse)	Dans 30 % des colites aiguës
Appétit	Normal à diminué	Normal
Perte de poids	Souvent	Très rarement (cas particulier des colites ulcéraives)

La doxycycline et le métronidazole, à cycle entérohépatique, ne sont efficaces que dans la portion proximale du tube digestif. La sulfazalazine a au contraire une action préférentiellement colique. Les antibiotiques non résorbables (néomycine, colistine,

sulfaguanidine) ne conviennent pas dans les cas où le risque bactériémique est avéré. De plus, l'émergence de résistance est rapide pour certains d'entre eux (néomycine, sulfaguanidine). Le tableau XXXIV et la figure 10 donnent la conduite à tenir s'il y a un risque bactériémique.

Figure 10 : Conduite à tenir lors de gastro-entérite (Dillon, 1984 ; Chabadel, 2009).

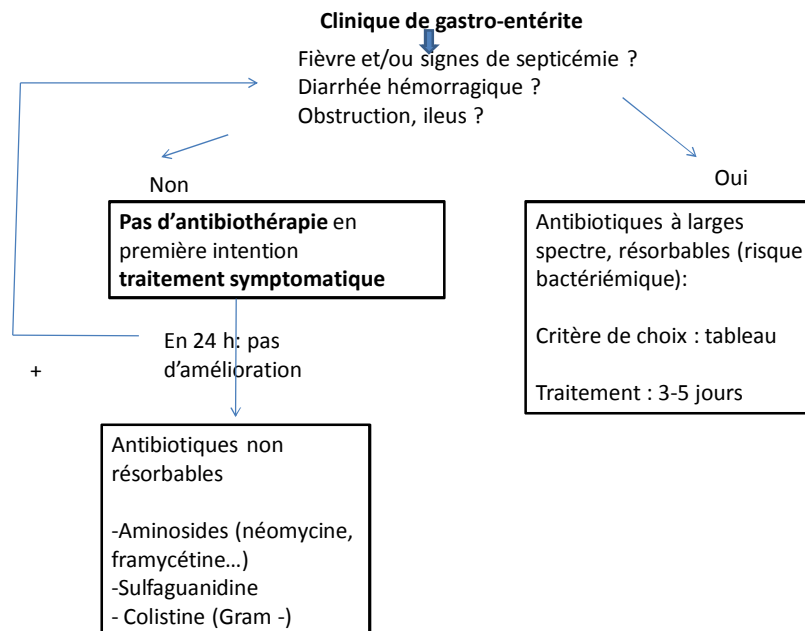


Tableau XXXIV: Prise de décision du choix de l'antibiotique lors de diarrhée aiguë avec risque septique (Arpaillange, 1997).

Type de diarrhée	Flore bactérienne	Critères de choix de la molécule	Antibiotiques retenus
Grêle	Prolifération de <i>Bacteroides</i> et d'entérobactéries	Voie orale sauf si vomissements associés (voie parentérale). Limiter l'impact sur la flore (3 à 5 jours de prescription maximum)	1-Association sulfamide-triméthoprine ; 2- ampicilline ; 3- Co-amoxiclav 4- Céfalexine.
Côlon	Population anaérobie et Coliformes		
Risque septique majeur		Voie parentérale	Association •-lactamine-gentamicine (+ fluidothérapie) ; Fluoroquinolone récente (2 ^{ème} choix)
Obstruction intestinale	Prolifération clostridienne	Voie parentérale	Co-amoxiclav Métronidazole

Colites idiopathiques

Les colites idiopathiques sont des colites pouvant répondre à un traitement antibiotique, sans qu'une étiologie bactérienne ait pu être mise en évidence.

Les colites impliqueraient principalement des bactéries anaérobies. Leur origine peut être alimentaire, ou consécutive à un stress, ou faire suite à un désordre immunitaire.

Tableau XXXV: Choix d'un antibiotique lors de colite idiopathique.

Antibiotique (durée : 5-10 jours)	Posologies (Greene, 2006)	Remarque
Sulfasalazine (salicylazosulfapyridine)	10-25 mg/kg/8h PO	Libère un AINS (acide salicylique) et un sulfamide (sulfapyridine). 75% de la molécule parvient de manière intacte dans le côlon Salazopyrine® (humaine)
Co-amoxiclav	12,5 mg/kg/12 h PO	

L'activité anti-inflammatoire de la sulfasalazine est similaire à celle d'un anti-inflammatoire non stéroïdien.

Entérites bactériennes spécifiques

Salmonellose

Les salmonelloses cliniques semblent exceptionnelles chez le chien et plus rares que chez le chat. L'expression clinique est très variable : diarrhée aiguë modérée à sévère, hémorragique, de type entéocolite avec atteinte de l'état général (fièvre, vomissements, douleurs abdominales) (Sato et Kuwamoto, 1998 ; Schotte *et al.*, 2007). Des formes septicémiques sont possibles chez le chiot (Nation, 1984).

Le portage asymptomatique pourrait néanmoins concerner 10 % des animaux (Kocabiyik *et al.*, 2006). La principale source de contamination serait l'alimentation ; des aliments déshydratés ont été mis en cause (Schotte *et al.*, 2007). Des salmonelles ont aussi été isolées de friandises pour chiens fabriquées à partir d'oreilles de porcs desséchées (Clark *et al.*, 2001 ; White *et al.*, 2003). Des infections d'origine nosocomiale ont été rapportées aux USA dans plusieurs cliniques vétérinaires qui concernaient essentiellement des chats mais aussi quelques rares chiens (Wright *et al.*, 2005).

Un traitement antibiotique ne doit être envisagé que lors de salmonellose clinique. Le diagnostic est fait par coproculture et un antibiogramme doit être demandé, de nombreuses souches étant multirésistantes.

En première intention, une aminopénicilline sera utilisée et le traitement sera adapté en fonction des résultats de l'antibiogramme.

Tous les sérovars de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sont pathogènes pour l'homme. Le risque de contamination directe à partir d'un chien porteur asymptomatique est élevé (Wright *et al.*, 2005). La détection des animaux infectés est difficile : elle nécessite des coprocultures répétées, l'excrétion étant intermittente. L'antibiothérapie ne permet pas d'éliminer la bactérie et renforcerait même le portage.

Colibacilloses

Différents pathovars digestifs d'*Escherichia coli* ont été identifiés dans les selles de chiens diarrhéiques ou sains. Les EPEC (*E. coli* entéropathogènes) codant pour l'adhésine et provoquant des lésions d'attachement-effacement des microvillosités de la muqueuse ont une forte prévalence et les EHEC (*E. coli* entérohémorragiques) sont par contre rares de même que les ETEC (*E. coli* entérotoxigènes) (Mainil *et al.*, 1998). Il n'a jamais été démontré que les EPEC canins ont un rôle primaire dans les diarrhées infectieuses, ils pourraient être des agents de surinfection lors de diarrhée virale chez le chiot (Turk *et al.*, 1998).

Clostridioses

Quelques rares cas d'entérites hémorragiques avec des signes d'intoxication dues à *Clostridium perfringens* et entraînant la mort brutale d'un animal en bonne santé quelques heures avant (syndrome entérotoxémique) ont été rapportés (Brière, 1983 ; Sasaki *et al.*, 1998). Un traitement à base d'amoxicilline doit être instauré en urgence mais les chances de succès sont très limitées. Des souches toxigènes et non toxigènes de *Clostridium difficile* ont été isolées de selles de chien sains. Leur mise en évidence chez des chiens diarrhéiques ne permet donc pas d'affirmer que cette bactérie a un rôle étiologique, notamment dans des diarrhées chroniques. Des études complémentaires seraient nécessaires pour préciser le rôle pathogène de cette espèce chez le chien (Euzéby, fiche *C. difficile*, dictionnaire de bactériologie vétérinaire, 21/02/2002).

Campylobactérioses (Dillon *et al.*, 1987)

Campylobacter jejuni subsp. *jejuni*, *Campylobacter upsaliensis* et *Campylobacter helveticus* ont été isolées chez des chiens sains. Leur fréquence est plus élevée chez des animaux diarrhéiques mais aussi chez les jeunes animaux, chez des chiennes gravides, lors d'un séjour récent en collectivité ou lors d'infections concomitantes par des parvovirus, des *Giardia*. Elles pourraient provoquer des colites aiguës modérées, chez de jeunes animaux, ne nécessitant pas d'antibiothérapie et guérissant spontanément. Dans le cas de diarrhées aiguës sévères hémorragiques (syndrome dysentérique), une coproculture avec recherche de salmonelles et de campylobactéries doit être demandée ainsi qu'un antibiogramme. Peuvent être utilisés pour le traitement en première intention l'érythromycine ou après antibiogramme une tétracycline ou une quinolone. Les campylobactéries sont des agents de zoonose et l'homme peut facilement se contaminer directement à partir des animaux de compagnie. C'est une des raisons supplémentaires pour limiter le recours aux antibiotiques.

Syndrome de prolifération bactérienne chronique du grêle

Il y a normalement peu de bactéries dans les premières portions de l'intestin grêle (10^2 à 10^3 /g de contenu en présence d'aliments), contrairement aux parties plus postérieures du tube digestif. Lors de prolifération bactérienne, la population de l'intestin grêle augmente au-delà de 10^5 germes / mL de jus duodénal, et la flore duodénale tend à se rapprocher dans sa composition de la flore colique, avec une prépondérance des microorganismes anaérobies. Le syndrome de prolifération bactérienne du grêle peut être primaire, ou secondaire soit à une entéropathie inflammatoire chronique idiopathique soit à une insuffisance pancréatique exocrine.

Symptômes

La prolifération bactérienne est associée à un syndrome de malabsorption-maldigestion. Elle se traduit des diarrhées chroniques, une atteinte plus fréquente des animaux jeunes, une perte de poids malgré une polyphagie et une stéatorrhée.

Diagnostic

La chronicité de la diarrhée (plus de 3 semaines), après un échec des antiparasitaires, des pansements digestifs et d'un changement alimentaire permettent d'évoquer le diagnostic.

Il repose sur le dosage sérique de la vitamine B12 et des folates (Tableau XXXVI). Les folates sont des vitamines synthétisées par des bactéries de la flore intestinale. Une diminution de la concentration sérique en folates se rencontre lors d'atteinte de l'intestin grêle proximal, alors qu'une augmentation peut signer une prolifération bactérienne dans l'intestin grêle proximal ou une insuffisance pancréatique exocrine (l'acidité générée par la baisse de sécrétion de bicarbonates provoque une meilleure absorption de ces derniers).

Tableau XXXVI: Diagnostic biochimique d'un syndrome de prolifération bactérienne de l'intestin grêle (Berlioz, 1998).

TLI	Folates	B12	Diagnostic
+	=	= ou +	IPE
+	+	=, + ou +	IPE + prolif. bactérienne
=	+	=, + ou +	Prolifération bactérienne
=	=	+	
=	+	+	Malabsorption intestinale
=	+	=	Malabsorption jéjunale
=	=	+	Malabsorption iléale et/ou hypovitaminose

TLI : Trypsin Like Immunoreactivity
IPE : Insuffisance pancréatique exocrine

Ces dosages ne permettront pas de déterminer si la diarrhée répondra à un traitement antibiotique. Il en est de même du dénombrement des bactéries dans le jus duodéal (avec un seuil de 10^5 UFC/ mL) (German *et al.*, 2003).

Critères de choix d'un antibiotique

Le traitement sera long (minimum un mois). Selon Berlioz (1998), 63% des praticiens utilisent un anti-infectieux avant d'avoir recours au dosage TLI-folate-B12. Il s'agit majoritairement d'antibiotiques, appartenant à des spécialités vétérinaires antidiarrhéiques (néomycine et sulfaguanidine dans NEOMYDIAR[®], ENTEROTAB[®], KAOMYCINE[®], CANIDIARIX[®], etc.) utilisées sur de courtes périodes (3-8 jours). Ces spécialités sont inefficaces lors de diarrhées chroniques, les résistances étant vite sélectionnées. Selon cette même étude, 21 molécules ou protocoles de traitement ont été recensés, avec plus ou moins **le même résultat thérapeutique d'un peu plus de 50% de guérison clinique** (ceci associé à des mesures diététiques) (Bundtzen *et al.*, 1981 ; Berlioz, 1998).

Le **métronidazole** ne permet pas d'obtenir de meilleurs résultats (doses usuelles) qu'un autre antibiotique.

La sulfasalazine a des propriétés antiinflammatoires mises à profit lors de colopathies inflammatoires associées.

Le nifuroxazide (dérivé du nitrofurane) a été utilisé car il présente l'avantage d'avoir une activité antibactérienne à large spectre (mais résistance naturelle de *Proteus mirabilis* et *Pseudomonas aeruginosa*) sans avoir d'activité systémique, puisque non résorbé par voie orale (ex : Nifuroxazide SANDOZ®). L'auteur de l'étude (Berlioz, 1998) s'interroge sur les réels bénéfices au long terme d'une telle antibiothérapie. Certaines formes de diarrhées chroniques semblent sensibles à la tylosine seulement et ont été décrites comme « diarrhées chroniques répondant à la tylosine ». L'étiologie bactérienne de ce syndrome n'est pas connue.

Cholécystite-cholangite

Les germes impliqués sont *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Streptococcus et Clostridium* (Wagner *et al.*, 2007). Un cas d'infection de la vésicule biliaire par *Listeria monocytogenes* a été décrit chez un chien sous traitement immunosuppresseur (Marien *et al.*, 2007). La listériose est très rare chez le chien et c'est, à notre connaissance, le seul cas documenté.

Le diagnostic repose sur des paramètres biochimiques hépatiques augmentés et la visualisation à l'échographie du phénomène inflammatoire. Une ponction échoguidée de la vésicule biliaire (cholécystocentèse) et une culture bactérienne incluant la recherche des anaérobies strictes peut être éventuellement demandée. L'antibiotique doit avoir un large spectre, incluant les bactéries anaérobies, responsables par extension de l'infection bactérienne.

L'antibiotique à retenir en première intention est le co-amoxiclav, **associé ou non** au métronidazole (mais attention si choléstase ou insuffisance hépatique à adapter les posologies). Eventuellement, l'association fluoroquinolone récente **et** métronidazole peut être administrée.

La durée du traitement est de 4 à 6 semaines.

Hépatites bactériennes

Une hépatite est classiquement observée lors de leptospirose (*cf.* infections particulières). Des atteintes hépatiques sont aussi observées lors septicémies. Chez le jeune

chiot, des abcès hépatiques sont une complication fréquente d'une omphaloplébite néonatale (staphylocoques, streptocoques, *E. coli*).

Helicobacter canis a été isolé dans un cas d'hépatite multifocale nécrotique chez une chienne (Fox *et al.*, 1996).

Pancréatites bactériennes

Les pancréatites sont des inflammations du pancréas exocrine et éventuellement endocrine, qui ont pour conséquence l'activation d'enzymes pancréatiques au sein du parenchyme. Une pancréatite peut avoir une origine bactérienne. La contamination se fait alors soit : par voie hématogène, par contamination de l'arbre biliaire lors de cholangite bactérienne ou par remontée du tube digestif, ou via la circulation porte.

Clinique

Des diarrhées, une douleur abdominale inconstante, de l'abattement, un ictère, une dysorexie, un syndrome de polyuro-polydipsie et une hyperthermie lui sont associées.

Diagnostic

Une échographie permet de mettre en évidence une augmentation de l'échogénicité de la région pancréatico-duodénale. Le diagnostic de certitude repose sur une biopsie et une analyse histologique. Le dosage des TLI (TableauXXXV) permet une forte présomption sur la base de la biochimie et de la clinique.

L'antibiothérapie devra être une antibiothérapie à large spectre, et la durée de traitement sera de 3 semaines minimum. Il faudra que l'antibiotique pénètre sous forme active au sein des sécrétions pancréatiques et du parenchyme de l'organe.

Tableau XXXVII : Répartition de certains antibiotiques dans le tissu pancréatique (Greene, 2006).

Pénétration dans les sécrétions pancréatiques	Pénétration dans le parenchyme pancréatique	Inefficaces
Fluoroquinolones récentes Métronidazole Clindamycine Doxycycline	Fluoroquinolones récentes Métronidazole	Pénicillines A Céfalexine Aminosides

En première intention, est retenue l'association **fluoroquinolones récentes et métronidazole**.

Les péritonites

La péritonite est une inflammation de la séreuse recouvrant la cavité péritonéale. Dans le cas des inflammations septiques, elle peut : faire suite à une perforation du tube digestif ou de la paroi abdominale (cause traumatique), s'inscrire dans le cadre d'une complication chirurgicale, ou survenir par extension à partir d'un foyer primaire (pyomètre, abcès prostatique...). Elles peuvent évoluer rapidement vers un état de choc.

Une péritonite se traduit par des douleurs abdominales, une « rigidité abdominale » ou « ventre de bois », une distention abdominale en cas d'épanchement, des vomissements, une diarrhée puis un iléus, un état de choc avec tachycardie, de l'hyperthermie. La survie moyenne, tous cas confondus est de 44 % (Culp *et al.*, 2009).

Ces infections sont le plus souvent polymicrobiennes avec une prépondérance de colibacilles, d'entérobactéries en général et de bactéries anaérobies strictes (*Bacteroides* *sl*, *Clostridium*...). (Greenfield et Walshaw, 1987 ; King, 1994).

Diagnostic

Les examens radiographiques (avec ou sans produit de contraste) et/ ou échographiques permettent de visualiser l'épanchement et/ou de trouver l'origine de la péritonite. Une **paracentèse abdominale** sera réalisée pour recueillir l'exsudat (protéines > 25 g/L, cellularité riche).

En cas de paracentèse abdominale infructueuse, un lavage péritonéal sera pratiqué par l'injection de 20 mL/kg de sérum physiologique à température corporelle dans la cavité abdominale à l'aide d'un cathéter. Le liquide est ensuite réaspiré. L'antibiothérapie probabiliste est mise en place immédiatement face à l'urgence de la situation.

Traitement

Le péritoine est un tissu très vascularisé. De ce fait, les molécules injectées par voie parentérale pénètrent facilement dans la cavité péritonéale. Les molécules choisies devront être **bactéricides**, actives contre les germes aérobies et anaérobies. Un traitement de correction de l'hypovolémie y sera adjoind. Un temps chirurgical peut être intéressant avec un lavage de la cavité péritonéale, voire un parage si des abcès sont découverts à cette occasion et si l'état de l'animal le permet. L'infection étant polymicrobienne, une association est conseillée en première intention (Giguère *et al.*, 2006) :

association gentamicine (premier choix) + Fluoroquinolones récentes +/- métronidazole, posologies élevées sous réserve de paramètres rénaux le permettant.

Les fluoroquinolones récentes ne sont jamais utilisées seules du fait de leur médiocre activité contre les anaérobies.

Bactériémies, endocardites bactériennes et choc septique

Le terme de bactériémie désigne un passage de bactéries dans le sang. Celui-ci peut être transitoire et consécutif à des actes médicaux ou chirurgicaux : massage prostatique lors d'infection de la prostate, soins bucco-dentaires (Harari *et al.*, 1993), hystérectomie lors de pyomètre, débridement de plaies infectées. Chez la majorité des sujets, ces bactéries sont rapidement éliminées et aucun symptôme n'est noté.

Un syndrome infectieux grave accompagné de bactériémie discontinue peut être secondaire à :

- des discospondylites ;
- des ostéomyélites ;
- des infections urinaires hautes et prostatiques ;
- une pyodermite ;
- une maladie périodontale (De Bowe *et al.*, 1996) ;
- des abcès profonds ;
- une péritonite ;

- le débridement de plaies,ë ;
- une entérite parvoviraleë

Les individus immunodéprimés (néoplasie, diabèteë) sont prédisposés. Les bactéries retrouvées dans les hémocultures sont celles qui sont responsables de ces infections : *E. coli*, staphylocoques à coagulase positive et des bactéries anaérobies strictes, souvent en association (Tableau XXXVIII).

Tableau XXXVIII: Bactéries impliquées lors de bactériémie sur 86 chiens présentant un syndrome infectieux grave (diagnostic établi par hémoculture pour 39 animaux) (Dow *et al.*, 1989).

Bactéries aérobies	N / 39
<i>Escherichia coli</i>	8
Autres entérobactéries	7
<i>Staphylococcus</i> « <i>intermedius</i> »	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
<i>Moraxella</i>	1
Bactéries anaérobies strictes	N / 39
<i>Streptococcus</i>	8
<i>Enterococcus</i>	2
<i>Clostridium perfringens</i>	9
<i>Bacteroides</i>	2

Lors d'infection bactérienne, il est possible d'observer un état septique, un état septique sévère voire un choc septique.

Sepsis : réponse inflammatoire systémique secondaire à une infection d'origine bactérienne, virale ou fongique, définie par la présence d'au moins deux signes parmi : fièvre, hypotension, tachycardie, tachypnée, leucopénie, hyperleucocytose. Un sepsis ne correspond **pas forcément au passage de bactéries dans le torrent circulatoire, mais, dans certains cas, à la seule diffusion de toxines.**

Sepsis sévère : Sepsis associé à des dysfonctionnements organiques (au moins un organe défaillant), une hypoperfusion tissulaire menant à un état d'acidose métabolique.

Choc septique : Sepsis accompagné d'une **hypotension** (pression artérielle systolique < 90 mmHg) **réfractaire à toute fluidothérapie administrée par voie veineuse.**

Le choc septique peut faire suite à de nombreuses infections bactériennes (*cf.* tableau), et se manifeste notamment lors de bactériémie / septicémie à entérobactérie. Une bactériémie continue est observée lors:

- d'infections par *Brucella melitensis* biovar Canis;
- d'infection par des leptospires pendant les 7 premiers jours d'évolution clinique;
- d'endocardites ;
- d'infections sur cathéters ;
- de discospondylites.

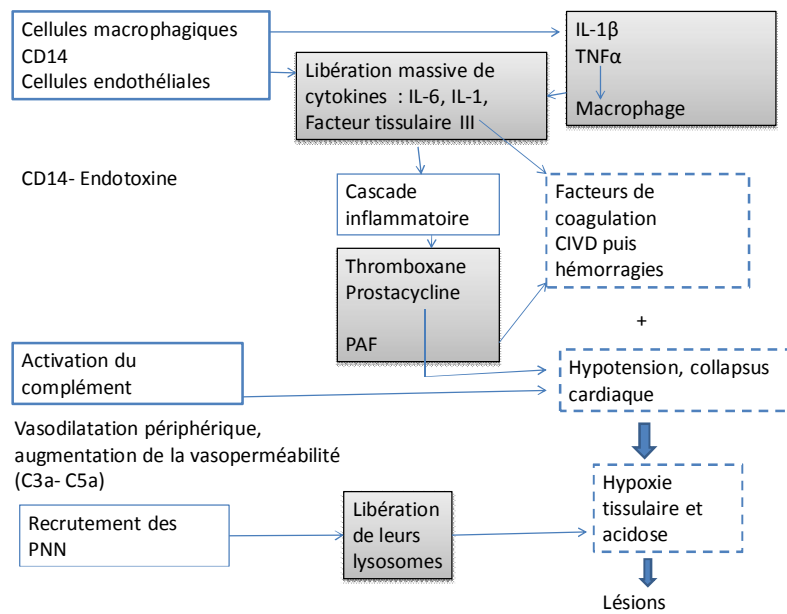
Les bactéries à Gram négatif synthétisent des endotoxines et les bactéries à Gram positif des exotoxines. L'implication de certains de ces facteurs est connue dans la mise en place d'un choc septique. L'endotoxine des bactéries à Gram négatif correspond, après lyse bactérienne, au lipopolysaccharide de surface (LPS) présent dans la paroi de la bactérie. La toxine libérée se fixe sur des protéines sériques (notamment la LBP, [Lipopolysaccharide Binding Protein]) et l'ensemble est reconnu par des récepteurs cellulaires, le CD14, présent à la surface des cellules endothéliales et des macrophages. Il provoque la libération massive de cytokines (IL-1, IL-6, TNF α), via l'activation des récepteurs Toll-like et la mise en place de signaux intracellulaires. L'interleukine-1 (IL-1) a une action pro-inflammatoire et est un pyrogène endogène. Dans les 30 à 60 minutes suivant l'exposition aux endotoxines, la production de cytokines et de prostaglandines est responsable de l'activation d'autres cellules cibles. Au fur et à mesure, le processus inflammatoire progresse et devient systémique (état de sepsis) (Figure 11).

Dans les années 1980, le même type de tableau clinique a été observé chez l'homme lors d'infections (généralisées mais aussi localisées) par des coques à Gram positif (*Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*), dû à la synthèse de toxines bactériennes :

- la TSST-1 (Toxine du syndrome de choc staphylococcique) et des entérotoxines pour *Staphylococcus aureus* ;
- les toxines érythrogènes SpeA et SpeC pour *Streptococcus pyogenes*.

Ces toxines se comportent comme des super-antigènes qui induisent l'activation polyclonale des lymphocytes T. Ces derniers produisent de l'interféron γ (IFN γ), qui active à son tour les macrophages. La cascade suivante est la même que lors de l'activation des macrophages par la LPS. De plus, la streptolysine O est inductrice de TNF α et d'IL-1.

Figure 11: Mise en place du choc septique.



Des super antigènes ont été décrits chez des souches canines de *Staphylococcus* « *intermedius* » isolées de pyodermites canines (Hendricks *et al.*, 2002) : sur 96 isolats, 25 en produisaient au moins une (14 : entérotoxine A ; 11 : entérotoxine C ; 4 : entérotoxine B ; 1 : entérotoxine D ; 1 : TSST-1). Chez 15 souches de *Streptococcus canis* isolées lors d'un choc toxique chez le chien, SpeA et C n'ont pas été retrouvées mais 13 produisaient la streptolysine O.

Des états de choc toxique à bactéries à Gram positif ont été décrits chez le chien. DeWinter et Prescott (1999) ont rapporté 15 cas de choc toxique et/ou de fasciite nécrosante dus à une infection par *Streptococcus canis*. La majorité des cas est associée à une infection localisée : fasciite nécrosante (le plus souvent), bronchopneumonie et infections utérines (Prescott *et al.*, 1995, 1997 ; Miller *et al.*, 1996, 1997 ; DeWinter et Prescott, 1999 ; Weese *et al.*, 2009). Chez tous les animaux, de la fièvre est observée, en particulier s'il s'agit d'infections profondes, ainsi qu'un état de choc avec diarrhée, vomissements, hypotension, déshydratation, CIVD, hyperhémie des muqueuses, insuffisance respiratoire et atteinte hépatorénale d'apparition brutale. L'évolution peut être très rapide et aboutir à la mort si un traitement efficace n'est pas mis en place.

Le syndrome de choc toxique staphylococcique a aussi été décrit chez le chien, associé à une cellulite du membre antérieur droit (Girard et Higgins, 1999) ou à une nécrolyse épidermique de la face, du ventre et des membres (Guaguère *et al.*, 2006). Un cas probable a été rapporté par Dernell et Kreeger (1992) chez une chienne atteinte de mammite.

Diagnostic (Hémoculture : figure 12)

Le diagnostic est basé sur les résultats d'hémocultures. La bactériémie étant souvent intermittente, les prélèvements seront répétés, à partir de sites de ponction différents : 3 hémocultures sur 24h, chaque prélèvement étant séparé par un intervalle d'au moins une heure, lors de fièvre d'origine inconnue, de septicémie subaiguë ou d'endocardite ; 3 hémocultures séparées par un intervalle de 20 minutes lors de septicémie aiguë. La répétition du prélèvement aidera aussi à interpréter le résultat.

C'est le clinicien qui ensemence les milieux pour hémoculture, fournis par le laboratoire d'analyses. Deux types de flacons doivent être utilisés, l'un pour la recherche de bactéries aérobies et l'autre pour celle des bactéries anaérobies strictes. Les quantités de sang à ensemencer étant importantes (faible concentration bactérienne), seul le milieu pour aérobies sera ensemencé si la taille du chien ne permet pas le prélèvement de 15 à 20 mL de sang.

Le prélèvement est fait **avant toute administration d'antibiotique** et sur un animal à jeûn. **Le sang ne doit pas être prélevé à partir d'un cathéter intraveineux.**

Les flacons sont ramenés à température ambiante avant d'être ensemencés. Il peut être intéressant de faire le prélèvement au début du pic thermique (inutile si endocardite).

De **strictes condition de stérilité** doivent être respectées. Le site de ponction est préparé par une antisepsie chirurgicale et des gants stériles sont mis. 15 à 20 mL (au minimum 5 à 10 mL) de sang sont prélevés à la seringue sans anticoagulant. Les capsules des flacons de culture sont désinfectées par de la polyvidone iodée. Le flacon « anaérobies » est ensemencé en premier par 10 mL de sang **sans introduire d'air** en utilisant une aiguille stérile neuve. Le flacon pour « aérobies » est ensemencé ensuite par 5 à 10 mL. Les capsules des flacons sont de nouveau désinfectées. Les milieux sont acheminés très rapidement au laboratoire ou mis à l'étuve à 35°C en position verticale.

L'interprétation du résultat des hémocultures (SFM, 2007) est délicate car les espèces isolées sont aussi présentes sur la peau (flores commensale et transitaire) et peuvent souiller les prélèvements. On tiendra compte :

- du nombre d'hémocultures positives ;
- du nombre d'espèces bactériennes isolées ;
- de la répartition de leur isolement ;
- et de la nature des bactéries isolées.

Il est souvent très difficile d'interpréter les résultats d'une hémoculture isolée (Figure 12).

Traitement

L'antibiothérapie probabiliste est mise en place dès la réalisation des prélèvements pour hémoculture. Il faut recourir à un antibiotique bactéricide, à large spectre, par voie IV à des posologies élevées : amoxicilline + acide clavulanique, ou céfalexine +/- gentamicine (Tableau XXXIX).

Tableau XXXIX: Posologies des antibiotiques lors de bactériémies avec ou sans endocardite chez le chien
(Greene, 2006 ñ modifié)

Antibiotiques	Posologies
Amoxicilline-acide clavulanique	20 mg/kg/12h IV
Cefaléxine	30 mg/kg/12h IV
Gentamicine	4-6 mg/kg/24h IV
Métronidazole	8-15 mg/kg/8h IV
Enrofloxacin	5-7 mg/kg/24h IV
Marbofloxacin	5 mg/kg/24h IV

L'intérêt des anti-inflammatoires stéroïdiens est discuté. L'antibiothérapie doit être mise en place rapidement associée à une fluidothérapie et une réanimation. L'antibiothérapie pourra être changée suite à l'antibiogramme et en fonction de la réponse au traitement de l'animal. Il faut aussi, si possible, identifier le foyer infectieux primaire et le traiter.

Fièvres d'origine indéterminée

Les fièvres d'origine à déterminer sont par essence d'étiologie inconnue. Une démarche diagnostique poussée permet d'expliquer leur origine dans 85 % des cas, et seulement 15 % restent d'origine indéterminée (Godde, 2008). Si la fièvre est d'origine bactérienne, le traitement probabiliste lors de bactériémie doit être mis en place sans délai (Battersby *et al.*, 2006), mais est susceptible de retarder le diagnostic.

Endocardites bactériennes

Les endocardites sont des affections rares chez le chien (plus fréquentes chez les chiens de grandes races), et sont la conséquence de proliférations bactériennes sur l'endocarde valvulaire. Elles sont consécutives à une bactériémie, et un foyer infectieux primaire doit être recherché.

Clinique

Les signes cliniques sont abattement, anorexie, amaigrissement, hyperthermie, souffle cardiaque (dans plus de la moitié des cas) caractérisé par la localisation variable de l'infection (aortique le plus souvent, mitrale secondairement et tricuspidiennement rarement), des arythmies (extrasystoles ventriculaires, tachycardie supraventriculaire et blocs auriculo-ventriculaires), toux liée à l'existence d'un œdème pulmonaire, embols septiques (troubles neurologiques centraux, absence de pouls).

Diagnostic

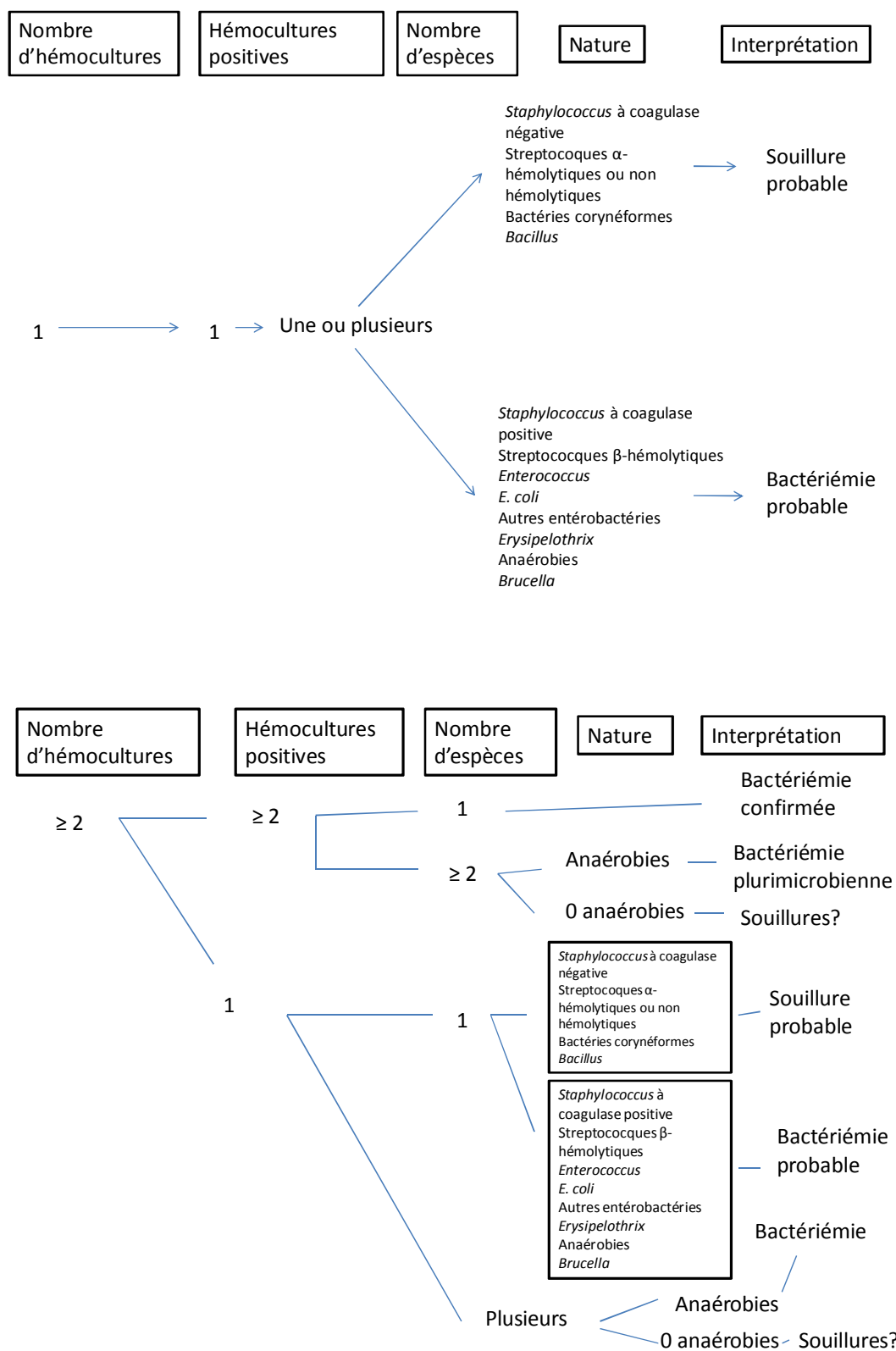
L'échocardiographie permet de mettre en évidence des lésions végétatives valvulaires, des ruptures de cordage, une dilatation ventriculaire et une insuffisance valvulaire. Le diagnostic de certitude est basé sur la mise en évidence du germe responsable par hémocultures. Les bactéries le plus souvent isolées sont des espèces aptes à coloniser les valvules cardiaques grâce à différentes adhésines : des staphylocoques à coagulase positive (complexe « intermedius » notamment) et *Streptococcus canis* (Sykes *et al.*, 2006). *Erysipelothrix tonsillarum* est aussi responsable d'endocardites chez le chien (Euzéby, 2002), ainsi que des bartonelles (*cf.* infections spécifiques).

Traitement

Le traitement est difficile parce que les bactéries ne sont pas accessibles aux antibiotiques et le pronostic est mauvais, sauf si le diagnostic est précoce, ce qui est peu fréquent vu la non spécificité des manifestations cliniques.

L'antibiothérapie doit être précoce, massive et prolongée. Des molécules bactéricides à bonne pénétration dans la fibrine seront choisies. Elles seront administrées à une posologie élevée par voie IV pendant une à deux semaines puis par voie SC. Le relais oral prendra place au bout d'un mois et le traitement sera poursuivi 2 à 3 mois. En attendant les résultats du laboratoire et de l'antibiogramme, le traitement d'attaque sera amoxicilline + acide clavulanique ou céfalexine +/- gentamicine selon l'état de la fonction rénale.

Figure 12 : Interprétations des hémocultures.



Infections du système nerveux central

Les méningites, myélites et encéphalites sont des inflammations du système nerveux central. Elles peuvent être liées à des causes infectieuses (virus, protozoaires, champignons, et bactéries) ou autres. Les infections bactériennes du système nerveux central sont **rares** chez le chien.

Une infection bactérienne du système nerveux central peut résulter d'une extension à partir d'un foyer infectieux extraneural lors d'otite moyenne ou interne, de sinusite, d'infection nasale, ou d'un traumatisme au niveau vertébral. Les bactéries isolées sont essentiellement des coques à Gram positif (staphylocoques à coagulase positive, *Streptococcus canis*) et plus rarement des bacilles à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pasteurella*). Des *Actinomyces* et *Nocardia*, et des bactéries anaérobies strictes ont aussi été rapportées (Cizinauskas *et al.*, 2001 ; Radaelli et Platt, 2002).

L'origine hématogène est très rare chez le chien, et possible dans des conditions particulières (omphalophlébite du chiot, endocardite, infection pulmonaire).

Clinique

Les signes cliniques comprennent de la fièvre, de la douleur à la manipulation du cou, des vomissements et une bradycardie. Des troubles neurologiques tels que coma, cécité, nystagmus, hyperesthésie, parésie ou paralysies peuvent être constatés. L'évolution est souvent aiguë et rapidement fatale en absence de traitement.

Diagnostic

Une analyse cyto bactériologique du LCR est requise lors de suspicion de méningoencéphalomyélite (ponction basse ou haute). Le LCR doit être recueilli sur EDTA. L'analyse devra être réalisée dans **les 30 minutes** suivant le prélèvement, la lyse cellulaire étant rapide. Une cellularité élevée avec une forte proportion de PNN sera recherchée (tableau XL) (Radaelli et Platt, 2002 ; Tipold, 1995).

Tableau XL : Analyses du liquide céphalorachidien lors de méningite bactérienne (Greene, 2006).

Analyse de LCR normal	LCR méningite bactérienne	LCR anormaux autres
Cellularité : 0 - 6 cellules / μ L ➤ cellules mononucléées ➤ absence ou peu de globules rouges Taux protéique : < 30 mg/dL par voie basse et < 45 mg/dL par voie haute.	Cellularité augmentée = pléiocytose (> 10 cellules / μ L) ➤ PNN $\geq$ 50 % ➤ Monocytes, et éosinophiles possibles ➤ Bactéries visibles Taux protéique : 100-300 mg/dL Sauf : Ehrlichiose : cellularité peu augmentée et de type monocyttaire, protéines : 25-100 mg/dL	Méningite corticosensible : pléiocytose monocyttaire, protéines > 300 mg/dL Méningiome : Pléiocytose modérée, PNN $\geq$, protéines : 25-100 mg/dL Méningite granulomateuse : Cellularité mixte (Monocytes et PNN) Maladie de Carré : cellularité variable (majoritairement mono et lymphocytes), recherche d'anticorps sur LCR

Une culture bactérienne avec la recherche de germes aérobie ou anaérobie et un antibiogramme sont demandés. Les bactéries sont en général en faible quantité dans le LCR et un enrichissement est indispensable (le volume minimum est de 1 mL ; 2 mL sont préférables). Le prélèvement doit être fait par conséquent dans de strictes conditions de stérilité et son acheminement au laboratoire doit être très rapide.

Antibiothérapie

Peu d'antibiotiques diffusent bien dans le LCR et le tissu cérébral (Tableaux XVI et XLI). Lors de méningoencéphalite aiguë, l'amoxicilline sera utilisée en première intention chez le chien (20 mg/kg/12h) par voie IV ; si l'intervention de bactéries anaérobies est soupçonnée, du métronidazole sera associé (15 mg/kg/8h PO).

Tableau XLI: pénétration des antibiotiques au sein du LCR (Puyt, 2009- modifié)

Bonne pénétration dans le LCR $C_{\text{LCR}}/C_{\text{sérum}} > 35 \%$	Pénétration intermédiaire dans le LCR $12 \% < C_{\text{LCR}}/C_{\text{sérum}} < 35 \%$	Pauvre pénétration sauf inflammation* $C_{\text{LCR}}/C_{\text{sérum}} \leq 12 \%$
Triméthoprim Métronidazole Chloramphénicol	Tétracyclines Fluoroquinolones récentes Amoxicilline * Doxycycline* ?	Clindamycine Macrolides Aminosides Céfalexine

Un traitement anti-inflammatoire à base de corticostéroïdes (dexaméthasone, 0,2 mg/kg/12h IV) pourra être mis en place sans effet délétère pendant les deux premiers jours.

Tableau XLII : Posologies des antibiotiques utilisables lors de méningite bactérienne chez le chien (Greene, 2006).

Antibiotiques	Posologies adaptées aux méningites bactériennes
Pénicilline G	10 000-22 000 U/kg/4-6h IV
Sulfamide-triméthoprime	15-20 mg/kg/8-12h IV, PO
Chloramphénicol	10-15 mg/kg/4-6h PO
Métronidazole	15 mg/kg/8h PO
Enrofloxacin	5-10 mg/kg/12h PO

Lors d'abcès du cerveau, le drainage chirurgical est recommandé.

Infections oculaires

Les antibiotiques sont couramment utilisés en ophtalmologie, mais leur utilisation systématique n'est pas à conseiller, car l'utilisation d'un **antiseptique peut suffire** (Tableau LXIII).

Tableau LXIII: Antiseptiques utilisables en ophtalmologie vétérinaire chez le chien.

Indications	Principes actifs	Exemples de spécialités
Hyperhémies conjonctivales, irritations conjonctivales chroniques	- Acide borique - Acide salicylique	Borax®, Acide borique Biogaran® Antalyre®, Sophtal® 0,1 % collyre
Blépharites	Oxyde de mercure jaune	Ophtergine® 1 % pommade
Antisepsie chirurgicale	Polyvidone iodée	Bétadine solution pour irrigation oculaire à 5%
Milieu infecté (trauma, corps étranger)	Ammoniums quaternaires Hexamidine Picloxydine	Biocidan®, Bactyl® 0,025% Monosept® 0,025%, Novoptine® Désomédine® Vitabact® 0,05 %

L'infection bactérienne peut se développer dans tous les tissus oculaires, excepté le cristallin.

Conjonctivites et kératoconjonctivites bactériennes

Chez le chien, les conjonctivites et kératoconjonctivites bactériennes sont le plus souvent secondaires, par exemple, à une kératoconjonctivite sèche, à la maladie de Carré, à une anomalie anatomique ou à un traumatisme. Les bactéries responsables sont des staphylocoques à coagulase positive et *Streptococcus canis*, retrouvées au niveau du récessus conjonctival de chiens sains.

Tableau XLIV : Flores bactériennes isolées (en %) au niveau des cul-de-sacs conjonctivaux (Greene, 2006 ; Jongh *et al.*, 2007).

Bactéries	Chiens sains (Greene, 2006)	Inflammation conjonctivo- cornéenne (Jongh <i>et al.</i> , 2007)
<i>Staphylococcus</i>	57-70	
Coagulase positive	24-45	50
Coagulase négative	46-55	1,7
<i>Streptococcus</i>	6-43	
Non hémolytique	12-51	
• hémolytique	4-34	1,7
• - hémolytique	2-7	20,7
<i>Corynebacterium</i>	30-75	
<i>Neisseria</i>	26	
<i>Pseudomonas</i> et apparentés	14	8,6
<i>Moraxella</i>	7	
<i>Bacillus</i>	6-18	5,2
<i>Pasteurella</i>		8,6
<i>Escherichia coli</i>		5,2
Autres entérobactéries		8,6

Lors de prélèvement polymicrobien (19 % pour Jongh *et al.*, 2007), l'interprétation de l'isolement d'*Escherichia coli*, de staphylocoques à coagulase négative, de *Pseudomonas aeruginosa*, de streptocoques hémolytiques, de *Proteus mirabilis* est difficile.

Le traitement comprend un nettoyage et l'application de topiques antibiotiques. En première intention, les associations de type framycétine ou néomycine + polymyxine B ne sont pas à retenir car sans action sur les streptocoques. En première intention peuvent être utilisées :

- des molécules à spectre étroit limité aux coques à Gram positif : la rifamycine (humaine) ou l'acide fusidique ;
- des associations à spectre élargi : bacitracine + polymyxine B (Bacicoline à la bacitracine[®], humaine).

Il est néanmoins souhaitable de faire un examen direct par une coloration de type Diff-Quick[®] d'un frottis conjonctival. Si des formes bacillaires sont observées, un examen bactériologique sera demandé avec un antibiogramme. L'écouvillonnage du cul-de-sac conjonctival sera effectué après un nettoyage rapide par du chlorure de sodium isotonique stérile. Les anesthésiques locaux contiennent des facteurs antimicrobiens et ne doivent pas être appliqués avant un prélèvement pour examen bactériologique. Il ne faut pas toucher le bord palpébral. L'écouvillon est acheminé rapidement vers le laboratoire dans un milieu de transport classique. Un certain pourcentage de cultures peut s'avérer stérile (traitement antibiotique ou antiseptique préalable, prélèvement de pus uniquement, anesthésie locale).

L'isolement d'une unique souche permet de lui attribuer un rôle étiologique et de choisir le topique en fonction de l'antibiogramme (Tableau XLV).

Tableau XLV : Sensibilité des bactéries pathogènes isolées lors d'infection de l'œil ou de ses annexes

Types de germes	Germes	Antibiotiques utilisables réputés particulièrement actifs
Bacilles à Gram négatif	<i>Pseudomonas</i>	Polymyxine B, gentamicine, tobramycine, ciprofloxacine
	<i>E. coli</i>	Colistine, polymyxine B, tobramycine, gentamicine, framycétine, néomycine, norfloxacine, ofloxacine, chloramphénicol
	<i>Proteus</i>	Idem <i>E. coli</i> sauf polymyxine B et colistine
Coques à Gram positif	<i>Staphylocoques</i>	Bacitracine, rifamycine, chloramphénicol, gentamicine, néomycine, tobramycine, framycétine, acide fusidique, norfloxacine, ofloxacine
	<i>Streptocoques</i>	Idem staphylocoques sauf aminosides et fluoroquinolones

Lors de kératite bactérienne, il faut vérifier l'absence d'ulcère ou de plaie traumatique par un test à la fluorescéine. Les topiques contenant des excipients potentiellement toxiques doivent être évités lors d'ulcération profonde. Il faut alors utiliser en complément de l'atropine et éventuellement recourir à la chirurgie. Les collyres corticoïdes sont fortement déconseillés car ils risquent d'aggraver les ulcérations et de favoriser les surinfections. Les antibiotiques peuvent être associés à des anti-inflammatoires dans des préparations spécifiques, en cas d'inflammation importante. Les formes pommade, lorsqu'elles sont disponibles sont préférées aux collyres chez le chien du fait de leur plus grande rémanence et donc d'une observance meilleure pour le propriétaire (application 2 fois par jour contre 4 à 6 fois pour les collyres).

Uvéites

Les uvéites peuvent avoir une origine traumatique lors de griffures par exemple (cf. infections des plaies) ou une origine endogène lors d'hépatite de Rubarth, de maladie de Carré, de tuberculose (moins rare chez le chat que chez le chien), de brucellose, d'ehrlichiose monocyttaire, d'anaplasmose à *Anaplasma platys* ou de leishmaniose. Le tableau XLVI résume la conduite à tenir dans les infections oculaires et périoculaires en première intention.

Tableau XLVI : Gestion des infections oculaire et périoculaire en première intention.

Type d'infection	Conduite thérapeutique	Antibiotique local	Antibiotique par voie générale	Choix de l'antibiotique
Abcès rétrobulbaire	Drainage chirurgical et antiseptique		X	Amoxicilline + acide clavulanique +/- métronidazole
Dacryocystite	Irrigation des conduits lacrymaux -Bactériologie sur le pus recueilli	X (instillation)	X	Lavage quotidien par soluté physiologique et antibiothérapie large spectre
Plaie perforante			X	Antibiothérapie large spectre
Ulcère cornéen superficiel		X (instillation)		Topique large spectre
Ulcère cornéen profond		X (instillation)	X	Topique à bonne diffusion transcornéenne et large spectre (ciprofloxacine)
Ulcère cornéen à collagénase (kératomalacie)	Antibiogramme car infection souvent due à <i>P. aeruginosa</i> . Associer un anticollagénase	X (instillation et/ou injection sous conjonctivale)		Instillation : Polymyxine B Sous-conjonctivale : gentamicine 10-20 mg
Abcès cornéen	Kératectomie superficielle	X (instillation)	X	Large spectre
Kératoconjonctivite sèche	En association avec cyclosporine A + larmes artificielles, voire un traitement chirurgical	X (instillation)		Acide fusidique en pommade (stimule la sécrétion lacrymale)
Kératite bactérienne	Staphylocoques > Streptocoques > <i>P. aeruginosa</i> Fait suite à des plaies cornéennes Antibiogramme en fonction de la gravité	X (instillation)		Antibiotique incluant <i>P. aeruginosa</i> et coques à Gram + (Fluoroquinolone)
Endophtalmie-Panophtalmie	Vitrée trouble, conjonctive hyperhémisée et sécrétions purulentes, œdème cornéen, congestion vasculaire Paracenthèse à l'aiguille d'humour aqueuse ou vitrée pour bactériologie	(X sous conjonctivale éventuellement)	X	Bactéricide, large spectre à bonne diffusion intraoculaire : amoxicilline+acide clavulanique, fluoroquinolones

Les antibiotiques diffusent très mal dans l'œil, aussi bien lors de traitements locaux externes que lors d'antibiothérapie par voie générale (Tableau XLVII et XLVIII).

Tableau XLVII : Pénétration intraoculaire des antibiotiques dans l'œil inflammé (Greene, 2006).

Antibiotiques	Voie d'administration		
	Systémique	Topique (cornéenne)	Sous-conjonctivale
Pénicilline	Faible	Faible	Bonne
Ampicilline	Faible	Faible	Bonne
Céphalosporines	Faible	Faible	Bonne
Enrofloxacin	Bonne	-	Déconseillée
Ciprofloxacine	-	Bonne	-
Ofloxacine	-	Bonne	Bonne
Gentamicine	Faible	Faible	Bonne
Néomycine	-	Faible	-
Tobramycine	-	Faible	-
Lincomycine	Bonne	-	-
Erythromycine	Faible	Bonne	Bonne
Chloramphénicol	Moyenne	Bonne	Bonne
Tétracycline	Faible	Bonne	-
Doxycycline	Bonne	-	-
Bacitracine	-	Faible	-
Polymyxine B	-	Faible	-
Sulfadiazine-triméthoprime	Bonne	Bonne	Bonne

La voie sous-conjonctivale présente des intérêts non négligeables lors de cas grave.

Tableau XLVIII: Posologies des antibiotiques par voie sous conjonctivale.

Antibiotiques	Posologies
Ampicilline	50-100 mg
Amoxicilline	40-50 mg
Gentamicine	10-40 mg

Infections particulières

Leptospiroses

Les leptospires appartiennent à l'ordre des *Spirochaetales*, à la famille des *Leptospiraceae* et au genre *Leptospira*. Il existe plus de 200 sérovars regroupés en plus d'une vingtaine de sérogroupes. Chaque séroroupe est composé de plusieurs sérovars présentant des réactions antigéniques croisées. La majorité des sérovars est pathogène et quelques-uns sont non pathogènes (*Leptospira biflexa* ss, *L. meyeri*, *L. wolbachii*, etc.). Les infections par les sérovars pathogènes sont le plus souvent inapparentes, mais le chien est l'une des espèces les plus sensibles à la leptospirose, qui peut être fatale. Les sérogroupes le plus souvent à l'origine d'une infection sont Icterohaemorrhagiae et Canicola. Le chien est d'ailleurs le

réservoir de *L. Canicola*. Malgré l'emploi en France depuis les années 70 d'un vaccin vivant bivalent contenant deux souches représentatives de chacun de ces sérogroupes, ils sont encore largement prédominants. L'émergence d'autres sérovars, Sejroe / Hebdomadis, Australis, Grippotyphosa, Autumnalis, a été observée récemment (André-Fontaine et Hernandez, 2008).

Le mode de contamination principal est le contact avec un environnement contaminé par des urines infectées. La maladie peut également se transmettre par voie transplacentaire, ou par morsure. L'espèce réservoir d'*icterohaemorrhagiae* est principalement le rat (*Rattus rattus* et *Rattus norvegicus*).

Symptômes

Les premiers signes sont peu spécifiques avec une atteinte de l'état général, une fièvre, de l'anorexie et un abattement marqué. La forme ictéro-hémorragique d'évolution aiguë est la plus classique : elle se traduit par une gastro-entérite hémorragique, une atteinte hépatique avec un ictère flamboyant (ictère + congestion des muqueuses) une hémoglobinurie et un syndrome urémique ou une insuffisance rénale. La bactériémie peut avoir comme conséquence une atteinte du système nerveux central (méningite), de l'œil (uvéite, exceptionnel chez le chien), ou des poumons. L'évolution peut se faire aussi de manière suraiguë avec une coagulation intravasculaire disséminée et une insuffisance rénale aiguë. Des formes subaiguës ou chroniques, de reconnaissance difficile, peuvent être observées chez les animaux vaccinés.

Diagnostic

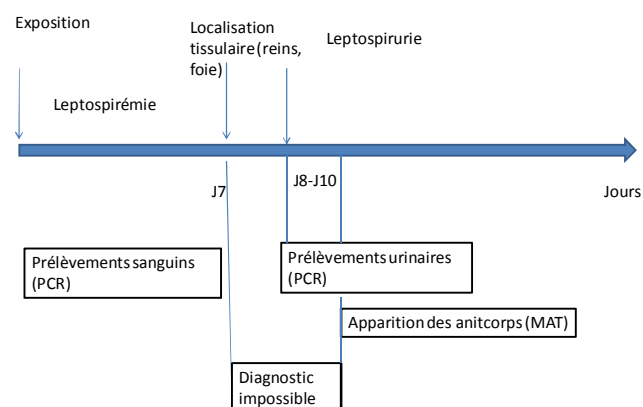
Tableau XLIX: Variation des paramètres biologiques lors de leptospirose canine (Hazart, 2008).

Paramètres biologiques	Fréquence
Urémie et créatininémie augmentées	57-100 %
PAL augmentées	81- 100 %
ALAT augmentées	61-74 %
Acidose métabolique	
Alcalose métabolique possible (vomissements)	
Hyperphosphatémie	47_94 %
Hyponatrémie	15-28 %
Hyperkaliémie	22-41 %
Créatinine kinase	Env. 50 % des cas
Anémie	17-53 %
Leucocytose neutrophilique	31-81 %
Thrombopénie	24-55 %
Bandelette urinaire :	
Hématurie	27-89 %
protéinurie	28-90 %
Glucosurie	9-60 %

Des lésions des échostructures des reins peuvent aussi être mises en évidence (hyperéchogénicité corticale rénale, néphromégalie, pyélectasie, épanchement périrénal, épanchement péritonéal, anneau médullaire hyperéchogène). Le diagnostic est direct et indirect. Les leptospires (ou leur ADN) peuvent être mise en évidence dans le sang pendant la phase de bactériémie puis dans l'urine où elles sont excrétées pendant longtemps (sauf si une antibiothérapie est instaurée). Les leptospires étant des agents d'une zoonose grave, de strictes précautions d'hygiène doivent être respectées pour faire les prélèvements, en particulier d'urines. Ceux-ci sont faits avant toute antibiothérapie. La culture des leptospires est longue et très difficile et relève de laboratoires spécialisés (ENVL, Pr. Kodjo). De plus, les bactéries sont lysées en quelques heures dans les prélèvements. Une trousse de détection par PCR (classique ou en temps réel, Adia Vet Lepto[®], AdiaGène) permet de mettre en évidence l'ADN des leptospires à partir de sang prélevé sur EDTA, durant les sept premiers jours d'évolution de la maladie, d'urine à partir de J8-J10 ou de tissus (reins de préférence). Elle repose sur l'amplification du gène *hap1* (hemolysis-associated protein 1) présent que chez les sérovars pathogènes (Branger *et al.*, 2005). La sensibilité du test est bonne et il permet de reconnaître les leptospires pathogènes des saprophytes. C'est la technique de diagnostic à privilégier.

La technique sérologique de référence est la méthode de microagglutination (MAT). Elle est réalisée par des laboratoires spécialisés. Les anticorps sont détectés 10 à 15 jours après la contamination. Il y a donc une période où le diagnostic biologique est impossible (Figure 13). Un titre ≥ 320 associé à une clinique évocatrice de leptospirose est fortement évocateur sur un animal non vacciné. Une nouvelle sérologie peut théoriquement être réalisée 7 à 10 jours après le premier prélèvement pour mettre en évidence une séroconversion. Néanmoins elle ne se produit pas si le traitement est efficace.

Figure 13: Diagnostic biologique de la leptospirose



Antibiothérapie

Le traitement de soutien (réhydratation, diurèse forcée), et l'antibiothérapie seront mis en œuvre le plus vite possible.

Tableau L : Antibiothérapie lors de leptospirose canine.

Première phase	Deuxième phase
Destruction des leptospires - Inhibition de la multiplication et Z	Eliminer l'infection rénale et lutter contre le portage chronique
Amoxicilline ou ampicilline 22 mg/kg/8h IV une semaine puis PO selon évolution <u>Deuxième intention</u> Pénicilline G 25 000-50 000 UI/kg/8h IV	Doxycycline 5 mg/kg/12h PO 2-3 semaines

Les aminopénicillines permettent une disparition rapide de la bactériémie, mais ne se concentrent pas dans les reins. La doxycycline est le seul antibiotique efficace contre l'infection rénale sans être délétère à ce niveau (contrairement à la dihydrostreptomycine).

Une aggravation temporaire peut être constatée lors de la mise en place du traitement liée à la lyse bactérienne. La doxycycline est très efficace à titre préventif.

Ehrlichioses et anaplasmoses canines

Les rickettsies sont des bactéries de très petite taille, parasites intracellulaires strict de cellules des vertébrés (phagocytes, hématies, cellules endothéliales), d'arthropodes et d'helminthes. Elles ont souvent un cycle écologique avec un arthropode ou un helminthe vecteur, parfois réservoir. Le chien peut être infecté par différentes *Rickettsiales* (Parola *et al.*, 2005) :

- Des *Anaplasmataceae* : *Anaplasma platys* et *Anaplasma phagocytophilum* (anciennement *Ehrlichia phagocytophila*, *Ehrlichia equi* et l'agent de l'éhrlichiose granulocytaire humaine HGE) ; *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia ewingii* et *Ehrlichia chaffensis* ; *Neorickettsia helminthoeca* ;
- Des *Rickettsiaceae* : *Rickettsia conorii* subsp. *conorii*, *Rickettsia rickettsii* et *Rickettsia akari*.

Certaines sont pathogènes pour le chien:

- *E. canis*, l'agent de l'éhrlichiose monocyttaire canine ;
- *E. ewingii* (Anderson *et al.*, 1992), l'agent de l'éhrlichiose granulocytaire canine, décrite aux USA mais pas en Europe. Elle se traduit chez le chien par de la fièvre, des boiteries, une polyarthrite, des troubles neurologiques, une thrombocytopénie. C'est un agent de zoonose ;

- *A. platys*, l'agent de la thrombocytopénie infectieuse cyclique du chien ;
- *R. rickettsii*, l'agent de la fièvre pourprée des montagnes rocheuses localisée aux Amériques (Warner et Marsh, 2002) ;
- *N. helminthoeca*, l'agent du « Salmon poisoning » décrit aux USA et se manifestant par une entérocologie aiguë souvent mortelle quelques jours après la consommation de poissons contaminés par un helminthe infecté par la bactérie (Chomel, 1998).

Les autres *Rickettsiales* sont responsables chez le chien d'infections inapparentes ou bénignes :

- *A. phagocytophilum*, l'agent de la « ehrlichiose » granulocytaire équine, de la « fièvre des pâtûres » chez les bovins et de l'anaplasmose granulocytaire chez l'homme (zoonose) est décrit depuis longtemps en Europe, notamment en France. *Ixodes ricinus* est le vecteur. L'infection naturelle peut s'exprimer cliniquement chez le chien ;
- *E. chaffeensis*, l'agent de l'ehrlichiose monocyttaire humaine, décrite aux USA, n'est pas pathogène pour le chien qui est un hôte accidentel (McQuiston *et al.*, 2003) ;
- *R. conorii* subsp. *conorii* est l'agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne localisée au pourtour de la Méditerranée. Le vecteur est *Rhipicephalus sanguineus*. Le chien est une source de tiques et peut être infecté, mais l'infection est inapparente ;
- l'infection du chien par *R. akari* a aussi été décrite (Comer *et al.*, 2001). *R. akari* est l'agent chez l'homme de la fièvre vésiculeuse (Amérique du Nord, Corée, Ukraine).

Ehrlichiose monocyttaire canine

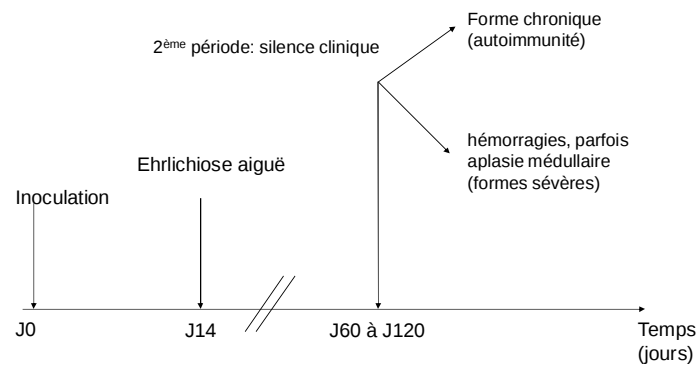
E. canis est parasite des monocytes et des cellules endothéliales. L'ehrlichiose est une maladie à transmission vectorielle, impliquant *Rhipicephalus sanguineus*. Des co-infections sont inhérentes à l'injection par la tique précitée d'autres agents pathogènes (*Babesia canis*, *Rickettsia conorii* subsp. *conorii*, *Anaplasma platys*, *Hepatozoon canis*, *Mycoplasma haemocanis*). La zone de distribution de la maladie correspond à la zone de distribution du vecteur, à savoir pour la France le quart sud-est principalement.

Clinique (Figure 14)

La phase aiguë est caractérisée par une hyperthermie accompagnée d'anorexie et d'asthénie, une polyadénomégalie et des signes hématologiques (thrombocytopénie, leucopénie suivie de leucocytose, parfois anémie). Des signes de diarrhée hémorragique, épistaxis, pétéchies buccales, hématurie peuvent être observés. Cette première phase peut

passer inaperçue. Une phase silencieuse, de 2 à 3 mois, y fait suite même chez les animaux non traités. Elle évolue vers une forme chronique asymptomatique ou vers une forme clinique où les symptômes de l'ehrlichiose aiguë sont amplifiés.

Figure 14: Déroulement et expression clinique de l'ehrlichiose canine (Davoust, 1993)



Diagnostic

Le diagnostic biologique peut être fait par la mise en évidence, sur un frottis coloré par la technique de MGG, d'inclusions cytoplasmiques dans les monocytes et les lymphocytes (Beaufils *et al.*, 1995). Ce test a une faible sensibilité et il doit être fait obligatoirement à partir du buffy coat (Mylonakis *et al.*, 2003). De plus, les morulas ne sont détectables dans le sang qu'au début de la phase clinique aiguë. Enfin, la lecture des frottis est difficile et la confusion avec d'autres inclusions possibles (Mylonakis *et al.*, 2003 ; Beaufils *et al.*, 1995 ; Davoust, 1993). Un test d'immunomigration rapide permettant la mise en évidence d'anticorps anti-*Ehrlichia* est commercialisé en France (Witness® *Ehrlichia*, Synbiotics). Il existe des réactions anitgéniques croisées entre les différentes espèces de la famille des *Anaplasmataceae*. La spécificité de tels tests n'est donc pas bonne et ne permet pas de préciser par quel *Anaplasmataceae* le chien est infecté (Bélanger *et al.*, 2002). De plus, c'est un test qualitatif et les animaux malades ne peuvent pas être reconnus des infectés chroniques, la séroconversion ne pouvant pas être mise en évidence. Un test négatif pourrait permettre d'exclure l'ehrlichiose. Le diagnostic biologique de certitude repose sur des tests de PCR avec séquençage du produit d'amplification ; ils sont du ressort de laboratoires spécialisés.

Traitement

Il doit être prolongé 6 à 8 semaines si on veut aboutir à une guérison bactériologique. Le traitement en phase aiguë peut être suivi de guérison, ce qui n'est pas le cas pour les formes chroniques récurrentes. Le traitement de référence est à base de **doxycycline** (10 mg/kg/jour en une prise). La doxycycline peut être employée en chimioprévention (Davoust *et al.*, 2005).

Anaplasmosse ou « ehrlichiose granulocytaire » du chien

L'anaplasmosse canine à *Anaplasma phagocytophilum* a été décrite en Europe à la fin des années 80 et est rapportée en France (Poitout et Chabanne, 2004). La plupart des infections doivent être inapparentes. Les symptômes et signes cliniques sont non spécifiques : fièvre, léthargie, anorexie, difficultés locomotrices, diarrhée, déficit proprioceptif. Le diagnostic de certitude repose sur un test PCR. Des morulas peuvent être mises en évidence dans le cytoplasme des PNN. Cet examen direct est peu sensible. Le traitement est le même que pour l'ehrlichiose monocyttaire.

Thrombocytopénie infectieuse cyclique

Il y a peu, voire pas de symptômes cliniques, même pendant les épisodes de thrombocytopénie sévère qui durent de 7 à 10 jours et sont séparés par des phases silencieuses de 1 à 4 jours. Le chien se rétablit le plus souvent spontanément.

Les mycobactérioses

Les infections mycobactériennes sont des infections systémiques ou cutanées rares chez le chien, causées par des bactéries aérobies appartenant à la famille des *Mycobacteriaceae* et au genre *Mycobacterium*. Sont distinguées le bacille de la lèpre spécifiquement humain, les mycobactéries tuberculeuses (complexe *Mycobacterium tuberculosis*) et les mycobactéries non tuberculeuses (MOTT : *Mycobacterium* Other Than Tuberculosis).

Le chien est sensible à l'infection par *M. tuberculosis* et *M. bovis* et peut développer des tuberculoses. *M. tuberculosis* est le bacille tuberculeux le plus souvent isolé lors de tuberculose canine. Il est classiquement admis que l'animal se contamine au contact de son propriétaire, excréteur. Une fois infecté, il peut lui-même contaminer, directement ou

indirectement, différents individus (zoonose). Les infections par *M. bovis* ne sont rencontrées que dans les régions à forte incidence de tuberculose bovine (Gay *et al.*, 2000). Les MOTT sont des habitants naturels de l'environnement et peuvent être retrouvées chez des animaux sains. Elles ne sont pathogènes que chez des animaux immunodéprimés.

Clinique

➤ **Tuberculoses**

Les tuberculoses canines sont fréquemment subcliniques, avec une symptomatologie fruste. L'expression clinique peut avoir lieu lors d'infection primaire ou lors de réactivation sur des infectés persistants. La forme clinique est principalement pulmonaire (contamination à partir d'aérosols) : bronchopneumonie subaiguë ou chronique accompagnée souvent d'une pleurésie exsudative. La forme abdominale correspond chez le chien à une évolution vers la généralisation. La forme digestive, en liaison avec la consommation d'aliments infectés, a quasiment disparue. La forme cutanée est plus fréquente chez le chat, mais des abcès froids ayant tendance à s'ulcérer avec une adénopathie satellite sont décrits chez le chien.

➤ **Affection à mycobactéries autres que tuberculeuses**

L'infection par des MOTT se traduit le plus souvent par des lésions nodulaires cutanées et sous-cutanées, d'évolution chronique et sans retentissement sur l'état général (Malik *et al.*, 2004).

Le granulome canin léproïde, décrit initialement en Australie et en Nouvelle-Zélande puis au Brésil, dans le sud des Etats-Unis, est rencontré plus souvent. Ce syndrome se manifeste plus souvent chez les chiens de race Boxer ou Berger Allemand. Il se manifeste par l'apparition de nodules de 2 mm à 5 cm de diamètre, affectant le derme, qui s'ulcèrent rapidement chez des animaux en bonne santé. La guérison peut être spontanée (Malik *et al.*, 1998). La mycobactérie responsable n'a pas été identifiée (Hugues *et al.*, 2000).

Des infections disséminées par le complexe *Mycobacterium avium-intracellulare* et des atteintes pulmonaires par *Mycobacterium fortuitum* sont relatées, mais sont rarissimes chez le chien (Haist *et al.*, 2008).

Diagnostic

Le diagnostic de tuberculose chez les carnivores domestiques est évoqué sur des suspicions cliniques, épidémiologiques, les lésions constatées lors des examens d'imagerie

médicale. Le diagnostic biologique rencontre chez le chien de nombreuses difficultés. L'ântradermotuberculation a une valeur inférieure à la tuberculation par voie sous-cutanée (tuberculine humano-bovine, 25 000 U/mL ; 0,2 à 0,6 mL) ; une réaction générale (hyperthermie) est recherchée. Cette technique est source de nombreuses erreurs, notamment par défaut. La tuberculation par voie veineuse (0,2-0,5 mL) n'entraîne une réaction que lors de tuberculose évolutive.

Le diagnostic cytologique (épanchement pleural) ou histopathologique (biopsie cutanée, ganglionnaire) doit être mis en œuvre chaque fois que c'est possible. Une réaction inflammatoire du type lymphocytaire et épithélioïde constitue un élément de présomption. Sur les mêmes prélèvements, des bacilles acido-alcool-résistants seront recherchés par les colorations de Ziehl-Neelsen ou à l'auramine ou à l'acridine orange. Cet examen est peu sensible et non spécifique, les MOTT ne pouvant pas être distinguées des bacilles du complexe *tuberculosis*.

Il est donc **indispensable** de recourir au **diagnostic bactériologique** et d'identifier l'espèce de mycobactérie isolée étant donné les potentielles conséquences en santé publique. C'est particulièrement vrai lors de mycobactérioses cutanées car la conduite à tenir sera très différente selon l'espèce isolée. Le diagnostic relève de laboratoires spécialisés (quelques laboratoires vétérinaires départementaux, laboratoires hospitaliers, AFSSA). L'obtention du résultat peut demander plusieurs semaines (les cultures négatives doivent être conservées 90 jours). Des tests de PCR sont disponibles qui permettent rapidement de savoir si on a une mycobactérie tuberculeuse ou pas. Ils sont moins sensibles que la culture.

Conduite à tenir

Le traitement de la tuberculose fait appel à des antibiotiques spécifiques, utilisés en association pour limiter l'émergence de mutants résistants. Les bactéries étant en position intracellulaire, la guérison bactériologique est très longue à obtenir. Il est peu vraisemblable que l'observance sera bonne. De plus, le risque de transmission de l'infection à l'homme est réel pour *M. tuberculosis* et *M. bovis*. De ce fait **le traitement de la tuberculose des carnivores domestiques est à proscrire** et il est conseillé **d'euthanasier l'animal**. La tuberculose des carnivores est une maladie Réputée Contagieuse (existence de la maladie établie par isolement de l'agent pathogène par un laboratoire d'analyses agréé). Seule la déclaration au directeur départemental des services vétérinaires est obligatoire. C'est le vétérinaire qui doit expliquer au propriétaire la nécessité de sacrifier l'animal. S'il refuse, il doit lui faire signer une décharge. De plus, le vétérinaire doit, en liaison avec le DDSV, réaliser une enquête épidémiologique pour connaître l'origine de la contamination, préconiser

une désinfection et conseiller aux propriétaires de consulter un médecin. La vaccination est interdite chez le chien, et n'empêche pas l'excrétion des bacilles tuberculeux.

Lors d'une forme cutanée de mycobactériose où une MOTT a été identifiée, si les lésions sont étendues, la doxycycline ou le co-amoxiclav pourraient apporter une amélioration (Malik *et al.*, 1998).

Infections pyogranulomateuses : actinomycose et nocardiose

Ces infections impliquent des bactéries à Gram positif appartenant à l'ordre des *Actinomycetales*, à aspect pléomorphe, souvent filamenteuses et ramifiées (Kirpensteijn et Fingland, 1992).

- *Actinomyces* spp. appartient aux flores commensales de la cavité orale des chiens et est à métabolisme anaérobie strict, aéro-anaérobie facultatif ou microaérobie.
- *Nocardia* spp. est une bactérie saprophyte présente dans les sols, l'air, les poussières, aérobie, qui contamine l'animal par souillure d'une plaie ou par inhalation.

Actinomycose

L'actinomycose est une affection **rare** du chien, secondaire, se traduisant par la présence de **granulomes cutanés ou sous-cutanés, abcès fistulisés ou non** (souvent localisés en région cervico-faciale, le point de départ étant alors une plaie intéressant la muqueuse de la cavité buccale, une gingivite ou une périodontite).

Cette affection est **le plus souvent secondaire à une plaie** (morsure), ou à la présence d'un **corps étranger** (épillet) (Brennan et Ihrke, 1983). L'extension possible de cette infection peut être responsable d'ostéomyélites de voisinage.

Il existe des formes thoraciques d'actinomycose avec empyème des cavités pleurales et péricardiques, fièvre, amaigrissement, dyspnée et abattement. Des cas d'actinomycoses péritonéales ont été rapportés. L'infection ne s'accompagne pas toujours d'hyperthermie du fait de **l'évolution le plus souvent chronique**.

Diagnostic

La **cytologie** permet de mettre en évidence des bacilles filamenteux et ramifiés à Gram positif, associés à des polynucléaires neutrophiles en quantité variable. Le pus peut avoir un

aspect particulier avec des grains qui correspondent à des microcolonies bactériennes formées par un enchevêtrement de filaments et au niveau desquels un dépôt de calcium peut être observé.

Le diagnostic de certitude repose sur une **culture bactérienne**, pouvant être **longue**. Le développement d'*Actinomyces* spp. peut être inhibé par la présence d'autres germes pyogènes qui concourent au développement des lésions.

L'identification de l'espèce bactérienne n'est pas toujours aisée. L'espèce la plus fréquemment isolée chez le chien est *Actinomyces viscosus*. Ont été également isolés de prélèvements pathologiques : *A. catuli* (Euzéby, 19/03/2001), *A. bowdenii* (Euzéby, 31/07/2000), *A. hordeovulnaris*, *A. canis* (Euzéby, 31/07/2000).

Traitement (Hardie et Barsanti, 1982)

Le traitement de ces infections est difficile et nécessite bien souvent le recours à une antibiothérapie associée à une **exérèse chirurgicale** des foyers infectieux.

Les antibiotiques de choix sont les **pénicillines G ou A (ampicilline : 20-40mg/kg/6h)**. *Actinomyces* spp. est naturellement résistant au métronidazole. La durée de traitement peut atteindre **plusieurs mois**.

L'antibiothérapie de seconde intention peut faire appel **aux tétracyclines ou aux macrolides**.

Nocardiose

La nocardiose est une infection bactérienne **rare** du chien (Marino et Jaggy, 1993) des pays au climat chaud et humide, due à un actinomycète aérobie, appartenant le plus souvent au complexe *Nocardia asteroides*. D'autres espèces du genre *Nocardia* peuvent être de manière extrêmement rare isolées chez le chien (*N. brasiliensis*, *N. otitidiscaviarum*). Les mâles sont plus souvent touchés que les femelles, et l'infection concerne majoritairement les jeunes animaux de moins de 2 ans. On distingue :

- une **forme pulmonaire** (Lobetti *et al.*, 1993), caractérisée par une dyspnée inspiratoire, de l'hémoptysie, une hypothermie ou une hyperthermie et des lésions de bronchopneumonie, des abcès pulmonaires, éventuellement un pyothorax. Une forme d'évolution aiguë rapide, lors de coinfection avec le virus de la maladie de Carré, serait fréquente. Une tendance à la dissémination est observable, avec atteinte secondaire du système nerveux central.

- une **forme cutanée** avec la présence de nodules sous-cutanés, pouvant s'ulcérer, ou de cellulite (Golynski *et al.*, 2006).

Diagnostic

Le diagnostic est le même que pour l'actinomycose, avec comme diagnostic de certitude la réalisation d'une **culture bactérienne** sur les liquides d'épanchement pleuraux, ou le pus recueilli des abcès. Une **coloration de Ziehl à froid** selon Kinyoun permet de mettre en évidence une **acido-alcool-résistance partielle**. Des colorations argentiques peuvent aussi mettre en évidence ces bactéries filamenteuses.

Traitement

Le traitement de référence est à base de **sulfamides** et est long. Les effets secondaires sont possibles avec cette classe d'antibiotiques (Marino et Jaggy, 1993) utilisés sur une période de 3 à 6 mois. La **chirurgie** sera également conseillée pour les formes localisées cutanées, mais le pronostic reste mauvais pour les formes pulmonaires. Ribeiro *et al.* (2008) ont montré que *Nocardia* spp. isolées chez le chien (N=28) sont habituellement *sensibles in vitro* à l'amikacine, au ceftiofur, à l'association cotrimoxazole (mais résistance naturelle au triméthoprim). En se basant sur les données de médecine humaine, le traitement de première intention est à base de sulfamides utilisés à des posologies élevées (sulfasoxazole 50 mg/kg/8h ou triméthoprim-sulfadiazine 45 mg/kg/12h) et par voie injectable. Le relai peut être pris par voie orale par la doxycycline ou la minocycline (5-25 mg/kg/12h PO). Pour *Actinomyces* comme pour *Nocardia*, les résultats de l'antibiogramme sont de mauvais prédicateurs de l'efficacité clinique.

Brucellose canine

Le chien peut être infecté par les biovar Melitensis, Abortus, Suis et Canis de *Brucella melitensis*.

La contamination par *Brucella* Abortus et *Brucella* Melitensis concernait des chiens vivant au contact de bovins ou de petits ruminants infectés. La France étant actuellement indemne de brucellose bovine, ovine et caprine, ce risque a disparu. Des élevages de porcs et

de sangliers peuvent encore être infectés par *Brucella* Suis sur le territoire et être la cause de brucellose canine d'origine porcine. La contamination se fait par voie orale, nasale ou conjonctivale.

L'infection du chien par ces trois biovars est le plus souvent une infection latente, localisée aux nœuds lymphatiques et cliniquement inapparente. Son diagnostic est sérologique par les tests habituellement utilisés pour le diagnostic des brucelloses des ruminants (Epreuve à l'Antigène Tamponné et fixation du complément).

Le chien n'excrète que très rarement le germe et il représente un risque faible pour les troupeaux. Néanmoins, le directeur des Services Vétérinaires doit être informé et c'est lui qui prendra les mesures sanitaires à prendre.

La brucellose canine à *Brucella Canis* a été décrite en 1966 aux USA par Carmichael. Elle a ultérieurement été diagnostiquée dans de nombreux pays dont l'Europe (Allemagne, Italie, Grande-Bretagne). Elle a été identifiée pour la première fois en France en 1996 (Drs Garin-Bastuji et Fontbonne) et la séroprévalence en élevages présentant des troubles de la reproduction est de 8,5% (étude CERREC-DGAL).

C'est une maladie contagieuse observée en collectivités canines. Chez les chiennes gravides, elle se traduit par des avortements tardifs (après le 45^{ème} jour de gestation), une mortinatalité élevée, une baisse du taux de fécondité et une augmentation des métrites *post-partum*. Les symptômes sur les autres animaux sont discrets et l'infection est souvent inapparente. Chez les mâles, des orchio-épididymites, une atrophie testiculaire et une hyperplasie prostatique sont parfois notées. L'examen du sperme révèle des anomalies. Des arthrites, des discospondylites, des uvéites et des adénites sont signalées.

Diagnostic

La première étape du diagnostic est sérologique (les anticorps apparaissant 3 à 4 semaines après l'infection et persistent longtemps). Le LPS de *Brucella Canis* est en phase R (Rough) et les techniques avec des antigènes en phase S (*Brucella Abortus*) ne sont pas utilisables pour le diagnostic des brucelloses des ruminants, car il n'y a pas de réaction antigénique croisée. Il faut donc employer un antigène préparé à partir de *Brucella Canis* (ou *Brucella Ovis*). Synbiotics® commercialise un test d'agglutination passive rapide sur lame. Si ce test est positif, il faut alors tenter d'isoler *Brucella Canis* à partir d'hémocultures.

En effet, l'infection des chiens par *B. Canis* se singularise par une bactériémie de très longue durée, débutant 1 à 3 semaines après la contamination et se prolongeant deux ans ou

plus. Il est souhaitable de s'adresser à un laboratoire spécialisé. L'AFSSA de Maison-Alfort assure ce diagnostic (Dr. Garin-Bastuji) et spécifie les prélèvements à faire.

Conduite à tenir

Les seules mesures efficaces pour éliminer l'infection à *B. Canis* d'un élevage sont sanitaires : élimination des animaux séropositifs et castration des mâles, contrôle des animaux introduits, notamment d'origine étrangère, et quarantaine.

L'antibiothérapie (Tableau LI) est déconseillée :

- Le traitement permet une guérison clinique mais non bactériologique le plus souvent. Les animaux ayant bien répondu au traitement (négativation de la sérologie) sont sensibles à une ré-infection.
- Les animaux infectés même inapparaissants excrètent la bactérie (sécrétions génitales des femelles, sperme et urine pour les mâles) et contaminent directement (ou indirectement) leurs congénères.
- Même si la virulence de *B. Canis* pour l'homme est inférieure à celle de *B. Melitensis*, *B. Abortus* ou *B. Suis*, c'est un agent de zoonose, sous-diagnostiquée dans les pays à forte prévalence de brucellose canine à *B. Canis* (Lucero *et al.*, 2005).

Pour cette raison, tout cas doit être signalé à la DSV. Il n'y a pas de réglementation en France. Un contrôle sérologique des étalons faisant de nombreuses saillies serait justifié.

Tableau LI : Traitements de la brucellose canine : protocoles (Greene, 2006- modifié).

Antibiotiques	Posologies
<u>TRAITEMENT DE REFERENCE</u>	
<u>Tétracyclines</u>	
Doxycycline	25 mg/kg/24h PO 4 semaines minimum 12,5 mg/kg/12h PO 4 semaines minimum
<u>ë + Aminoglycosides</u>	
Dihydrostreptomycine	10 mg/kg/12h IM, SC 2 semaines ¹ 20 mg/kg/24h IM, SC 2 semaines ¹
Gentamicine	2,5 mg/kg/12h IM, SC 2 semaines ¹ 5 mg/kg/24h IM, SC 2 semaines ¹
<u>TRAITEMENT ALTERNATIF</u>	
<u>Fluoroquinolones récentes</u>	
Enrofloxacin	5 mg/kg/24h PO 4 semaines

¹traiter les semaines 1 et 4

Le tétanos

Le tétanos est causé par une neurotoxine (la tétanospasmine, une exotoxine protéique) produite par *Clostridium tetani*. Les spores sont introduites dans l'organisme à la faveur d'une blessure ou d'une plaie contaminée par l'environnement. Un tétanos d'origine endogène peut survenir à la suite d'une chirurgie digestive. Un environnement anaérobie permet la germination au sein d'une plaie profonde, d'un abcès, ou d'un tissu nécrotique. Les cellules végétatives synthétisent et excrètent la toxine. Celle-ci se fixe sur des récepteurs présents à l'extrémité des motoneurones puis migre par voie rétro-axonale en position intracellulaire. Le tétanos est une toxi-infection. Le haut poids moléculaire de la toxine empêche son passage par voie transplacentaire. Les chiens sont naturellement relativement résistants à l'action de la toxine. La tétanospasmine inhibe la libération des neurotransmetteurs GABA et glycine, qui ont une action inhibitrice au niveau du système nerveux central.

Les signes cliniques apparaissent de 5 à 10 jours après la contamination. Ce temps est d'autant réduit que le point de pénétration est proche du système nerveux central.

Clinique (Adamantos et Boag, 2007)

Le tétanos se traduit par des paralysies spastiques, plus souvent localisées chez le chien que généralisées. Les réflexes myotatiques sont généralement augmentés, et les réflexes de flexion déprimés. Une rigidité marquée, associée ou non à des contractions des muscles de la face (trismus, oreilles dressées, front plissé), une hypersialorrhée, une procidence des membranes nictitantes, des crises convulsives et un opisthotonos peuvent être observés. Une hyperthermie peut être présente, qui reflète une activité musculaire augmentée et anarchique ainsi qu'une bradycardie par exacerbation du tonus vagal.

Diagnostic

Le diagnostic est clinique et l'examen de laboratoire est inutile.

Traitement

Si la porte d'entrée est localisée, la plaie doit être parée et nettoyée avec de l'eau oxygénée. Certains auteurs préconisent d'injecter localement à sa périphérie de l'amoxicilline

ou de la pénicilline G. L'utilisation par voie générale de pénicilline G ou d'antibiotiques actifs contre les clostridies est souvent décrite mais lorsque des signes cliniques sont observés, le stade de la maladie est déjà avancé. L'intérêt de l'antibiothérapie est limité car lorsque la toxine est fixée, il est trop tard. Le traitement joue donc sur trois aspects :

- la neutralisation des effets spasmodiques, à l'aide de diazépam ou de sédatifs comme l'acépromazine ;
- la neutralisation des toxines circulantes par un sérum antitétanique équin (100 à 1 000 U/kg SC) ;
- l'antibiothérapie (Tableau LII).

Tableau LII : Protocoles de traitement antibiotique lors de tétanos chez le chien (Greene, 2006 ; Delauche, 1997).

Antibiotiques	Posologies durant 10 jours
Pénicilline G	20 000-100 000 U/kg/8-12h IM, IV, SC
Amoxicilline	10 mg/kg/12h IV
Métronidazole	15 mg/kg/12h PO

Si la plaie est visible et profonde, il faudra préférer le métronidazole qui a une meilleure pénétration tissulaire. Le chien peut être vacciné (Téapur[®], Merial : 2 injections par voie SC à 3-4 semaines d'intervalles, un an plus tard puis tous les 3 ans).

Le botulisme

Le botulisme est provoqué chez le chien par la toxine C (exceptionnellement la toxine D) de *Clostridium botulinum*, un bacille à Gram positif anaérobie strict saprophyte sporulé. La multiplication des cellules végétatives s'accompagne de la libération de la toxine. Le chien se contamine le plus souvent par ingestion d'abats de volailles (Pommier *et al.*, 1988 ; Nivellet et Louvard, 1992).

La toxine empêche la libération d'acétylcholine au niveau des jonctions neuromusculaires des terminaisons des neurones du système nerveux autonome (parasymphatique surtout). Une paralysie flasque généralisée est observée avec parfois dysphagie ou une mydriase bilatérale. La mort peut survenir à la suite de la paralysie des muscles respiratoires.

Le diagnostic est essentiellement, en pratique, basé sur la clinique. La mise en évidence de la toxine sur sérum peut être réalisée (par le laboratoire des anaérobies de l'Institut Pasteur de Paris [Dr Popoff]), mais ce test est très peu sensible. *C. botulinum* et la

toxine doivent être recherchés dans la source de contamination et, chez l'animal mort, dans les contenus stomacal et intestinal. Ces tests sont coûteux et longs à réaliser. Le traitement sera instauré avant la caractérisation de la toxine.

S'agissant d'une intoxication le plus souvent, une antibiothérapie n'est pas nécessaire et il sera uniquement symptomatique.

Borrélioses : la maladie de Lyme

La maladie de Lyme est due à un ensemble de spirochètes formant le complexe *Borrelia burgdorferi*. Les espèces les plus répandues et pathogènes pour l'homme sont : *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. azfeli* et *B. spielmanii* décrite plus récemment. En France, d'après des données sérologiques, 10 à 50 % des chiens seraient infectés et, dans 90 % des cas, par *B. burgdorferi sensu stricto* (Davoust et Boni, 1998). Les réservoirs de la bactérie sont des micromammifères (Halos, 2005). En Europe, *Ixodes ricinus* est à la fois le vecteur de la maladie, transmise à l'occasion d'une morsure de tiques, et un réservoir. D'après Perez-Eid *et al.* (1998), environ 8 % des tiques seraient porteuses de *Borrelia sensu lato* en France. D'autres modes de contamination sont documentés, parmi lesquels chez le chien le simple contact (urine-oral/ urine-conjonctival), et le passage dans le lait / colostrum.

Clinique

La majeure partie des infections (95 %) canines sont asymptomatiques. Il n'est pas possible de reproduire expérimentalement la maladie chez le chien et certains auteurs s'interrogent sur la réalité de la borréliose de Lyme dans cette espèce, d'autant plus que ses symptômes sont peu spécifiques. Elle n'a jamais été diagnostiquée précisément en France. Des cas sont rapportés en Amérique du Nord. Un vaccin est même disponible qui est commercialisé en France (Merilym®). La forme aiguë se caractérise parfois par des boiteries intermittentes et migratoires sans tuméfaction périarticulaire, une lymphadénopathie, une anorexie, et de la fièvre. La forme chronique se présente sous forme d'arthrites récurrentes, non érosives, avec boiteries intermittentes. Des atteintes plus rares cardiaques, neurologiques, ou rénales ont été décrites.

Diagnostic biologique

Au niveau du liquide synovial, il y a une augmentation des leucocytes et de la concentration en protéines. Les prélèvements de liquide synovial ou de sang ou urine, ne permettent pas de mettre en évidence l'agent infectieux. Il faut mettre en culture (laboratoires spécialisés) ou faire des tests de PCR sur **des biopsies** cutanées ou de membrane synoviale. C'est donc le diagnostic indirect sérologique qui est privilégié. Des trousse pour réaliser des tests de type ELISA sont commercialisées et des réactions d'immunofluorescence indirectes (IFI) sont pratiquées par certains laboratoires.

L'existence de réactions antigéniques croisées entre les différentes espèces de *Borrelia* (qui n'ont pas toutes le même pouvoir pathogène) et entre *Borrelia* sp. et d'autres *Spirochaetales* (*Leptospira* sp.), la possibilité de vacciner le chien rendent l'interprétation d'un résultat positif délicate. Tout résultat positif (titre en IFI > 100-200, ELISA positif) doit être confirmé par un Western Blot qui permet de caractériser des anticorps spécifiques de différents antigènes mais il n'y a pas de consensus sur le nombre de bandes devant être présentes et leur nature.

De plus, la caractérisation d'anticorps anti-*B. burgdorferi* ss. ne permet pas de distinguer un animal infecté asymptomatique (les titres en IgG restent élevés des semaines, voire des mois) d'un animal malade. Il faudrait pouvoir mettre en évidence une séroconversion, ce qui n'est pas toujours possible, celle-ci se produisant 4 à 6 semaines après le début de l'infection, le plus souvent avant l'apparition de symptômes. Les résultats de la sérologie sont à interpréter avec précaution puisqu'il existe une communauté antigénique chez *Leptospira*.

Traitement antibiotique

Le traitement est instauré si le diagnostic est fait par une convergence de données épidémiologiques (tiques), cliniques et expérimentales.

De la **doxycycline** administrée à la **dose de 10 mg/kg/24h** pendant un mois est prescrite. Elle a l'avantage de couvrir dans son spectre d'activité les autres bactéries transmises par les tiques.

Bartonelloses du chien

Les bartonelles sont des bacilles à Gram négatif, parasites intracellulaires facultatifs des globules rouges et des cellules endothéliales. Le Chien est un hôte accidentel (il n'y a pas de bactériémie prolongée) et différentes bartonelles ont été identifiées chez cet animal (Tableau LIII). *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* est la plus fréquemment isolée et 3 % des

chiens, aux USA, seraient séropositifs. Les anticorps anti-bartonelles sont plus fréquents chez les animaux vivants dans les zones rurales ou tropicales. De plus, une coinfection avec *Ehrlichia* et *Babesia* est souvent constatée, ce qui fait penser que la transmission pourrait se faire par l'intermédiaire des tiques. Les bartonelloses ne sont pas décrites en Europe. Le réservoir sauvage de *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* est le coyote aux USA.

Clinique

Chez le chien, plusieurs espèces de bartonelles ont été associées à des endocardites (Chomel *et al.*, 2001 ; Kelly *et al.*, 2006 ; MacDonald *et al.*, 2004, Ohad, 2009) (tableau).

Tableau LIII : Bartonelles associées à des endocardites chez le chien (Boulouis H.J., 2008, communication personnelle).

Espèces	Diagnostic	Pays constaté
<i>B. quintata</i>	PCR	USA, Nouvelle Zélande
<i>B. clarridgeiae</i>	Isolement/PCR	USA
<i>B. rochalimae</i>	PCR	USA
<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i>	Isolement/PCR	USA, Canada
<i>B. henselae</i>	Isolement/PCR/sérologie	USA, Pays Bas, Israël
<i>B. hochlerae</i>	PCR	Israël
<i>B. washoensis</i>	Isolement	USA

D'après H.J. Boulouis (communication personnelle) aux USA, un tiers des endocardites chez le chien seraient dues à des bartonelles, en particulier *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii*. Cette espèce a aussi été caractérisée lors de myocardites multifocales (atteinte plus fréquente de la valve aortique, mais également de la mitrale) ; le pronostic est alors très sombre. Des adénites et des rhinites granulomateuses, et un cas de péliose hépatiques ont été relatés (Pappalardo *et al.*, 2000 ; MacDonald *et al.*, 2004).

Diagnostic

La coloration de Warthin-Starry permet leur mise en évidence à l'examen direct histopathologique (Saunders et Monroe, 2006). La culture de ces bactéries nécessite l'emploi de milieux particuliers (géloses au sang frais) et est très longue (plusieurs semaines) (lors d'endocardites, les hémocultures classiques seront le plus souvent négatives). Elle relève de laboratoires spécialisés, tout comme les tests de PCR directement sur prélèvements (en

France, Pr H.J. Boulouis, ENVA et Pr. D. Raoult, La Timone, Marseille). Les échantillons seront du sang total sur EDTA congelés ou des biopsies. Des tests sérologiques sont aussi disponibles.

Traitement antibiotique

Bartonella spp. sont réputées sensibles à de nombreux antibiotiques. Néanmoins, il existe peu de recul sur l'efficacité du traitement chez le chien. Les cas d'endocardites sont gravissimes. B. Chomel conseille l'utilisation de la doxycycline dans le traitement de ces affections. En médecine humaine, l'association doxycycline + gentamicine a donné parfois des résultats positifs.

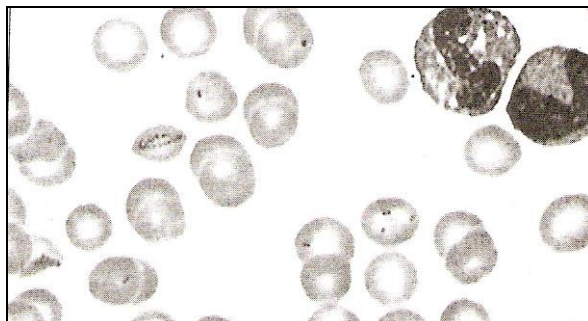
Haemobartonellose canine (Kraje, 2001)

Le chien peut être infecté par deux mycoplasmes hémotropes : *Mycoplasma haemocanis* (anciennement *Haemobartonella canis*) et *Candidatus Mycoplasma haemoparvum* (Kenny *et al.*, 2004). Ce sont des parasites stricts des globules rouges du chien, qui se multiplient à leur surface. Des infections chroniques et latentes sont décrites. Pour *M. haemocanis* une transmission vectorielle par *Rhipicephalus sanguineus* a été mise en évidence ; la tique est aussi un réservoir avec une transmission transtadiale et transovarienne.

Le pouvoir pathogène de *M. haemocanis* est faible et il s'exprime que chez les chiens présentant un immunodéficit (splénectomie, traitement immunosuppresseur). Les signes cliniques sont ceux d'une anémie régénérative, avec léthargie, anorexie, et fièvre de degré variable.

Le diagnostic est difficile car ces bactéries ne sont pas cultivables sur milieux inertes. L'examen direct d'un frottis sanguin coloré par la technique de May-Grünwald-Giemsa ou par l'acide orange permet de mettre en évidence des coccobacilles de petite taille à la surface des globules rouges, parfois disposés en chaînes (Figure 15). La lecture des frottis est délicate et nécessite un œil averti : il faut éviter une confusion avec des dépôts de colorants. De plus, la parasitémie est intermittente et tout examen négatif doit être renouvelé. Le diagnostic de certitude repose sur des tests de PCR qui caractérisent l'espèce (Kenny *et al.*, 2004).

Figure 15 : *Haemobartonella canis* sur frottis sanguin (Brinson et Messick, 2001)



Le traitement est à base de **doxycycline** (posologie habituelle, durée du traitement de 21 jours). Il permet la guérison clinique mais pas bactériologique.

Maladies bactériennes spécifiques rares

La Listériose

De très rares cas de listériose (avortement, méningo-encéphalite, septicémie, forme cutanée) à *Listeria monocytogenes* ont été rapportés chez le chien (Läikkö *et al.*, 2004).

Fièvre charbonneuse ou charbon bactérien

Bien que moins sensible que les herbivores aux effets des toxines de *Bacillus anthracis*, le chien peut contracter une fièvre charbonneuse, le plus souvent par ingestion de viande ou de viscères d'animaux morts du charbon. Une gastro-entérite sévère, hémorragique, avec septicémie provoque la mort rapide de l'animal. Ce sont des cas exceptionnels et le diagnostic sera évoqué dans un contexte épidémiologique particulier. Le traitement est illusoire mais de la pénicilline G doit être administrée à des posologies élevées (20 000 - 40 000 UI/kg/8h) par voie IV. La fièvre charbonneuse est une maladie réputée légalement contagieuse (MRLC) dans toutes les espèces animales : le cas ou la suspicion sera déclaré aux services vétérinaires et de strictes mesures sanitaires seront mises en place.

Bacillus anthracis est un agent de guerre bactériologique et de bioterrorisme. En cas d'exposition du chien, une antibioprévention peut être mise en place (Doxycycline, 5 mg/kg/jour PO) pendant 45 à 60 jours (Langston, 2005).

La tularémie (Greene, 2006)

Le chien peut être infecté par *Francisella tularensis* comme en atteste la mise en évidence d'anticorps chez des chiens aux USA. Mais, à notre connaissance, aucun cas de tularémie avec isolement de la bactérie, n'a été rapporté en Europe. Il y a donc très peu de chance d'être confronté à cette maladie en Europe où la seule sous-espèce décrite est *holarctica*, beaucoup moins virulente que la sous espèce *tularensis* présente en Amérique du Nord.

La peste

Le chien est résistant à l'infection par *Yersinia pestis*. Le sud-ouest des USA est une zone d'endémie pour la peste dite « sylvatique » : des cas sont décrits tous les ans chez le chat mais le diagnostic de peste canine n'a été fait qu'une fois (séroconversion) chez un animal qui présentait des symptômes et des signes non spécifiques (fièvre, léthargie) (Orloski et Eidson, 1995).

L'antibioprophylaxie

L'antibioprophylaxie a pour but de protéger l'animal contre un risque infectieux bactérien, évalué de façon précise, par l'administration d'antibiotiques chez un individu non infecté. L'antibioprévention médicale est peu répandue en médecine canine (cf. leptospirose).

Antibioprophylaxie chirurgicale

Les infections post-chirurgicales se caractérisent par de la chaleur, des écoulements, de la douleur et de l'érythème au niveau du site opératoire et à plus long terme une déhiscence des plaies. Les manifestations systémiques, une augmentation de la température rectale, une leucocytose, sont indicatrices également d'une infection. Les risques infectieux sont d'autant

plus importants que l'opération est longue. Chez l'Homme, l'abandon de l'antibiothérapie de couverture systématique lors d'une intervention chirurgicale s'est imposée pour plusieurs raisons :

- elle sélectionne à terme des germes résistants, notamment en milieu hospitalier ;
- elle comporte des risques allergiques ou toxiques pour le patient ;
- elle augmente le coût global d'une intervention chirurgicale.

L'antibioprophylaxie est *a contrario* un geste ponctuel, bref et orienté.

Toute infection survenant à la suite d'une intervention chirurgicale est classée comme infection chirurgicale et met en jeu un ou plusieurs microorganisme(s) inoculé(s), un hôte, et un traumatisme contaminant. La prise en compte de ces trois facteurs permet d'établir une classification des interventions dites « à risque » et déterminera la mise en place d'une antibioprophylaxie adaptée (tableau LIV).

Tableau LIV: Classification des interventions chirurgicales selon les risques infectieux (Altemeier).

Classe	Chirurgie	Importance de la contamination endogène	Facteurs locaux	% d'infection sans antibiotique	Antibioprophylaxie ?
I	Propre (intervention sur zone stérile sans traumatisme)	Aucune ouverture de viscères creux, pas de rupture d'asepsie	Pas d'inflammation	1-2 %	Aucune si inférieure à 90 minutes
II	Propre contaminée (intervention sur zone avec flore associée)	Ouverture d'un viscère creux avec contamination minime (appareil urinaire, génital), rupture d'asepsie minime	Inflammation modérée éventuelle	10-20 %	Pré et per opératoire
III	Contaminée	Traumatisme ouvert < 4h, chirurgie sur urine infectée, contamination importante par le contenu digestif	Inflammation aiguë sans suppuration	20-35 %	Pré per et post opératoire
IV	Sale	Perforation ancienne des muqueuses, plaies traumatiques non traitées. Traumatisme ouvert > 4h, corps étranger, contamination fécale	Suppuration	20-50 %	Idem

Seules les chirurgies de classes I et II sont justifiables d'une antibioprophylaxie (Tableau LV). Pour celles de classe III et IV, une antibiothérapie active sera prescrite.

Dans les chirurgies propres, les bactéries responsables de l'infection du site chirurgical sont le plus souvent des coques à Gram positif (bactéries cutanées), notamment les staphylocoques, et dans les chirurgies propres contaminées des bacilles à Gram négatif (entérobactéries), et éventuellement des bactéries anaérobies strictes (*Bacteroides* *sl.*, clostridies).

Les antibiotiques choisis devront être actifs sur les espèces potentiellement responsables d'infections post-chirurgicales, atteindre des concentrations efficaces au niveau du tissu concerné, être bactéricide et avoir une demi-vie courte. La dose est élevée, équivalente aux doses unitaires les plus fortes.

Tableau LV: Interventions chirurgicales des classes I et II (Altemeyer).

Classe I : Chirurgies propres	Classe II : Chirurgies propres contaminées
Extraction de cornée	Tonsillectomie
Mastectomie partielle ou totale	Cholécystectomie
Hernie inguinale	Résection de l'intestin grêle ou du colon
Intervention sur les muscles, tendons, bourses et aponévroses	Ovariectomie ou ovario-hystérectomie
Excisions de disques vertébraux	Césarienne
	Etc

Les travaux *princeps* de Burke ont permis de démontrer que l'administration précoce de l'antibiotique réduit le risque infectieux. L'administration par voie intraveineuse, doit être concomitante de l'induction anesthésique.

Les anglosaxons emploient la céfazoline (20-30 mg/kg), une céphalosporine de première génération qui n'est pas disponible en spécialité vétérinaire en France. A l'École Nationale Vétérinaire de Lyon, la céfalexine est utilisée à la posologie de 30 mg/kg. Si l'intervention est longue, l'antibiotique est réadministré toutes les deux demi-vies sériques à demi-dose (2h pour la céfalexine).

Antibioprophylaxie des soins bucco-dentaires- Maladie périodontale.

Une antibioprophylaxie est nécessaire avant toute extraction dentaire ou soins intéressant la cavité buccale du fait du risque important de bactériémie et d'endocardite post interventionnelle puisque **80% des patients ayant subi un détartrage sont sujets à une bactériémie post opératoire.** De plus, **un cas d'endocardite sur 4 chez l'homme a pour origine une bactérie de la cavité buccale.**

Elle devra être ciblée contre les bacilles anaérobies à Gram négatif (*Bacteroides* *sl.*, *Prevotella*, *Porphyromonas*). La maladie périodontale est une maladie multifactorielle des tissus péri dentaires (cf. fiche correspondante). La densité microbienne est considérée comme un facteur critique d'une affection dentaire. D'après Stephan *et al.* (2008), 80% des chiens de plus de 4 ans développent une affection dentaire. Cette prévalence importante par rapport à l'homme est due à l'absence de soins dentaires réguliers. Un traitement à base de clindamycine ou de métronidazole et spiramicine sera instauré 48 h avant la chirurgie et poursuivi une semaine après.

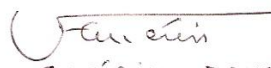
Conclusion

Un traitement antibiotique raisonné des infections bactériennes du chien est un acte difficile. Les molécules commercialisées pour cette espèce sont peu nombreuses et l'usage d'autres préparations réglementé. Les données publiées, aussi bien pharmacocinétiques que bactériologiques, ne concernent souvent que des molécules récentes, ce qui incite le clinicien à les utiliser en première intention. De plus, l'observance du traitement par le propriétaire de l'animal dépendra fortement du choix de la voie d'administration et du prix des composés retenus. Pratiquement, les praticiens mettront le plus souvent en œuvre un traitement probabiliste et utiliseront systématiquement les mêmes antibiotiques, d'autant plus que cela semble suffire dans la grande majorité des cas à traiter la plupart des infections rencontrées en médecine canine. En effet, les bactéries canines, bien identifiées selon le type de pathologie, demeurent encore habituellement sensibles aux traitements de référence.

Cette politique d'emploi des antibiotiques chez le chien pourrait être remise en cause rapidement en raison de l'émergence, comme dans la communauté humaine, de souches multirésistantes, notamment de staphylocoques méti-R qui sont des agents de zoonoses. Au risque en santé animale s'ajoute un risque en santé publique. La conservation d'un arsenal antibiotique efficace nécessite que toute utilisation d'un antibiotique soit raisonnée. Cette démarche doit prendre en compte les données pharmacocinétiques, le spectre des molécules et leur activité intrinsèque. Il est nécessaire de s'interroger sur l'utilité de recourir au diagnostic bactériologique et à l'antibiogramme. Le schéma thérapeutique doit être défini de façon à atteindre des concentrations efficaces au site infectieux et à limiter l'apparition de mutants résistants. Il doit aussi tenir compte du statut physiologique et clinique de l'animal.

Ce travail avait pour but d'essayer de guider le clinicien dans la mise en place des différentes étapes de ce raisonnement. Ce sera une nécessité future, le risque en santé publique de l'emploi des antibiotiques chez les carnivores étant réel.

**Le professeur responsable de
l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon**


V. GUÉRIN-FAUBLÉE

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 18 DEC. 2009

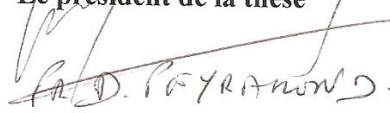
Pour le président de l'Université, le président du Comité de Coordination des Etudes Médicales, Professeur F.N. GILLY



Vu : le Directeur de l'Ecole

Nationale Vétérinaire de Lyon
Pour le Directeur National d'Enseignement,
LA DIRECTRICE DE L'ENSEIGNEMENT


Professeure Françoise GRAIN
Le président de la thèse


A.D. POYRANTON

ANNEXE 1 : MÉDICAMENTS ANTIBIOTIQUES A USAGE VÉTÉRAIRE CHEZ LE CHIEN (DMV 2007).

β-lactamines

Préparations injectables

Molécules	Nom déposé	Voie	Posologie	Prix/ kg/ jour ¹
Pénicilline G*	DEPOCILLINE®	IM	18 mg/kg/jour	0.012ü
	DUPHAPEN LA®**	IM	30 mg (Procaine) et 30 mg (benzathine) /kg/jour	0.042-0.073ü
	DUPLOCILLINE®**	IM	9 mg (Procaine) et 9mg (benzathine)/kg/ jour	0.021ü
Amoxicilline	CLAMOXYL®	IM, SC	15 mg/kg/jour	0.041-0.066ü
	CLAMOXYL LA®	IM, SC	30 mg/kg/2 jours	0.056-0.087ü
	DUPHAMOX LA®	IM, SC	30 mg/kg/2 jours	0.026-0.042ü
	SURAMOX®	IM, SC	10 mg/kg	0.040-0.045ü
Céfalexine	RILEXINE® injectable	IM	15 mg/kg/ 2 fois par jour	0.0935ü
	RILEXINE poudre injectable®	IV, IM, SC	20 mg/kg/ 2 fois par jour	0.404-0.956ü
Céfovécine	CONVENIA®	SC	8 mg/kg/ 14 jours	2.11ü

* 6 µg = 10 UI ; ** LA : longue action (procaine et benzathine) ; SC, sous-cutanée ; IM, intramusculaire ; IV, intraveineuse ; IP, intrapéritonéale ; ¹variable selon conditionnements, prix de vente TTC conseillés (marges basses [formes concentrées pour animaux de grande taille, et/ou conditionnement en quantité importante] et hautes [présentations pour animaux de petite taille]).

Préparations à usage oral

Molécules	Nom déposé	Voie	Posologie	Prix/kg/jour
Amoxicilline	AMOXIVAL®	Comprimés PO	4 à 10 mg/kg 2 fois par jour	0.026-0.075ü
	CLAMOXYL®	Comprimés PO	10 mg/kg 2 fois par jour	0.095-0.466ü
	SURAMOX®	Comprimés PO	10 mg/kg 2 fois par jour	0.078-0.393ü
	VETRIMOXIN®	Comprimés PO	10 mg/kg 2 fois par jour	0.078-0.151ü
	FLUIDIXINE®	Comprimés PO	10 mg/kg 2 fois par jour	0.101ü
+ carbocystéine	CLAVASEPTIN®	Comprimés PO	10 + 2,5 mg/kg 2 fois par jour	0.066-0.357ü
	CLAVOBAY®	Comprimés PO	10 + 2,5 mg/kg 2 fois par jour	0.065-0.389ü
	KESIUM®	Comprimés PO	10 + 2,5 mg/kg 2 fois par jour	0.066-0.319ü
	NISAMOX®	Comprimés PO	10 + 2,5 mg/kg 2 fois par jour	0.064-0.299ü
	SYNULOX®	Comprimés PO	10 + 2,5 mg/kg 2 fois par jour	0.073-0.533ü
	TACLOR®	Gouttes PO	10 + 2,5 mg/kg 2 fois par jour	0.551ü
		Comprimés PO	10 + 2,5 mg/kg 2 fois par jour	?
Ampicilline	AMPIDOG®	Comprimés PO	40 mg/kg 2 fois par jour	0.212ü
Céfalexine	CEFASEPTIN®	Comprimés PO	15 mg/ kg 2 fois par jour	0.085-0.323ü
	RILEXINE OBSERVANCE®	Comprimés PO	15 mg/ kg 2 fois par jour	0.074-0.391ü
	THERIOS®	Comprimés PO	15 mg/ kg 2 fois par jour	0.072-0.409ü

Quinolones

Préparations injectables

Molécules	Nom déposé	Voie	Posologie	Prix/kg/jour
Enrofloxacin	BAYTRIL [®] 5 % injectable	SC	5 mg/kg/ jour	0.049-0.89ü
Marbofloxacin	MARBOCYL FD [®]	IV, SC	2-4mg/kg/jour	0.253ü-0.505ü

Préparations à usage oral

Molécules	Nom déposé	Voie	Posologie	Prix/kg/jour
Fluméquine	FLUMIQUIL [®]	Comprimés PO	15 mg/kg 2 fois par jour	0.104-0.146ü
Ibafloxacin	IBAFILIN [®]	Gel oral Comprimés PO	15 mg/kg/jour	0.561ü ?
Orbifloxacin	ORBAX [®]	Comprimés PO	2,5 mg/kg/jour	?
Enrofloxacin	BAYTRIL S [®] 50 mg S 150 mg	Comprimés PO	5 mg/kg/jour	0.161-0.409ü
Marbofloxacin	MARBOCYL [®]	Comprimés PO	2 mg/kg/jour	0.100-0.553ü
Difloxacin	DICURAL [®]	Comprimés PO	5 mg/kg/jour	0.090-0.233ü

Tétracyclines

Préparations injectables

Molécules	Nom déposé	Voie	Posologie	Prix/kg/jour
Oxytétracycline	ACTI TETRA I [®] TENALINE 5% [®]	SC, IM, IP, IV SC, IM, IP, IV	2,5 à 5 mg/kg/jour 5 à 10 mg/kg/jour	0.005ü 0.006ü

Préparations à usage oral

Molécules	Nom déposé	Voie	Posologie	Prix/kg/jour
Doxycycline	DOXYVAL [®]	Comprimés PO	10 mg/kg/jour	0.070-0.229ü
	RONAXAN [®]	Comprimés PO	10 mg/kg/jour	0.083-0.241ü
Oxytétracycline	OXYTETRACYCLINE [®]	Comprimés PO	Jusqu'à 29 mg/kg/jour	?
	TERRAMYCINE [®]	Poudre	10 mg/kg 2 fois par jour	0.072ü
Tétracycline	CLEMYCINE [®]	Comprimés PO	25 mg/kg/jour	?

Préparations à usage externe

Molécules	Nom déposé	Prix (par flacon)
Chlortétracycline	TETRASPRA [®]	?
Oxytétracycline	DUPHACYCLINE SPRAY [®]	13.55ü
Oxytétracycline et cristal violet	OXYTETRIN [®]	14.05ü
Chlortétracycline et sulfamilamide	OROSPRAY [®]	13.74ü

Lincosamides

Molécules	Nom déposé	Voie	Posologie	Prix/kg/jour
Lincomycine	LINCOCINE [®]	IM	25 mg/kg/jour	0.050-0.056ü
Clindamycine	ANTIROBE [®]	Comprimé PO Gouttes PO	11 mg/kg une ou deux fois par jour 11 mg/kg/jour	0.082-0.699ü 0.372ü

Aminocyclitols

Préparations injectables

Molécules	Nom déposé	Voie	Posologie	Prix/kg/jour
Gentamicine	G4 [®]	IM, IV lente	8 mg/kg 3 fois par jour	0.123-0.186ü
	PANGRAM 1% [®]	IM, IV lente	8 mg/kg 3 fois par jour	0.023ü
	PANGRAM 4% [®]	IM, IV lente	3 mg/kg 3 fois par jour	0.046-0.097ü
	SEPTIGEN [®]	IM, SC, IV lente	4 mg/kg/jour	0.127ü

Préparations à usage oral

Molécules	Nom déposé	Voie	Posologie	Prix/kg/jour
Gentamicine	GENTADOG [®]	Comprimés PO	4 mg/kg 2 à 3 fois par jour	0.113-0.169ü
Néomycine	NEOMYDIAR [®]	Suspension buvable	13 mg/kg* 2 fois par jour	0.316ü

*775 UI de néomycine = 1 mg.

Préparations à usage local

Molécules	Nom déposé	Voie	Prix
Gentamicine + bétaméthasone + thiabendazole + dexaméthazone	BETA SEPTIGEN® DEXORYL®	pommade cutanée et auriculaire Suspension auriculaire	9.81ü 11.10-13.37ü
Néomycine + hydrocortisone + prednisolone	CORTIKAN lait® CORTIZEME® PREDNIDERM® PURITEX lotion®	Lotion cutanée Lotion cutanée Lotion cutanée Lotion cutanée	? 11.23ü 10.37ü ?
Kanamycine + dexaméthasone + acide undécylénique	OPHTALKAN®	Collyre	?
Néomycine + hydrocortisone, tétracaine	NEOMYCINE HYDROCORTISONE® SOLIGENTAL®	Pommade ophtalmique Gel ophtalmique	6.96ü 9.30ü
Gentamicine + bétaméthasone + dexaméthasone	BETASEPTIGEN GALENA® TIACIL®	Collyre Collyre	9.81ü 11.82ü
Framycétine + dexaméthasone	FRADEXAM®	Collyre et pommade ophtalmique	Collyre : 8.17ü/ Pommade : 6.61ü

Sulfamides antibactériens, associés ou non au triméthoprime

Préparations injectables

Molécules	Nom déposé	Voie	Posologie	Prix/kg/jour
Sulfadiméthoxine	SULFALON [®]	IM, IV	40 mg/kg/jour	0.006-0.024ü
Sulfadiméthoxine + triméthoprime	BACTOTRIL [®]	IM, SC, IV	12,5/2,7 mg/kg/jour	0.008-0.009ü
Sulfaméthoxypyridazine	SULFAMETHOX [®]	IV, IM	37,5 mg/kg/jour	0.011ü
Sulfadimidine	SULFADIMERAZINE [®]	IV, IP, IM	94,5 mg/kg/jour	0.059ü
Sulfadimidine + triméthoprime	AMPHOPRIM [®]	IM, SC, IV lente	13,3/2,7 mg/kg/jour	0.018-0.242ü
Sulfaméthoxine + triméthoprime	DUOPRIM [®] BORGAL 7,5% [®]	IV lente IM, SC, IV lente	13,6/2,7 mg/kg/jour 12,5-25/2,5-5 mg/kg/jour	0.019-0.021ü Que en 24% ??

Préparations à usage oral

Molécules	Nom déposé	Voie	Posologie	Prix/kg/jour
Sulfaguanidine + benzonaphtol	GASTROENTERICANIS [®] DIARKAN [®]	Comprimés PO Sucre à croquer	Ö40 mg/kg/jour en 2 à 3 fois 60 mg/kg 3 fois par jour	? ?
Phalylsulfathiazole + hydroxyde d'aluminium	OPODIARRHEE [®]	Comprimés PO	50 mg/kg /jour	?
Sulfaméthoxazole + triméthoprime	CANIBIOPRIM [®] SULTRIAN [®]	Comprimés PO Comprimés PO	12,5/2,5 mg/kg 2 fois par jour 12,5/2,5 mg/kg 2 fois par jour	? ?
Sulfaméthoxypyridazine + triméthoprime	SEPTOTRYL [®]	Comprimés PO	25/5 mg/kg/jour	0.026-0.129ü
Sulfaguanidine + framycétine	BIESKADOG [®]	Suspension buvable	3200 UI/kg de framycétine et 10 mg/kg de sulfaguanidine 2 fois par jour	?

Préparations à usage local

Molécules	Nom déposé	Voie	Prix
Sulfapyridine + baume du pérou	SULMIDOL [®]	Pommade cutanée	Tube 30g : 9.68ü // 100g : 17,59ü
Sulfacétamide + phényléphrine	SULFACOLLYRE [®]	Collyre	?

Phénicolés

Molécules	Nom déposé	Voie	Prix
Chloramphénicol	LACRYBIOTIC [®]	Pommade ophtalmique	6.43ü
+ prednisolone	OPHTALON [®]	Pommade ophtalmique	7.01ü
Thiamphénicol	CORTANMYCETINE [®]	Pommade cutanée et auriculaire	3.17ü
	NEGEROL [®]	Aérosol cutané	19.38-26.13ü

Acide fusidique

Molécule	Nom déposé	Voie	Prix/kg/jour
Acide fusidique	FORUDINE pommade [®] FUCITHALMIC VET [®]	Pommade cutanée Gel ophtalmique	8.54ü 7.18ü

Nitrofuranes

Molécules	Nom déposé	Voie	Posologie	Prix/kg/jour
Nitrofurantoïne (et atropine)	CYSTIDOG [®]	Comprimé PO	2,5 mg/kg 2 fois par jour	0.067ü
Furaltadone néomycine	TREFURCAN [®]	Comprimé PO	5 mg/kg de furaltadone et 10 mg/kg de néomycine 2 fois par jour	0.118ü

Dérivés des quinoléines

Molécules	Nom déposé	Voie	Prix
8-hydroxyquinoléine + hydrocortisone	ASEPTIFLUID [®] Lotion anti-inflammatoire BIOCANINA [®]	Gel gynécologique Lotion cutanée	? ?
+ résorcine, carvacrol, ac salicylique, lidocaïne	Lotion SOUVERAINE [®]	Lotion cutanée	?

ASSOCIATIONS DE PLUSIEURS ANTIBIOTIQUES

Associations d'une β -lactamine et d'un aminocyclitol : Préparations injectables

Molécules	Nom déposé	Voie	Posologie	Prix/kg/jour
Pénicilline G + dihydrostreptomycine (DHS)	BISTREPTINE® DUPHAPEN STREP® INJECTYL®	IM, SC IM, SC IM, SC	12 mg pénicilline G + 20 mg DHS /kg/jour 12 mg pénicilline G + 20 mg DHS /kg/jour 12 mg pénicilline G + 20 mg DHS /kg/jour	0.029ü 0.006ü ?
Pénicilline G procaine + néomycine + méthylprednisolone	INTRAMICINE® SHOTAPEN® CORTEXILINE	IM, SC IM, SC IM, SC	12 mg pénicilline G + 20 mg DHS /kg/jour 12 mg pénicilline G + 20 mg DHS /kg/jour 12 mg pénicilline G + 12 mg Néomycine/kg/jour	0.012ü 0.011-0.027ü

Associations d'un macrolide et d'un 5-nitro-imidazole : préparations à usage oral

Molécules	Nom déposé	Voie	Posologie	Prix/kg/jour
Spiramycine + diméridazole	HISTACETYL GM® SPIRAPHAR®	Comprimés PO Comprimés PO	70 000-100 000 UI spiramycine + 10-14 mg diméridazole /kg / jour 90 000 UI/kg spiramycine + 12,5 mg diméridazole /kg /jour	0.101-0.142ü 0.082-0.105ü
Spiramycine + métronidazole	BUCCOVAL® STOMORGYL®	Comprimés PO Comprimés PO	75 000 UI spiramycine + 12,5 mg métronidazole /kg/jour 75 000 UI spiramycine + 12,5 mg métronidazole /kg/jour	0.066-0.378ü 0.077-0.091ü

Associations à usage local auriculaire

(Deux antibiotiques ou un antibiotique antibactérien et un antibiotique antifongique ou trois antibiotiques)

Molécules	Nom déposé	Voie	Prix/unité
Néomycine + sulfacétamide + fludrocortisone + lidocaïne	FLUDROXYL [®] pommade	Pommade auriculaire	?
Marbofloxacinine + clotrimazole + dexaméthasone	AURIZON [®]	Suspension auriculaire	11.42-16.33ü
Néomycine + nystatine + perméthrine + triamcinolone	ORIDERMYL [®]	Pommade auriculaire	9.20-19.88ü
Néomycine + nystatine + triamcinolone	ORIBIOTIC [®]	Pommade auriculaire	8.56ü
Gentamicine + clotrimazole + bétaméthazone	OTOMAX [®]	Suspension auriculaire	10.05-17.57ü
Polymyxine B + miconazole + prednisolone	SUROLAN [®]	Suspension auriculaire	10.84-15.69ü
Néomycine + thioestrepton + nystatine + triamcinolone	PANOLOG [®] auriculaire	Pommade auriculaire	11.27ü
Framycétine + ac fusidique + nystatine + prednisolone	CANAURAL [®]	Suspension auriculaire	11.05-55.53ü

Associations à usage local oculaire

Molécules	Nom déposé	Voie	Prix/unité
Néomycine + thioestrepton + triamcinolone	PANOLOG capsules [®]	Pommade ophtalmique	?
Néomycine + polymyxine B	TÉVÉMYXINE [®]	Collyre et pommade ophtalmiques	6.33-8.04ü
Néomycine + sulfacétamide + fludrocortisone + lidocaïne	FLUDROXYL [®] pommade	Pommade ophtalmique	8.49ü
Framycétine + polymyxine B + synéphrine	OMNICOL [®]	Collyre	7.75ü

Associations à usage local externe cutané

Molécules	Nom déposé	Voie	Prix/unité
Chlortétracycline + sulfanilamide	OROSPRAY®	Aérosol à usage cutané	13.74ü
Néomycine + nystatine + triamcinolone	PANOLOG® crème	Pommade à usage cutané	14.20ü

Associations à usage oral et à visée intestinale

Molécules	Nom déposé	Voie	Posologie	Prix/kg/jour
Néomycine + furaltadone	TREFURCAN®	Comprimés PO	5 mg/kg 2 fois par jour	0.118ü
Néomycine + sulfaguanidine + atropine	ENTEROTAB®	Comprimés PO	10 + 100 mg/kg 2 fois par jour	0.220-0.227ü
Framycétine + sulfaguanidine + atropine	BIESKADOG® CANIDIARIX®	Suspension buvable Comprimés PO	10 mg/kg/12h 3,4 + 10 mg/kg 2 fois par jour	0.306ü 0.059ü

Associations contenant de la colistine

Molécules	Nom déposé	Voie	Posologie	Prix/kg/jour
Colistine* + kanamycine	KC®	IM, SC	2,5 + 16,5 mg/kg 2 fois par jour	?
Colistine + sulfaméthoxypyridazine	SEPTOTRYL colistine®	Bolus PO	2,5 + 25 mg/kg 2 fois par jour	0.051ü
Colistine + pénicilline G**	BELCOPENI®	IM, IV lente	2,5 + 30 mg/kg/jour	0.032-0.084ü
Colistine + amoxicilline	POTENCIL®	SC, IM, IP	1,25 + 10 mg/kg/jour	0.044-0.053ü
Colistine + ampicilline	AMPICOLINE® SEPTICOLI®	IM IM	1,25 + 10 mg/kg/jour 1,25 + 10 mg/kg/jour	0.009-0.011ü ?

*1mg de sulfate de colistine = 20 000 U ; **10 UI de pénicilline G = 6 µg.

Autre association

Molécules	Nom déposé	Voie	Posologie	Prix/kg/jour
Spectinomycine lincomycine	LINCOSPECTIN®	IM	20 + 10 mg/kg 1 à 2 fois par jour	0.060-0.170ü

**Annexe 2 : Catégorisation des antibiotiques à usage humain selon l'OMS
(WHO, 2007 ; eVidal 2009)**

Antibiotiques « critically important »	
Molécules	Justification
<u>Pénicillines</u> Pénicillines G/V Amoxicilline +/- acide clavulanique Ampicilline +/- sulbactam Ticarcilline ^H +/- acide clavulanique Pipéracilline +/- tazobactam ^H Mezlocilline ^H	Ç Peu de molécules pour le traitement de la syphilis, des infections par <i>Listeria</i> , <i>Enterococcus</i> sp., <i>Pseudomonas</i> multiresistants Ç Transmission à partir de sources non humaines (<i>Enterococcus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i>)
<u>Céphalosporines (C3G, C4G)</u> (Céfopérazone +/- sulbactam) Céfixime Céfotaxime ^H Ceftazidime ^H Céftizoxime ^H Ceftriaxone Cefpodoxime Cefpirome ^H Céfépime ^H	Ç Peu de molécules pour le traitement des salmonelloses chez les enfants Ç Transmission de <i>Enterobacteriaceae</i> à partir de sources non humaines Ç C4G peu de molécules pour le traitement des patients neutropéniques
<u>Carbapénèmes</u> Imipénème ^H Méropénème ^H Ertapénème ^H	Ç Peu de molécules pour le traitement des infections par les bactéries à Gram négatif multi-résistantes Ç Transmission de <i>Enterobacteriaceae</i> à partir de sources non humaines
<u>Aminocyclitols</u> Streptomycine ^{H (inj)} Tobramycine ^{H (inj)} Amikacine ^H Gentamicine ^{+/H} (dispo vétérinaire) Nétilmicine	Ç Peu de molécules pour le traitement des endocardites à entérocoques, et des tuberculoses multi-résistantes Ç Transmission à partir de sources non humaines (<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Mycobacterium</i>)
<u>Macrolides et Kétolides</u> Erythromycine ^{H (inj)} Clarithromycine Roxithromycine Azithromycine Spiramycine Midécamycine Télithromycine	Ç Peu de molécules pour le traitement des infections à légionelles, <i>Campylobacter</i> . Ç Transmission à partir de sources non humaines pour <i>Campylobacter</i>
<u>Streptogramines</u> Pristinamycine Quinupristine / Dalfopristine ^{H (inj)}	Ç Peu de molécules pour le traitement des infections par <i>Staphylococcus aureus</i> ou <i>Enterococcus faecium</i> multiresistants Ç Transmission à partir de sources non humaines de <i>Staphylococcus aureus</i> multi-résistants, <i>Enterococcus</i>
<u>Glycylcyclines</u> Tigécycline ^H	Ç Peu de molécules pour le traitement des infections à <i>Staphylococcus aureus</i> multi-résistants
<u>Quinolones</u> (Acide nalidixique) Acide pipémidique Ciprofloxacine ^{H (inj)} Enrofloxacin Lévofloxacine ^{H (inj)} Moxifloxacine Norfloxacine Ofloxacine ^{H (inj)}	Ç Peu de molécules pour le traitement des infections par <i>Campylobacter</i> , salmonelles (infections invasives), et shigelles multi-résistantes Ç Transmission à partir de souches non humaines : <i>Campylobacter</i> et <i>Enterobacteriaceae</i>
<u>Antibiotiques polypeptidiques</u>	Ç Peu de molécules pour le traitement des infections

<u>Lipopeptide</u> : Daptomycine ^H	par <i>Staphylococcus aureus</i> multi-résistants Ç Transmission à partir de souches non humaines de <i>Staphylococcus aureus</i> multi-résistants, <i>Enterococcus</i>
<u>Ansamycines</u> Rifabutine Rifampicine ^{H (inj)} (Rifaximine)	Ç Antituberculeux : sélection de résistances (monothérapie) Ç Transmission de mycobactéries à partir de sources non humaines
<u>Glycopeptides</u> Vancomycine ^H Teicoplanine ^H	Ç Peu de molécules pour les infections à entérocoques ou à <i>Staphylococcus aureus</i> multi-résistants Ç Transmission à partir de sources non humaines de <i>Staphylococcus aureus</i> multi-résistants, <i>Enterococcus</i>
<u>Oxazolidinones</u> Linézolide ^H	Ç Peu de molécules pour les infections à entérocoques ou à <i>Staphylococcus aureus</i> multi-résistants Ç Transmission à partir de souches non humaines de <i>Staphylococcus aureus</i> multi-résistants, <i>Enterococcus</i>
<u>Antituberculeux</u> Ethambutol Isoniazide Pyrazinamide	Ç Peu de molécules pour le traitement des tuberculoses, et monothérapie sélectionnant des résistances Ç Transmission de mycobactéries à partir de sources non humaines
Antibiotiques « highly important »	
<u>Pénicillines</u> Cloxacilline ^{H (inj)} Oxacilline ^{H (inj)}	Ç Souches méti-R de <i>Staphylococcus aureus</i> pouvant être transmises par des animaux à l'homme
<u>Céphalosporines (C1G, C2G)</u> Céfaclor Céfuroxime ^{H (inj)} Céfazoline ^H Céfalexine Céphradine	Ç Transmission possible d'entérobactéries (dont <i>Escherichia coli</i>) à partir de sources non humaines
<u>Cephameycines</u> Céfotétan ^H céfoxitine ^H	Ç Transmission possible d'entérobactéries (dont <i>Escherichia coli</i>) à partir de sources non humaines
<u>Monobactames</u> Aztréonam ^H	Ç Transmission possible d'entérobactéries (dont <i>Escherichia coli</i>) à partir de sources non humaines
<u>Aminoglycosides</u> Kanamycine Néomycine Spectinomycine	Ç Transmission de bactéries à Gram négatif qui possèdent une résistance croisée à la streptomycine à partir de souches non humaines
<u>Tétracyclines</u> Chlortétracycline Doxycycline ^{H (inj)} Oxytétracycline Tétracycline Minocycline	Ç Peu de traitements pour les infections par <i>Chlamydia</i> spp. et <i>Rickettsia</i> spp.
<u>Antibiotiques polypeptidiques</u> Colistine Polymyxine B	Ç Peu de traitements pour les infections par des bactéries à Gram négatif dues à <i>Acinetobacter</i> spp., et <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<u>Sulfonamides +/- triméthoprim</u> Sulfadiazine Sulfaméthoxazole	Ç Peu de traitements pour les méningites bactériennes aiguës et d'autres infections dans certaines zones géographiques Ç Transmission d'entérobactéries (dont <i>Escherichia coli</i>) à partir de sources non humaines
<u>Phénicolés</u> Chloramphénicol Thiamphénicol	Ç Peu de traitements pour les méningites bactériennes sévères, les fièvres typhoïdes et les infections respiratoires dans certaines zones géographiques
<u>Sulfones</u> Dapsone	Ç Peu de traitements contre la lèpre
Antimicrobiens « importants »	

<u>Lincosamides</u> Clindamycine ^{H(inj)} Lincomycine	
<u>Antibiotiques polypeptidiques</u> Bacitracine	
<u>Acide fusidique</u> ^{H(inj)}	Ç Un des traitements pour les infections par <i>Staphylococcus aureus</i> multi-résistants dans certaines zones géographiques
<u>Nitroimidazolés</u> Métroimidazole Tinidazole	Ç Un des traitements contre les infections par des bactéries anaérobies (dont <i>Clostridium difficile</i>) dans certaines régions géographiques
<u>Nitrofurantoïnes</u> Furazolidone Nitrofurantoïne	
<u>Mupirocine</u> ^H	
<u>Fosfomycine</u> ^{H(inj)}	Ç Un des traitements pour les infections par <i>Escherichia coli</i> O ₁₅₇ vérotoxiques dans certaines zones géographiques

^H : médicaments à prescription restreinte pas disponibles en antibiothérapie animale.

(ë) : non commercialisé pour la médecine humaine en France

Annexe 3- Tableau récapitulatif et posologies recommandées des spécialités pharmaceutiques utilisables chez le chien appartenant aux cascades 2, 3 et 4.

Composés	Posologie	Exemple de présentation commerciale	Présentations	Commentaires-indications
Acide fusidique	20 mg/kg/8h PO	FUCIDINE suspension buvable® FUCIDINE comprimé®	50mg/mL Comprimés de 250 mg	Dernier recours !!!
Amoxicilline-acide clavulanique	12.5 mg/kg/12h	AUGMENTIN	Injectable	
Azithromycine	10 mg/kg/24h PO ou tous les deux jours après un traitement quotidien pendant 5 jours	ZITHROMAX®	Cp 250 mg	Toxicité (troubles gastro-intestinaux)
Bacitracine		BACITRACINE MARTINET®	Collyre	
Bacitracine- Colistine		BACICOLINE®	Collyre	
Céfadroxil	20-30 mg/kg/12h PO	CEFADROXIL BIOGARAN®	Cp 125-250-500-1000 mg	
Céfazoline	20-30 mg/kg/6-8h IV, IM, SC	CEFAZOLINE MYLAN®	Solution injectable	
Ceftiofur	2-4 mg/kg/24h SC	EXCENEL®*	Solution injectable	
Ceftriaxone	25 mg/kg/12-24h IV,IM		Solution injectable	
Chloramphénicol	50 mg/kg/8h PO	CYSTICAT®*	Cp 20 mg	Effets toxiques lors d'usage prolongé
Ciprofloxacine	11-23mg/kg/12h PO	CIPROFLOXACINE	Cp 250-400-500-750 mg	
Clarithromycine	5-10 mg/kg/12h PO	CLARITHROMYCINE	Suspension buvable 25-50 mg Cp 50-250-500 mg	Toxicité (troubles gastro-intestinaux)
Cloxacilline	12.5-25 mg/kg/8h PO,IV,IM	CLOXACILLINE PANPHARMA®	Solution injectable	
Erythromycine	10-20 mg/kg/8h	ERYTHROCINE 200®	Solution injectable	
Fosfomycine	40 à 80 mg/kg/24h PO	MONURIL® URIDOZ®	Comprimé 3g	
Josamycine	?	JOSACINE®	Comprimés 500-1000 mg	
Métronidazole	10-25 mg/kg/12h PO	FLAGYL®	Suspension buvable Comprimé 250-500 mg	
Minocycline	5-10 mg/kg/12h PO,IV	MINOCYCLINE	Cp 50-100 mg	
Mupirocine		BACTROBAN®	Pommade nasale	
Nétilmicine	?	NETROMICINE®	Solution injectable	

Nitrofuraxazide	10 mg/kg/8h	NITROFUROXAZIDE	Comprimés	Syndrome de prolifération bactérienne au sein du tractus digestif
Ofloxacin		EXOCINE [®]	Collyre	
Oxacillin	15-25 mg/kg/8h PO,IV,IM	OXACILLIN [®] BRISTOPEN [®]	Solution injectable Sirop 250 mg/5mL ou Gélules 500 mg	
Oxytétracycline		INNOLYRE [®]	Collyre	
Rifamycin		RIFAMYCINE CHIBRET [®]	Collyre ou pommade	
Sulfasalazine	10-25 mg/kg/8h PO	SALAZOPYRINE [®]	Cp 500 mg	Colite bactérienne du chien
Tinidazole	15 mg/kg/12h PO	FASIGYNE [®]	Comprimés 500 mg	Infections anaérobies
Tobramycin	Collyre	TOBREX [®]		
Tobramycin	3-6 mg/kg/24h IV,IM,SC	TOBRAMYCINE MYLAN [®]	Solution injectable	Très néphrotoxique
Tylosin	10-20 mg/kg/12h PO 5-10 mg/kg/12h IM	DEPOTYL LA ^{®*} TYLAN 200 ^{®*} TYLAN buvable [®]	Solution injectable 100 g à dissoudre	

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SPORTS

Arrêté du 29 octobre 2009 relatif aux médicaments à usage humain classés dans l'une des catégories de prescription restreinte pour l'application de l'article R. 5141-122 du code de la santé publique

NOR : SASP0925431A

La ministre de la santé et des sports et le ministre de l'alimentation, de l'agriculture et de la pêche,
Vu le code de la santé publique, notamment les articles R. 5141-112-3 et R. 5141-122 ;
Vu le code rural, notamment ses articles L. 242-3 et R. 242-54 ;
Vu l'arrêté du 4 décembre 2003 relatif aux catégories de domiciles professionnels vétérinaires ;
Vu l'avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 16 juillet 2009 ;
Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments en date du 23 septembre 2009,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – Les médicaments à usage humain bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché et classés dans l'une des catégories de prescription restreinte mentionnées à l'article R. 5121-77 du code de la santé publique que peuvent acquérir les vétérinaires en application de l'article R. 5124-44 du même code, en vue de l'administration dans les conditions prévues aux articles R. 5141-112-3 et R. 5141-122, figurent sur les listes annexées au présent arrêté.

Art. 2. – L'arrêté du 7 février 2007 relatif aux médicaments à usage humain classés dans l'une des catégories de prescription restreinte pour l'application de l'article R. 5141-122 du code de la santé publique est abrogé.

Art. 3. – Le directeur général de la santé, la directrice générale de l'alimentation et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments 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 à Paris, le 29 octobre 2009.

*La ministre de la santé et des sports,
Pour la ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
D. HOUSSIN*

*Le ministre de l'alimentation,
de l'agriculture et de la pêche,
Pour le ministre et par délégation :
La directrice générale
de l'alimentation,
P. BRIAND*

ANNEXE I

MÉDICAMENTS ACCESSIBLES AUX CABINETS VÉTÉRINAIRES, AUX CLINIQUES VÉTÉRINAIRES ET AUX CENTRES HOSPITALIERS VÉTÉRINAIRES

Remarque : la liste des médicaments comporte le médicament de référence et, le cas échéant, ses génériques autorisés à la date de la publication. Dans l'attente de l'actualisation de l'arrêté, ces dispositions s'appliquent à tout nouveau générique substituable aux médicaments de cette liste figurant au répertoire mentionné à l'article R. 5121-8.

Acétylcholine

MIOCHOLE 20 mg poudre et solvant pour solution intra-oculaire.

Altéplase

ACTILYSE, poudre et solvant pour solution injectable et perfusion.

Amiodarone

AMIODARONE AGUETTANT 50 mg/ml, solution injectable (IV).
CORDARONE 150 mg/3 ml, solution injectable, en ampoule (IV).
CORBIONAX 150 mg/3 ml, solution injectable, en ampoule (IV).

Atracurium

NIMBEX 2 mg/ml, solution injectable.
NIMBEX 5 mg/ml, solution injectable.
TRACRIUM 25 mg/2,5ml, (1 %) solution injectable, en ampoule.
TRACRIUM 50 mg/5 ml (1 %), solution injectable, en ampoule.
TRACRIUM 250 mg/25 ml, (1 %) solution injectable, en ampoule.
ATRACURIUM HOSPIRA 10 mg/ml, solution injectable.

Bupivacaïne

BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/mL ADRENALINE, solution injectable.
BUPIVACAINE AGUETTANT 5 mg/mL ADRENALINE, solution injectable.
BUPIVACAINE AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable.
BUPIVACAINE POUR RACHIANESTHESIE AGUETTANT, 5 mg/ml, solution injectable (voie intrarachidienne).
BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable.
BUPIVACAINE B BRAUN 0,25 POUR CENT (2,5 mg/ml), solution injectable.
BUPIVACAINE B BRAUN 0,50 % (5 mg/ml), solution injectable.
BUPIVACAINE MYLAN 2,5 mg/ml, solution injectable, en flacon.
BUPIVACAINE MYLAN 20 mg/4 ml, solution injectable pour voie intrarachidienne, en ampoule.
BUPIVACAINE MYLAN 5 mg/ml, solution injectable, en flacon.

Ciclosporine

SANDIMMUN 50 mg/ml, solution injectable pour perfusion (IV).

Diazoxide

PROGLICEM 100 mg, gélule.
PROGLICEM 25 mg, gélule.

Dihydralazine

NEPRESSOL 25 mg/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable.

Diltiazem

TILDIEM 100 mg, poudre pour solution injectable (IV).
TILDIEM 25 mg, poudre et solution pour préparation injectable (IV).

Dobutamine

DOBUTAMINE MYLAN 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion.
DOBUTAMINE WINTHROP 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion.
DOBUTAMINE PANPHARMA 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion.
DOBUTAMINE SILCAR 250 mg/20 ml, solution à diluer pour perfusion.

Dopamine

DOPAMINE AGUETTANT 10 mg/ml, solution pour perfusion.
DOPAMINE AGUETTANT 40 mg/ml, solution pour perfusion.
DOPAMINE MYLAN 40 mg/ml, solution pour perfusion.
DOPAMINE MYLAN 5 mg/ml, solution pour perfusion.
DOPAMINE RENAUDIN 5 mg/ml, solution pour perfusion.
DOPAMINE RENAUDIN 10 mg/ml, solution pour perfusion.
DOPAMINE RENAUDIN 40 mg/ml, solution pour perfusion.
DOPAMINE PIERRE FABRE 50 mg/10 ml, solution injectable (IV), en ampoule.
DOPAMINE PIERRE FABRE 200 mg/5 ml, solution injectable pour perfusion.

Ephédrine

EPHEDRINE AGUETTANT 30 mg/ml, solution injectable.
EPHEDRINE AGUETTANT 3 mg/ml, solution injectable, en seringue préremplie.
EPHEDRINE RENAUDIN 30 mg/ml, solution injectable.
EPHEDRINE RENAUDIN 30 mg/10 ml, solution injectable.

Esmolol

BREVIBLOC 100 mg/10 ml, solution injectable en flacon.
BREVIBLOC 10 mg/ml, solution pour perfusion.

Etomidate

ETOMIDATE LIPURO 20 mg/10 ml, émulsion injectable.
HYPNOMIDATE 2 mg/ml solution injectable.

Fentanyl

FENTANYL JANSSEN 500 microgrammes/10 ml, solution injectable en ampoule.
FENTANYL JANSSEN 100 microgrammes/2 ml, solution injectable en ampoule.
FENTANYL MYLAN 100 microgrammes/2 ml, solution injectable en ampoule.
FENTANYL MYLAN 500 microgrammes/10 ml, solution injectable en ampoule.
FENTANYL PANPHARMA 0,1 mg/2 ml, solution injectable (IV et péridurale).
FENTANYL PANPHARMA 0,5 mg/10 ml, solution injectable (IV et péridurale).
FENTANYL RENAUDIN 0,05 mg/ml, solution injectable, en ampoule (IV et péridurale).

Flécaïnone

FLECAINE 10 mg/ml, solution injectable.

Ipratropium

ATROVENT 0,25 mg/1 ml ENFANTS, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
ATROVENT ENFANTS 0,25 mg/2 ml solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
ATROVENT ADULTES 0,50 mg/2 ml solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
ATROVENT 0,50 mg/1 ml ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM AGUETTANT ENFANT 0,25 mg/1 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM AGUETTANT ADULTES 0,5 mg/2 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM ARROW 0,25 mg/ml ENFANTS, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM ARROW ADULTES, 0,5 mg/2 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM MYLAN 0,25 mg/ml ENFANTS, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM MYLAN 0,5 mg/2 ml ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
IPRATROPIUM TEVA 0,25 mg/ml ENFANTS, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.

IPRATROPIUM TEVA 0,5 mg/2 ml ADULTES, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.

Métronidazole

FLAGYL 0,5 %, solution injectable.
FLAGYL 0,5 %, solution injectable pour perfusion, en poche.
METRONIDAZOLE BAXTER 0,5 POUR CENT, solution injectable, en poche.
METRONIDAZOLE BIOSEDRA 500 mg/100 ml, solution injectable pour perfusion, en flacon.
METRONIDAZOLE LAVOISIER 0,5 POUR CENT (500 mg/100 ml), solution injectable pour perfusion.
METRONIDAZOLE MACO PHARMA 0,5 POUR CENT (500 mg/100 ml), solution pour perfusion.
METRONIDAZOLE B BRAUN 0,5 POUR CENT, solution pour perfusion.

Midazolam

HYPNOVEL 1 mg/ml, solution injectable en ampoule.
HYPNOVEL 5 mg/ml, solution injectable.
MIDAZOLAM HAMELN 1 mg/ml, solution injectable.
MIDAZOLAM HAMELN 5 mg/ml, solution injectable.
MIDAZOLAM AGUETTANT 1 mg/ml, solution injectable.
MIDAZOLAM AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable.
MIDAZOLAM MYLAN 1 mg/ml, solution injectable (IM-IV) ou rectale.
MIDAZOLAM MYLAN 5 mg/ml, solution injectable (IM-IV) ou rectale.
MIDAZOLAM PANPHARMA 1 mg/ml, solution injectable.
MIDAZOLAM PANPHARMA 5 mg/ml, solution injectable, en ampoule.
MIDAZOLAM SANDOZ 1 mg/ml, solution injectable.
MIDAZOLAM SANDOZ 5 mg/ml, solution injectable.
MIDAZOLAM WINTHROP 1 mg/ml, solution injectable.
MIDAZOLAM WINTHROP 5 mg/ml, solution injectable.
VERSED 2 mg/2 ml, solution injectable (IV).

Nitroprussiate

NITRIATE, poudre lyophilisée et solution pour préparation injectable (IV).

Pénicilline sodique

PENICILLINE G PANPHARMA 1 000 000 UI, poudre pour usage parentéral.
PENICILLINE G PANPHARMA 5 000 000 UI, poudre pour usage parentéral.

Ropivacaïne

NAROEINE 2 mg/ml, solution injectable, en ampoule.
NAROEINE 2 mg/ml, solution injectable, en poche.
NAROEINE 5 mg/ml, solution injectable.
NAROEINE 7,5 mg/ml, solution injectable, en ampoule.
NAROEINE 10 mg/ml, solution injectable, en ampoule.

Salbutamol

SALBUTAMOL ARROW 2,5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
SALBUTAMOL ARROW 5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
SALBUTAMOL MYLAN 2,5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
SALBUTAMOL MYLAN 5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
VENTOLINE 1,25 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
VENTOLINE 2,5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.
VENTOLINE 5 mg/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose.

Tacrolimus

PROGRAF 5 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion.

Tramadol

CONTRAMAL 100 mg/2 ml, solution injectable.
TOPALGIC 100 mg/2 ml, solution injectable en ampoule.

Triphosadénine

STRIADYNE 20 mg/2 ml, solution injectable en ampoule.

Vécuronium

NORCURON 4 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable.
NORCURON 10 mg, poudre pour solution injectable.

ANNEXE II

MÉDICAMENTS ACCESSIBLES AUX CLINIQUES VÉTÉRIAIRES
ET AUX CENTRES HOSPITALIERS VÉTÉRIAIRES

Remarque : la liste des médicaments comporte le médicament de référence et, le cas échéant, ses génériques autorisés à la date de la publication. Dans l'attente de l'actualisation de l'arrêté, ces dispositions s'appliquent à tout nouveau générique substituable aux médicaments de cette liste figurant au répertoire mentionné à l'article R. 5121-8.

Desflurane

SUPRANE, liquide pour inhalation par vapeur.

Isoflurane

AERRANE, liquide pour inhalation par vapeur.
FORENE, liquide pour inhalation par vapeur.
ISOFLURANE BELAMONT, gaz anesthésique pour inhalation, en flacon.

Protoxyde d'azote

PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AGA MEDICAL, gaz pour inhalation, en bouteille.
PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AIR LIQUIDE SANTE FRANCE, gaz pour inhalation, en bouteille.
PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AIR PRODUCTS MEDICAL, gaz pour inhalation, en bouteille.
PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL SOL FRANCE, gaz pour inhalation, en bouteille.
PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL SAGA MEDICAL, gaz pour inhalation, en bouteille.
PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL SOL FRANCE, gaz pour inhalation, pour évaporateur fixe.
PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AIR LIQUIDE SANTÉ FRANCE, gaz pour inhalation, pour évaporateur fixe.
PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AIR PRODUCTS MEDICAL, gaz pour inhalation, en bouteilles en cadre avec tube plongeur.

Protoxyde d'azote/oxygène

ANTASOL 135, gaz pour inhalation, en bouteille.
ENTONOX 135 bar, gaz pour inhalation, en bouteille.
KALINOX 170 bar, gaz pour inhalation, en bouteille.
OXYNOX 135, gaz pour inhalation, en bouteille.

ANNEXE III

MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX ACCESSIBLES AUX VÉTÉRIAIRES AYANT SOUSCRIT
LA DÉCLARATION PRÉVUE PAR LE II DE L'ARTICLE R. 5141-112-3 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Remarque : la liste des médicaments comporte le médicament de référence et, le cas échéant, ses génériques autorisés à la date de la publication. Dans l'attente de l'actualisation de l'arrêté, ces dispositions s'appliquent à tout nouveau générique substituable aux médicaments de cette liste figurant au répertoire mentionné à l'article R. 5121-8.

Carboplatine

CARBOPLATINE ACTAVIS 10 mg/ml, solution pour perfusion.
CARBOPLATINE AGUETTANT 10 mg/ml, solution pour perfusion.
CARBOPLATINE G GAM 10 mg/ml, solution pour perfusion.
CARBOPLATINE HOSPIRA 10 mg/ml, solution injectable pour perfusion.
CARBOPLATINE INTAS 10 mg/ml, solution pour perfusion.
CARBOPLATINE MYLAN 10 mg/ml, solution pour perfusion.
CARBOPLATINE TEVA 10 mg/ml, solution pour perfusion.
CARBOPLATINE WINTHROP 10 mg/ml, solution pour perfusion.

Cisplatine

CISPLATINE DAKOTA PHARM 1 mg/ml, solution injectable.
CISPLATINE DAKOTA PHARM 10 mg/20 ml, solution injectable pour perfusion, en flacon.
CISPLATINE DAKOTA PHARM 25 mg/50 ml, solution injectable pour perfusion, en flacon.
CISPLATINE DAKOTA PHARM 50 mg/100 ml, solution injectable pour perfusion, en flacon.
CISPLATINE MYLAN 1 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion.
CISPLATINE MYLAN 10 mg/10 ml, solution à diluer pour perfusion.
CISPLATINE MYLAN 25 mg/25 ml, solution à diluer pour perfusion.
CISPLATINE TEVA 1 mg/1 ml, solution pour perfusion.
CISPLATYL 10 mg/10 ml, solution injectable pour perfusion (IV), en flacon.
CISPLATYL 25 mg/25 ml, solution injectable pour perfusion (IV), en flacon.
CISPLATYL 50 mg, solution injectable IV.
CISPLATYL 50 mg/50 ml, solution injectable pour perfusion (IV), en flacon.

Cytarabine

ARACYTINE 1 g, lyophilisat pour usage parentéral (IV).
ARACYTINE 2 g IV, lyophilisat pour usage parentéral.
ARACYTINE 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral.
CYTARABINE EBEWE 1 g/20 ml, solution injectable.
CYTARABINE EBEWE 500 mg/ 10 ml, solution injectable.
DEPOCYTE 50 mg, suspension injectable.

Doxorubicine

ADRIBLASTINE 10 mg, lyophilisat pour usage parentéral (perfusion), en flacon.
ADRIBLASTINE 10 mg/5 ml, solution injectable pour perfusion, en flacon.
ADRIBLASTINE 150 mg, lyophilisat (à dissolution rapide) pour usage parentéral, en flacon.
ADRIBLASTINE 200 mg/100 ml, solution injectable pour perfusion, en flacon.
ADRIBLASTINE 50 mg, lyophilisat pour usage parentéral (perfusion), en flacon.
ADRIBLASTINE 50 mg/25 ml, solution injectable pour perfusion, en flacon.
CAELYX 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE DAKOTA PHARM 10 mg, lyophilisat pour usage parentéral, en flacon.
CHLORHYDRATE DE DOXORUBICINE DAKOTA PHARM 50 mg, lyophilisat pour usage parentéral, en flacon.
DOXORUBICINE ACTAVIS 2 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion.
DOXORUBICINE EBEWE 2 mg/ml, solution pour perfusion.
DOXORUBICINE G GAM 10 mg/5 ml, solution injectable pour perfusion.
DOXORUBICINE G GAM 2 mg/ml, solution injectable pour perfusion.
DOXORUBICINE TEVA 10 mg/5 ml, solution injectable.
DOXORUBICINE TEVA 200 mg/100 ml, solution injectable.
DOXORUBICINE TEVA 50 mg/25 ml, solution injectable.
MYOCET 50 mg, poudre et pré-mélanges pour solution à diluer pour dispersion liposomale pour perfusion.

Fluoro-uracile

FLUORO-URACILE MEDAPHARMA 250 mg/5 ml, solution injectable, en flacon.
FLUORO-URACILE MEDAPHARMA 50 mg/ml, solution injectable, en flacon.
FLUORO-URACILE MEDAPHARMA 500 mg/10 ml, solution injectable, en flacon.

Lomustine

BELUSTINE 40 mg, gélules.

Melphalan

ALKERAN 50 mg/10 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral (IV).

Méthotrexate

LEDERTREXATE 1 000 mg, lyophilisat pour usage parentéral.
LEDERTREXATE 5 000 mg/ 200 ml, solution injectable, en flacon.
METHOTREXATE BELLON 500 mg/20 ml, solution injectable.
METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 ml), solution injectable.
METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 ml), solution injectable.
METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 ml), solution injectable.
METHOTREXATE MYLAN 100 mg/ml, solution injectable.

Mitoxantrone

ELSEP 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
NOVANTRONE 10 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion.
NOVANTRONE 20 mg/10 ml, solution à diluer pour perfusion.
NOVANTRONE 25 mg/12,5 ml, solution à diluer pour perfusion.
MITOXANTRONE EDEWE 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
MITOXANTRONE MYLAN 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
MITOXANTRONE TEVA 10 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion.
MITOXANTRONE TEVA 20 mg/10 ml, solution à diluer pour perfusion.
MITOXANTRONE TEVA 25 mg/12,5 ml, solution à diluer pour perfusion.

Vincristine

ONCOVIN 1 mg, solution injectable.
VINCISTINE PIERRE FABRE MEDICAMENT 1 mg/1 ml, solution injectable IV.
VINCISTINE HOSPIRA 2 mg/2 ml, solution injectable.
VINCISTINE TEVA 0,1 POUR CENT (1 mg/1 ml), solution injectable (IV).
VINCISTINE TEVA 1 mg/ ml), solution injectable.

Annexe 5 : Lecture interprétative des antibiogrammes (LVD 69, fiches interprétatives, Dr J. Vialard).

Tableau 5.1 : Antibiogramme type pour une souche canine de *Staphylococcus* spp.

Pénicilline G	Interprétation valable pour les pénicillines A.
Céfoxitine (oxacilline)	Les souches R sont S au co-amoxiclav et aux céphalosporines. Si R, interprétation valable pour toutes les • -lactamines.
Péfloxacin	Interprétation valable pour toutes les fluoroquinolones récentes.
Erythromycine Lincomycine	Interprétation valable pour la clindamycine.
Tétracycline	Interprétation valable pour toutes les tétracyclines d'intérêt vétérinaire dont la doxycycline.
Streptomycine Kanamycine Gentamicine	Interprétation valable pour la néomycine
Cotrimoxazole	Interprétation valable pour les autres associations sulfamide- triméthoprim.
Ac fusidique	

Tableau 5.2 : Antibiogramme type pour une souche canine de *Streptococcus* spp.

Oxacilline	En cas de sensibilité résultat extrapolable à toutes les • -lactamines.
Erythromycine Lincomycine	Commentaires par le laboratoire
Tétracycline	Interprétation valable pour toutes les tétracyclines d'intérêt vétérinaire.
Streptomycine haut niveau Kanamycine haut niveau Gentamicine haut niveau	Si S, à employer obligatoirement en association avec une • - lactamine.
Cotrimoxazole	Interprétation valable pour les autres associations sulfamide- triméthoprim.

Tableau 5.3 : Antibiogramme type pour une souche canine d'*Escherichia coli*.

Amoxicilline Co-amoxiclav Céfalexine (Céfovécine)	
Ac nalidixique Marbofloxacin Enrofloxacin Difloxacin	Interprétation valable pour la fluméquine.
Tétracycline	Interprétation valable pour toutes les tétracyclines d'intérêt vétérinaire
Streptomycine Gentamicine	
Cotrimoxazole	Interprétation valable pour les autres associations sulfamide-triméthoprim.

BIBLIOGRAPHIE

- 1-ADAMANTOS S., BOAG A., 2007. Thirteen cases of tetanus in dogs, *Veterinary Record*, **161**, 298-303.
- 2-AKSOY D.Y., UNAL S., 2008. New antimicrobial agents for the treatment of Gram-positive bacterial infections, *Clinical Microbiology Infection*, **14**, 411-420.
- 3-ANDERSON B.E., GREENE C.E., JONES D.C., DAWSON J.E., 1992. *Ehrlichia ewingii* sp. Nov., the etiologic agent of canine granulocytic ehrlichiosis, *International Journal of Systematic Bacteriology*, **42**, 299-302.
- 4-ANDREASEN C.B., 2003. Bronchoalveolar lavage, *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, **33**, 69-88.
- 5-ANDRE-FONTAINE G., HERNANDEZ A., 2008. La leptospirose chez le chien, *Le Point Vétérinaire*, **284**, 47-51.
- 6-ANONYME, 2007. Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires 2007, Editions Le Point Vétérinaire, 14ème édition, 1807 pages.
- 7-ANONYME, 2009. Dictionnaire Vidal en ligne, <http://www.evidal.net/index.php>
- 8-ARPAILLANGE C., 1997. Antibiothérapie et pathologie digestive chez les carnivores domestiques, *Le Point Vétérinaire*, numéro spécial, **28**, 31-42.
- 9-AUTHIER S., PAQUETTE D., LABRECQUE O., MESSIER S., 2006. Comparison of susceptibility to antimicrobials of bacteria isolates from companion animals in a veterinary diagnostic laboratory in Canada between 2 time points 10 years apart, *Canadian Veterinary Journal*, **47**, 774-778.
- 10-BAILIFF N.L., WESTROPP J.L., JANG S.S., LING G.V., 2005. *Corynebacterium urealyticum* urinary tract infection in dogs and cats: 7 cases (1996-2003), *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **226**, 1676-1680.
- 11-BALL K.R., RUBIN J.E., CHIRINO-TREJO M., DOWLING P.M., 2008. Antimicrobial resistance and prevalence of canine uropathogens at the Western College of veterinary medicine teaching hospital, 2002-2007, *Canadian Veterinary Journal*, **49**, 985-990.
- 12-BANNHOEHR J., FRANCO A., IURESCIA M., BATTISTI A., FITZGERALD JR, 2009. Molecular diagnostic identification of *Staphylococcus pseudintermedius*, *Journal of Clinical Microbiology*, **47**, 469-471.
- 13-BAPTISTE K.E., WILLIAMS K., WILLIAMS N.J., WATTRET A., CLEGG P.D., DAWSON S., CORKILL J.E., O'NEILL T., HART C.A., 2005. Methicillin-resistant staphylococci in companion animals, *Emerging Infectious Diseases*, **11**, 1942-1944.
- 14-BARGER A., FUHST C., WIEDEMANN B., 2003. Pharmacological indices in antibiotic therapy, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **52**, 893-898.

- 15-BARRASA L.M., LUPIOLA GOMEZ P., GONZALES LAMA Z., TEJEDOR JUNGO T., 2000. Antibacterial susceptibility patterns of *Pseudomonas* strains isolated from chronic canine otitis externa, *Journal of Veterinary Medicine B*, **47**, 191-196.
- 16-BATTERSBY I.A., MURPHY K.F., TASKER S., PAPASOULIOTIS, 2006. Retrospective study of fever in dogs: laboratory testing, diagnoses and influence of prior treatment, *Journal of Small Animal Practice*, **47**, 370-376.
- 17-BAXTER C.G., VOGELNEST L.J., 2008. Multifocal popular deep bacterial pyoderma in Boxer dog caused by *Pseudomonas aeruginosa*, *Australian Veterinary Journal*, **86**, 435-439.
- 18-BEAUFILS J.P., MARTIN-GRANEL J., JUMELLE P., 1995. Diagnostic cytologique des ehrlichioses canines, *Pratique Médicale et Chirurgicale des Animaux de Compagnie*, **30**, 189-195.
- 19-BELANGER M., SORENSON H.L., FRANCE M.K., BOWIE M.V., BARBET A.F., BREITSCHWERDT E.B., ALLEMAN A.R., 2002. Comparison of serological detection methods for diagnosis of *Ehrlichia canis* infections in dogs, *Journal of Clinical Microbiology*, **40**, 3506-3508.
- 20-BENSIGNOR E., GUAGUERE E., 2005. Traitement de l'acné canine par la doxycycline : étude ouverte, extrait du proceeding du congrès AFVAC de Toulouse, 2 pages.
- 21-BERAUD R., HUNEALT L., 2006. L'ostéomyélite post-traumatique, *Le Point vétérinaire*, **264**, 30-35.
- 22-BERAUD R., DEL CASTILLO J., HUNEALT L., 2008. Problématique de l'antibiorésistance, *Le Point Vétérinaire*, **187**, 27-32.
- 23-BERLIOZ P., 1998. Intérêt de l'antibiothérapie lors d'une prolifération bactérienne dans l'intestin grêle du chien (étude *a posteriori* de 306 cas), Thèse vétérinaire ENVN, Faculté de médecine de Nantes, 87 pages.
- 24-BES M., GUERIN-FAUBLEE V., FRENEY J., ETIENNE J., 2002. Isolation of *Staphylococcus schleiferi* subspecies *coagulans* from two cases of canine pyoderma, *The Veterinary Record*, **150**, 487-488.
- 25-BJURSTRÖM L., LINDE-FORSBERG C., 1992. Long term study of aerobic bacteria of the genital tract in stud dogs, *American Journal of Veterinary Research*, **53**, 670-674.
- 26-BLANCO J.L., GUEDEJA-MARRON J., HONTECILLAS R., SUAREZ G., GARCIA M.E., 1996. Microbiological diagnoses of chronic otitis externa in the dog, *Journal of Veterinary Medicine B*, **43**, 475-482.
- 27-BLANCOU J., 1973. Infection du chien par *Dermatophilus congolensis*, *Revue d'Élevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux*, **26**, 289-291.

- 28-BOERLIN P. BURNENS A.P., FREY J., KUHNERT P., NICOLET J., 2001. Molecular epidemiology and genetic linkage of macrolide and aminoglycoside resistance in *Staphylococcus intermedius* of canine origin, *Veterinary Microbiology*, **79**, 155-169.
- 29-BOOTHE D.M., 2006. Principles of Antimicrobial Therapy, *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, **36**, 1003-1017.
- 30-BOUSQUET-MELOU A., CESTER C.C., SERTHELON J.P., GRUET P., TOUTAIN P.L., 1997. Pharmacodynamic study of the potential epileptic effect of combination therapy with marbofloxacin-tolfenamic acid in the Dog, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **20** (suppl. 1), 181-218.
- 31-BRANGER C., BLANCHARD B., FILLONNEAU C., SUARD I., AVIAT F., CHEVALLIER B., ANDRE-FONTAINE G., 2005. Polymerase chain reaction assay specific for pathogenic *Leptospira* based on the gene *hap1* encoding the hemolysis-associated protein-1, *FEMS Letters*, **243**, 437-445.
- 32-BRENNAN B.E., IHRKE P.J., 1983. Grass awn migration in dogs and cats: a retrospective study of 182 cases, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **182**, 1201-1204.
- 33-BRIERE J., 1983. Entérotoxémie du chien ?, *Bulletin de la Société Vétérinaire Pratique de France*, **67**, 65-66.
- 34-BRINSON J.J., MESSICK J.B., 2001. Use of a polymerase chain reaction assay for detection of *Haemobartonella canis* in a dog, *Journal of the American Veterinarian Medical Association*, **218**, 1943-1945.
- 35-BROWN S.A., 1996. Fluoroquinolones in animal health, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **19**, 1-14.
- 36-BROWN S.A. , ARNOLD T.S. , HAMLOW P.J., SPEEDY A.K. , DELEEUW N.L. , HUBBARD V.L. , CALLAHAN J.K., FOLZ S.D., JANOSE R.L., FLOOK T.F., COX T.D., 1995. Plasma and urine disposition and dose proportionality of ceftiofur and metabolites in dogs after subcutaneous administration of ceftiofur sodium, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **18**, 363-369.
- 37-BROWN S.A., NELSON R.W., SCOTT-MONGRIEFF C., 1991. Gentamycin pharmacokinetics in diabetic dogs, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **14**, 90-95.
- 38-BROWN S.A., RIVIERE J.E., 1991. Comparative pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **14**, 1-35.
- 39-BUFF S., CHAFFOTTE C., 2000. Cas Clinique : conduite à tenir, *Le Point Vétérinaire*, **31**, 163-166.

- 40-BUNDTZEN R.W., GERBER A.U., COHN D.L., CRAIG W.A., 1981. Postantibiotic suppression of bacterial growth, *Reviews of Infectious Diseases*, **3**, 28-37.
- 41-BURKHARDT J.E., WALTERSPIEL J.N., SCHAAD U.B., 1997. Quinolone arthropathy in animals versus children, *Clinical Infectious Diseases*, **25**, 1196-1204.
- 42-BURD E.M., JUZYCH L.A., RUDRICK J.T., HABIB F., 2007. Pustular dermatitis caused by *Dermatophilus congolensis*, *Journal of Clinical Microbiology*, **45**, 1655-1658.
- 43-BYGOTT J.M, MALNICK H., SHAH J.J, CHATTAWAY M.A, KARAS J.A., 2008. First clinical case of *Corynebacterium auriscanis* isolated from localized dog bite infection, *Journal of Medical Microbiology*, **57**, 899-900.
- 44-CAMPBELL B.G., ROSIN E., 1998. Effect of food on absorption of cephadroxil and cephalexin in dogs, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **21**, 418-420.
- 45-CAPRILE K.A, 1988. The cephalosporin antimicrobial agents : a comprehensive review, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **11**, 1-32.
- 46-CARATTOLI A., LOVARI S., FRANCO A., CORDATO G., DI MATTEO P., BATTISTI A., 2005. Extended-spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* isolates from dogs and cats in Rome, Italy, from 2001 to 2003, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **49**, 833-835.
- 47-CARBONE M., PENNISI M.G., MASUCCI M., DE SARRO A., GIANNONE M., FERA M.T., 2001. Activity and postantibiotic effect of marbofloxacin, enrofloxacin, difloxacin, and ciprofloxacin against feline *Bordetella bronchiseptica* isolates, *Veterinary Microbiology*, **81**, 79-84.
- 48-CARDIERGUES M.C., JULLIAN R., 2005. Le syndrome de prolifération bactérienne de surface chez le chien, *Pratique Vétérinaire de l'Animal de Compagnie*, **26** (suppl.), 7-8.
- 49-CARLI S., ANFOSSI P., VILLA R., CASTELLANI G., MENGOZZI G., MONTESISSA C., 1999. Absorption kinetics and bioavailability of cephalexin in the dog after oral and intramuscular administration, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **22**, 308-313.
- 50-CARLOTTI D.N., LEROY S., 1995. Actualités en antibiothérapie cutanée systémique chez le chien, *Pratique Médicale et Chirurgicale des Animaux de Compagnie*, **30**, 263-271.
- 51-CARLOTTI D.N, TAILLEU-LEROY S., 1997. L'otite externe chez le chien : étiologie et clinique, revue bibliographique et étude rétrospective portant sur 752 cas, *Pratique Médicale et Chirurgicale des Animaux de Compagnie*, **32**, 243-257.
- 52-CATTIN I., LIEHMANN L., AMMON P., DUPRE G., 2008. Subcutaneous abscess caused by *Clostridium perfringens* and osteomyelitis in a dog, *Journal of Small Animal Practice*, **49**, 200-203.

- 53-CESTER C.C., SCHNEIDER M., TOUTAIN P-L., 1996. Comparative kinetics of two orally administered fluoroquinolones in dog: enrofloxacin versus marbofloxacin, *Revue de Médecine Vétérinaire*, **147**, 703-716.
- 54-CHABADEL C., 2009. *Vade-mecum* thérapeutique des diarrheas du chien, Thèse de doctorat vétérinaire, faculté de médecine de Créteil, 153 pages.
- 55-CHALKER V.J., 2005. Canine mycoplasmas, *Research in Veterinary Science*, **79**, 1-8.
- 56-CHASTAN S., 1997. Anti-infectieux et reproduction chez les carnivores domestiques, *Le Point Vétérinaire*, numéro spécial, **28**, 61-68.
- 57-CHARDON H., CORBIERES L., LE COUSTUMIER A, COLLET L., BELLON O, LAGIER E., GUISO N., 1995. Sensibilité de *Bordetella bronchiseptica* aux antibiotiques, 15^{ème} RICA, Paris (7 decembre).
- 58-CHASTAIN C.B., CARITHERS R.W., HOGLE R.M., ABOU-GABAL R.H., GRAHAM C.L., BRANSTETTER D., 1976. Dermatophilosis in two dogs, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **169**, 1079-1080.
- 59-CHERVIER C., PIN D., BOURDOISEAU G., 2008. *Vade Mecum : Dermatologie des carnivores domestiques*, Medcom, Paris, 287pages.
- 60-CHESTER D.K., 1988. Medical management of otitis externa, *Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice*, **18**, 799-811.
- 61-CHOMEL B.B., 1998. Evaluation du risque infectieux pour les carnivores domestiques en provenance d'Amérique du Nord, *Le Point Vétérinaire*, **29** (193), 39-45.
- 62-CHOMEL B.B., MACDONALD K.A., KASTEN R.W., CHANG C.C., WEY A.C., FOLEY J.E., THOMAS W.P., KITTLESON M.D., 2001. Aortic valve endocarditis in a dog due to *Bartonella clarridgeiae*, *Journal of Clinical Microbiology*, **39**, 3548-3554.
- 63-CIZINAUSKAS S., TIPOLD A., FATZER R., BURNENS A., JAGGY A., 2001. Streptococcal meningoencephalomyelitis in 3 dogs, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **15**, 157-161.
- 64-CLARK C., CUNNIGHAM J., AHMED R., WOODWARD D., FONSECA K., ISAACS S., ELLIS A., ANAND C., ZIEBELL K., MUCKLE A., SOCKETT P., RODGERS F., 2001. Characterization of *Salmonella* associated with pig ear dog treats in Canada, *Journal of Clinical Microbiology*, **39**, 3962-3968.
- 65-CLEMENTS D.N., OWEN M.R., MOSLEY J.R., CARMICHAEL S., TAYLOR D.J., BENNETT D., 2005. Retrospective study of bacterial infective arthritis in 31 dogs, *Journal of Small Animal Practice*, **46**, 171-176.
- 66-CLERCX C., 1997. Antibiotiques et maladies respiratoires des voies basses chez les carnivores domestiques, *Le Point Vétérinaire*, numéro spécial, **28**, 73-79.

67-CLINICAL LABORATORY STANDARDS INSTITUTE, 2008. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals, approved standard M31-A3, third edition, CLSI, Wayne PA, USA, 116 pages.

68-COELHO-BAPTISTA B., COSTA M., DUARTE CORRELA J., POMBA C., 2003. *In vitro* activity of enrofloxacin, marbofloxacin, orbifloxacin and ciprofloxacin against clinical strains of *Staphylococcus intermedius* isolated from dogs in Portugal, Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, **26**, 155-156.

69-COLE L.C., KWOCHKA K.W., KOWALSKI J.J., HILLIER A., 1998. Microbial flora and antimicrobial susceptibility patterns of isolated pathogens from horizontal ear canal and middle ear in dogs with otitis media, Journal of the American Veterinary Medical Association, **212**, 534-538.

70-COLLIGNON P., POWERS J.H., CHILLER T.M., AIDARA-KANE A., AARESTRUP M., 2009. World Health Organization ranking of antimicrobials according to their importance in human medicine: a critical step for developing risk management strategies for the use of antimicrobials in food production animals, Clinical Infectious Diseases, **49**, 132-141.

71-COLLINS M.D, HOYLES L., LAWSON P.A, FALSEN E., ROBSON R.L, FOSTER G., 1999. Phenotypic and phylogenetic characterization of a new *Corynebacterium* species from dogs: description of *Corynebacterium auriscanis* sp. Nov., Journal of Clinical Microbiology, 1999, 3443-3447.

72-COLOMBINI S., MERCHANT S.R., HOSGOOD G, 2000. Microbial flora and antimicrobial susceptibility patterns from dogs with otitis media, Veterinary Dermatology, **11**, 235-239.

73-COMER J.A., VARGAS M.C., POSHNI I., CHILDS J.E., 2001. Serologic evidence of *Rickettsia akari* infection among dogs in a metropolitan city, Journal of the American Veterinary Medical Association, **218**, 1780-1782.

74-COMITE DE L'ANTIBIOGRAMME DE LA SOCIETE FRANCAISE DE MICROBIOLOGIE. Recommandations 2009. <http://sfm.asso.fr/>

75-CORDELETTE R., 2000. Pharmacovigilance des fluoroquinolones de troisième génération chez les animaux de compagnie : étude bibliographique, Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de médecine Lyon 1, 183 pages.

76-COSTA D., POETA P., BRIÑAS L., SAENZ L., RODRIGUES J., TORRES C., 2004. Detection of CTX-M-1 and TEM-52 β -lactamases in *Escherichia coli* strains from healthy pets in Portugal, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, **53**, 418-431.

77-COULET M., VAN BORSSUM WAALKES M., LEEUWENKAMP O.R., COX P., LOHUIS J., 2002a. Pharmacokinetics of ibafloxacin following intravenous and oral administration to healthy beagle dogs, Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, **25**, 89-97.

- 78-COULET M., VAN BORSSUM WAALKES M., COX P., LOHUIS J., 2002b. *In vitro* and *in vivo* pharmacodynamic properties of the fluoroquinolone ibafloxacin, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **25**, 401-411.
- 79-COUQUET C., 2001. Etude *in vitro* de la sensibilité des germes, *Le Point Vétérinaire*, **218**, 10-11.
- 80-COURVALIN P., LECLERCQ R., BINGEN E., 2006. AntibioGramme, 2^{ème} édition, ESKA, Paris, 693 pages.
- 81-CULP W.T.N., ZELDIS T.E., REESE M.S., DROBATZ K.J., 2009. Primary bacterial peritonitis in dogs and cats: 24 cases (1990-2006), *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **234**, 906-913.
- 82-CURTIS C., 1998. Use and abuse of topical dermatological therapy in dogs and cats part 1: Shampoo therapy, *In Practice*, **20**, 244-251.
- 83-DAMBORG P., SORENSEN A.H., GUARDABASSI L., 2008. Monitoring of antimicrobial resistance in healthy dogs: first report of canine ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* clonal complex 17, *Veterinary Microbiology*, **132**, 190-196.
- 84-DAMBORG P., TOP J., HENDRICKS A.P.A., DAWSON S., WILLEMS R.J.L., GUARDABASSI L., 2009. Dogs are a reservoir of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* lineages associated with human infections, *Applied and Environmental Microbiology*, **75**, 2360-2365.
- 85-DAVOUST B., 1993. L'ehrlichiose canine, *Le Point Vétérinaire*, **25**, 43-51.
- 86-DAVOUST B., BONI M., 1998. Borréliose de Lyme chez le chien: enquête séroépidémiologique dans le Sud-Est, *Médecine et Maladies Infectieuses*, **28**, 408-409.
- 87-DAVOUST B., KREUNDJIAN A., ROUS V., MAURIZI L., PARZY D., 2005. Validation of chemoprevention of canine monocytic ehrlichiosis with doxycycline, *Veterinary Microbiology*, **107**, 279-283.
- 88-DE BOER J., 1990. Strategies for management of recurrent pyoderma in dogs, *Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice*, **20**.
- 89-DE BOWES L.J., MOSIER D., LOGAN E., HARVEY C.E., LOWRY S., RICHARDSON D.C., 1996. Association of periodontal disease and histologic lesions in multiple organs from 45 dogs, *Journal of Veterinary Dentistry*, **13** (2), 57-60.
- 90-DELAUCHE A.J., 1997. Utilisation des anti-infectieux dans le traitement des affections du système neuro-musculaire, *Le Point Vétérinaire*, numéro spécial, **28**, 43-51.
- 91-DEMETRIOU J.L., FOALE R.D., LADLOW J., McGROTTY Y., FAULKNER J., KIRBY B.M., 2002. Canine and feline pyothorax: a retrospective study of 50 cases in the UK and Ireland, *Journal of Small Animal Practice*, **43**, 388-394.

- 92-DERNELL W.S., KREEGER J., 1992. Peracute, necrotizing mastitis as a cause of fatal septicemia and endotoxemia in a dog, *Canine Practice*, **17**, 25-29.
- 93-DESNOTTES J.F., DIALLO N., LOUBEYRE C., MOREAU N., 1990. Effect of pefloxacin on microorganism: host cell interaction, *Journal of antimicrobial chemotherapy*, **26**, 17-26.
- 94-DEVRIESE L.A., IEVEN M., GOOSENS H., VANDAMME P., POT B., HOMMEZ J., HAESBROUCK F., 1996. Presence of vancomycin-resistant *Enterococci* in farm and pet animals, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **40**, 2285-2287.
- 95-DEVRIESE L.A., VANCANNEY M., BAELE M., VANEECHOUTTE M., DE GRAEF E., SNAUWAERT C., CLEENWERCK I., DAWYNDT P., SWINGS J., DECOSTERE A., HAESBROUCK F., 2005. *Staphylococcus pseudintermedius* sp. Nov., a coagulase-positive species from animals, *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, **55**, 1569-1563.
- 96-DEWINTER L.M., LOW D.E., PRESCOTT J.F., 1999. Virulence of *Streptococcus canis* from canine streptococcal toxic shock syndrome and necrotizing fasciitis, *Veterinary Microbiology*, **70**, 95-110.
- 97-DEWINTER L.M., PRESCOTT J.F., 1999. Relatedness of *Streptococcus canis* from canine streptococcal toxic shock syndrome and necrotizing fasciitis, *Canadian Journal of Veterinary Research*, **63**, 90-95
- 98-DHALIWAL G.K., WRAY C., NOAKES D.E., 1998. Uterine bacterial flora and uterine lesions in bitches with cystic endometrial hyperplasia (pyometra). *Veterinary Record*, **143**, 659-661.
- 99-DILLON R. 1984. Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of the gastrointestinal tract in small animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **185**, 1169-1171.
- 100-DILLON A.R., BOOSINGER T.R., BLEVINS W.T., 1987. *Campylobacter* enteritis in dogs and cats, *Compendium of Veterinary Continuing Education*, **9**, 1176-1183.
- 101-DOW S.W., CURTIS C.R., JONES R.L., WINGFIELD W.E., 1989. Bacterial culture of blood from critically ill dog and cats: 100 cases (1985-1987), *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **195**, 113-117.
- 102-DUMON C., 2005. Maladies infectieuses néonatales, extrait du proceeding du congrès AFVAC de Toulouse, 2 pages.
- 103-DUQUETTE R.A., NUTTALL T.L., 2004. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in dogs and cats : an emerging problem ?, *Journal of Small Animal Practice*, **45**, 591-597.
- 104-DUVAL J., SOUSSY C.J., 1977. Abrégé d'antibiothérapie, Editions Masson, 159 pages.
- 105-ELLIOTT D.R., WILSON M., BUCKLEY M.F., SPRATT D.A., 2005. Cultivable oral microbiota of domestic dogs, *Journal of Clinical Microbiology*, **43**, 5470-5476.

106-ENGLISH PB, 1983. Antimicrobial chemotherapy in the dog.III. Possible adverse reactions, Journal of Small Animal Practice, **24**, 423-436.

107-EUZEBY J.P. Dictionnaire de bactériologie vétérinaire. <http://www.bacdico.net>

108-FAIRES M.C., TATER K.C., WEESE J.S., 2009. An investigation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in people and pets in the same household with an infected person or infected pet, Journal of the American Veterinary Medical Association, **235**, 540-543.

109-FLANDROIS J.P., 1997. Bactériologie médicale, collection Azay, Presses universitaires de Lyon, 309 pages.

110-FONTBONNE A., LEVY X., FONTAINE E., GILSON C., 2007. Guide de reproduction clinique canine et féline, Medcom, Paris, 272 pages.

111-FOSTER A.P., DE BOER D.J., 1998. The role of *Pseudomonas* in canine ear disease, Compendium of Veterinary Continuing Education, **20**, 909-915.

121-FOX J.G., DROLET R., HIGGINS R., MESSIER S., YAN L., COLEMAN B.E., PASTER B.J., DEWHIRST F.E., 1996. *Helicobacter canis* isolated from a dog liver with multifocal necrotizing hepatitis, Journal of Clinical Microbiology, **34**, 2479-2482.

112-FRANK L.A., KANIA S.A., HNILICA K.A., 2003. Isolation of *Staphylococcus schleiferi* from dogs with pyoderma, Journal of the American Veterinary Medical Association, **22**, 451-454.

113-FRANSSON B., LAGERSTEDT A.S., HELLMÉN E., 1997. Bacteriological findings, blood chemistry profile and plasma endotoxin levels in bitches with pyometra or other uterine diseases, Zentralblatt für Veterinärmedizin A **44**, 417-426.

114-FRAZIER J.L., THOMPSON L., TRETTIEN A., EVANS E.I., 2000. Comparison of fluoroquinolone pharmacokinetic parameters after treatment with marbofloxacin, enrofloxacin, and difloxacin in dogs, Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, **23**, 293-302.

115-FUTAGAWA-SAITO K., BA-THEIM W., FUKUYASU T., 2007. High occurrence of multi-antimicrobial resistance in *Staphylococcus intermedius* isolates from healthy and diseased dogs and domesticated pigeons, Research in Veterinary Science, **83**, 336-339.

116-GANIERE J.P., 2009. Associations d'antibiotiques : intérêts et limites pour prévenir la résistance ou/et augmenter l'efficacité, Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires, **49**, 37-46.

117-GANIERE J.P., MEDAILLE C., 2004. L'antibiorésistance en médecine canine, Pratique Vétérinaire de l'Animal de Compagnie, **7**, 9-10.

- 118-GANIERE J.P., MEDAILLE C., ETORE F., 2004. *In vitro* antimicrobial activity of orbifloxacin against *Staphylococcus intermedius* isolates from canine skin and ear infection, Research in Veterinary Science, **77**, 67-71.
- 119-GANIERE J.P, MEDAILLE C., LIMET A., RUVOEN N., ANDRE-FONTAINE G., 2001. Antimicrobial activity of enrofloxacin against *Staphylococcus intermedius* strains isolated from canine pyoderma, Veterinary Dermatology, **12**, 171-175.
- 120-GANIERE J.P, MEDAILLE C., MANGION C., 2005. Antimicrobial drug susceptibility of *Staphylococcus intermedius* clinical isolates, from canine pyoderma, Journal of Veterinary Medicine B, **52**, 25-31.
- 121-GARRAFFO R., 1999. Pharmacocinétique des antibiotiques dans le LCR chez l'homme, Pyrexie, **3**, 139-145.
- 122-GATORIA I.S., SAINI N.S., RAI T.S., DWIVEDI P.N., 2006. Comparison of three techniques for the diagnosis of urinary tract infections in dogs with urolithiasis, Journal of Small Animal Practice, **47**, 727-732.
- 123-GAY G., BURBIDGE H.M., BENNETT P., FENWICK S.G., DUPONT C., MURRAY A., ALLEY M.R., 2000. Pulmonary *Mycobacterium bovis* infection in a dog, New Zealand Veterinary Journal, **48**, 78-81.
- 124-GERMAN A.J., DAY M.J., RUAUX C.G., STEINER J.M., WILLIAMS D.A., HALL E.J., 2003. Comparison of direct and indirect tests for small intestinal bacterial overgrowth and antibiotic-responsive diarrhea in dogs, Journal of Veterinary Internal Medicine, **17**, 33-43.
- 125-GIGUERE S., PRESCOTT J.F., BAGGOT J.D., WALKER R.D., DOWLING P.M., 2006. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, Blackwell Publishing, 4ème édition, Iowa, 626 pages.
- 126-GINEL PJ, LUCENA R., RODRIGUEZ JC, ORTEGA J., 2002. A semiquantitative cytological evaluation of normal and pathological samples from the external ear canal of dogs and cats, Veterinary Dermatology, **13**, 151-156.
- 127-GIRARD C., HIGGINS R., 1999. *Staphylococcus intermedius* cellulitis and toxic shock syndrome in a dog, Canadian Veterinary Journal , **40**, 501-502.
- 128-GODDE M., 2008, Les fièvres d'origine à déterminer chez le chien: étude bibliographique et rétrospective des cas à l'ENVL entre 2004 et 2007, thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de médecine Lyon1, 193 pages.
- 129-GOHIER N., 2005. Antibiosensibilité de souches bactériennes isolées de cas d'infection urinaire chez le chien, thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine de Nantes, 84 pages.
- 130-GOLYNSKI M., SZCZEPANIK M., POMORSKA D., WILKOLEK P., 2006. Cutaneous nocardiosis in a dog- clinical case presentation, Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy **50**, 47-50.

- 131-GÖRZ M., ROHDE J., AMTSBERG G., 1999. Vorkommen und Resistenzsituation bakterieller Infektionserreger beim Hund/ Teil II, Kleintierpraxis, **44**, 77-90.
- 132-GRAHAM-MIZE C.A., ROSSER E.J., 2004. Comparison of microbial isolates and susceptibility patterns from external ear canal of dogs with otitis externa, Journal of the American Animal Hospital Association, **40**, 102-108.
- 133-GREENE C.E., 2006. Infectious diseases of the dog and cat, Elsevier Saunders Edition, 3rd Edition, St Louis Missouri, 1,387 pages.
- 134-GREENFIELD C.L., WALSHAW R., 1987. Open peritoneal drainage for treatment of contaminated peritoneal cavity and septic peritonitis in dogs and cats: 24 cases (1980-1986), Journal of the American Veterinary Medical Association, **191**, 100-105.
- 135-GRIMBERG A., BOST F., IMBERT S., 1991. Intérêt de la clindamycine dans l'antibiothérapie de la sphère bucco-dentaire, Recueil de Médecine Vétérinaire Spécial Dentisterie, **167**, 1037-1040.
- 136-GROBBEL M., LUBKE-BECKER A., WIELER L.H., FROYMAN R., FRIEDERICH S., FILIOS S., 2007. Comparative quantification of the *in vitro* activity of veterinary fluoroquinolones, Veterinary Microbiology, **124**, 73-81.
- 137-GUAGUERE E., MULLER A., DEGORGÉ-RUBIALES F., 2006. Dermatose évoquant un syndrome du choc toxique staphylococcique chez un Golden Retriever, Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, **159**, 131-135.
- 138-GUARDABASSI L., JENSEN L.B., KRUSE H., 2008. Guide to antimicrobial use in animals, Blackwell Publishing, Oxford, 223 pages.
- 139-GUARDABASSI L., LOEBER M.E., JACOBSON A., 2004b. Transmission of multiple antimicrobial-resistant *Staphylococcus intermedius* between dogs affected by deep pyoderma and their owners, Veterinary Microbiology **98**, 23-27.
- 140-GUARDABASSI L., SCHWARZ S., LLOYD D.H., 2004a. Pet animal as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, **54**, 321-332.
- 141-GUERIN-FAUBLEE V., 2004. Les examens bactériologiques chez le chien et le chat, Le Nouveau Praticien Vétérinaire, hors série diagnostic et examens complémentaires, **451**, 99-103.
- 142-GUERIN-FAUBLEE V., 2009. La résistance des bactéries aux antibiotiques : mécanismes et évolutions récentes, Bulletin des Groupements Techniques Vétérinaires, **49**, 25-31.
- 143-GUERIN-FAUBLEE V., THOLLOT I., FOURNEL C., GANIERE J.P., 1995. Isolement d'une bactérie du groupe EF-4 chez un chat dans un caudépanchement pleural septique, Revue de Médecine Vétérinaire, **146**, 821-828.

- 144-GUTIERREZ O.L., OCAMPO C.L., AGUILERA J.R., LUNA J., SUMANO L.H., 2008. Pharmacokinetics of disodium-fosfomycin in mongrel dogs, *Research in Veterinary Science* **85**, 156-161.
- 145-HAGMAN R., GREKO C., 2005. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from bitches with pyometra and from urine samples from other dogs, *Veterinary Record*, **157**, 193-197.
- 146-HAIST V., SEEHUSEN F., MOSER I., HOTZE H., DESCHL U., BAUMGÄRTNER W., WOHLSEIN P., 2008. *Mycobacterium avium* subsp. *hominis* infection in 2 pet dogs, Germany, *Emerging Infectious Disease*, **14**, 988-989.
- 147-HALOS L., 2005. La borrélie de Lyme chez le chien et chez le chat, *Le Point Vétérinaire*, **253**, 48-53.
- 148-HANSELMAN B.A., KRUTH S., WEESE J.S., 2008. Methicillin-resistant staphylococcal colonization in dogs entering a veterinary teaching hospital, *Veterinary Microbiology*, **126**, 277-281.
- 149-HARARI J., BESSER T.E., GUSTAFSON S.B., MEINKOTH K., 1993. Bacterial isolates from blood cultures of dogs undergoing dentistry, *Veterinary Surgery*, **22**, 27-30.
- 150-HARDIE E.M., BARSANTI J.A., 1982. Treatment of canine actinomycosis, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **180**, 537-541.
- 151-HARVEY R.G., HUNTER P., 1999. The properties and use of penicillins in the veterinary field, with special reference to skin infections in dogs and cats, *Veterinary Dermatology*, **10**, 177-186.
- 152-HAZART G., 2008. La leptospirose : étude bibliographique et rétrospective de 37 cas de leptospirose canine, thèse de doctorat vétérinaire, faculté de médecine Lyon1, 139 pages.
- 153-HEINEN E., 2002. Comparative serum pharmacokinetics of the fluoroquinolones enrofloxacin, difloxacin, marbofloxacin, and orbifloxacin in dogs after single oral administration, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **25**, 1-5.
- 154-HENDRICKS A., SCHUBERTH H.J., SCHUELER K., LLOYD D.H., 2002. Frequency of superantigen-producing *Staphylococcus intermedius* isolated from canine pyoderma and proliferation-inducing potential of superantigen in dogs, *Research in Veterinary Science*, **73**, 273-277.
- 155-HENNET P., 1991. Utilisation de la spiramycine et du métronidazole lors de maladie parodontale chez le chien, *Recueil de Médecine Vétérinaire Spécial Dentisterie*, **167**, 1029-1036.
- 156-HERIPRET D., BENSIGNOR E., 2005, Comment traiter une pyodermite localisée, *Pratique Vétérinaire des Animaux de Compagnie*, **17**, 5-7.
- 157-HERMOSO DE MENDOZA J., ARENAS A., REY J., ALONSO J.M., GIL M.C., NARANJO G., HERMOSO DE MENDOZA M., 1994. *In vitro* studies of *Dermatophilus*

congolensis antimicrobial susceptibility by determining minimal inhibitory and bactericidal concentrations, British Veterinary Journal, **150**, 189-196.

158-HERRERO A., FERNANDEZ-GARAYZABAL J.F., MORENO M.A., DOMINGUEZ L., 2004. Dogs should be included in surveillance programs for vancomycin-resistant *Enterococci*, Journal of Clinical Microbiology, **42**, 1384-1385.

159-HERSHBERGER E., DONABEDIAN S., KONSTANTINOU K., ZERVOS M.J., 2004. Quinupristin-dalfopristin resistance in Gram-positive bacteria: mechanism of resistance and epidemiology, Clinical Infectious Diseases, **38**, 92-.

160-HETTLICH B.F., BOOTHE H.W., SIMPSON R.B., DUBOSE K.A., BOOTHE D.M., CARPENTER M., 2005. Effect of tympanic cavity evacuation and flushing on microbial isolates during total ear canal ablation with lateral bulla osteotomy in dogs, Journal of the American Veterinary Medical Association, **227**, 748-755.

161-HILLIER A., ALCORN JR., COLE L.K., KOWALSKI J., 2006. Pyoderma caused by *Pseudomonas aeruginosa* infection in dogs: 20 cases, Veterinary Dermatology, **17**, 432-439.

162-HOLM B.R., PETERSSON U., MÖRNER A., BERGSTRÖM K., FRANKLIN A., GREKO C., 2002. Antimicrobial resistance in staphylococci from canine pyoderma: a prospective study of first-time and recurrent cases in Sweden, The Veterinary Record, **151**, 600-605.

163-HUGNET C., 2009. Génériques : notions scientifiques, Vetomecum, **309**, 4-7.

164-HUGHES M.S., JAMES G., BALL N., SCALLY M., MALIK R., WIGNEY D.I., MARTIN P., CHEN S., MITCHELL D., LOVE D.N., 2000. Identification by 16s rRNA gene analyses of a potential novel mycobacterial species as an etiological agent of canine leproid granuloma syndrome, Journal of Clinical Microbiology, **38**, 953-959.

165-IGIMI S., TAKAHASHI E., MITSUOKA T., 1990. *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans* subsp. nov, isolated from the external auditory meatus of dogs with external ear otitis, International Journal of Systematic Bacteriology, **40**, 409-411.

166-IHRKE P.J., PAPICH M.G., DEMANUELLE C., 1999. The use of fluoroquinolones in veterinary dermatology, Veterinary Dermatology, **10**, 193-204.

167-INTORRE I., VANNI M., DI BELLO D., PRETTI C., MEUCCI V., TOGNETTI R., SOLDANI G., CARDINI G., JOUSSON O., 2007. Antimicrobial susceptibility and mechanism of resistance to fluoroquinolones in *Staphylococcus intermedius* and *Staphylococcus schleiferi*, Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, **30**, 464-469.

168-JEHL F., CHOMARAT M., WEBER M., GERARD A., 2003. De l'antibiogramme à la prescription, 2ème édition, bioMérieux, Marcy l'Etoile, 136 pages.

169-JERGENS A.E., 1994. Rational use of antimicrobials for gastrointestinal disease in small animals, Journal of the American Animal Hospital Association, **30**, 123-131.

170-JIN Y., LIN D., 2005. Fungal urinary tract infections in the dog and cat : a retrospective study (2001-2004), *Journal of the American Animal Hospital Association*, **41**, 373-381.

171-JOHNSON J.R., KUSKOWSKI M.A., OWENS K., CLABOTS C., SINGER R.S., 2009. Virulence genotypes and phylogenetic background of fluoroquinolone-resistant and susceptible *Escherichia coli* urine isolates from dogs with urinary tracts, *Veterinary Microbiology*, **136**, 108-114.

172-JONES R.L., 1987. Special considerations for appropriate antimicrobial therapy in neonates, *Veterinary clinics of North America Small animal practice*, **17**, 577-602.

173-JONES R.D., KANIA S.A., ROHRBACH B.W., FRANK L.A., BEMIS A., 2007. Prevalence of oxacillin- and multidrug- resistant staphylococci in clinical samples from dogs: 1772 samples (2001-2005), *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **230**, 221-227.

174-JONGH O., CHABANNE L., 1995. Cytologie genitor-urinaire, *Le Point Vétérinaire*, **26**, 1139-1147.

175-JONGH O., MEDAILLE C., ALBOUY M., 2007. Les inflammations bactériennes des surfaces conjonctivo-cornéennes chez le chien : à propos de 58 cas cliniques, *Pratique Médicale et Chirurgicale des Animaux de Compagnie*, **42**, 137-144.

176-JOUSSON O., DI BELLO D., VANNI M., CARDINI G., SOLDANI G., PRETTI C., INTORRE L., 2007. Genotypic versus phenotypic identification of staphylococcal species of canine origin with special reference to *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans*, *Veterinary Microbiology*, **123**, 238-244.

177-JUES M.V., 2006. Les antibactériens en médecine vétérinaire des carnivores domestiques : utilisation par les cliniciens du stock de la pharmacie centrale de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort, Thèse ENVA, Faculté De Médecine de Créteil, 159 pages.

178-KECK G., 1981. Chloramphénicol : antibiotique à risque ?, *Revue de Médecine Vétérinaire*, **157**, 507-513.

179-KELLY P., ROLAIN J.M., MAGGI R., SONTAKKE S., KEENE B., HUNTER S., LEPIDI H., BREITSCHWERDT K.T., BREITSCHWERDT E.B., RAOULT D., 2006. *Bartonella quintana* endocarditis in dogs, *Emerging Infectious Diseases*, **12**, 1869-1872.

180-KENNY M.J., SHAW S.E., BEUGNET F., TASKER S., 2004. Demonstration of two distinct hemotropic mycoplasmas in French dogs, *Journal of Clinical Microbiology*, **42**, 5397-5399.

181-KIM T.J., NA Y.R., LEE J.I., 2005. Investigations into the basis of chloramphenicol and tetracycline resistance in *Staphylococcus intermedius* isolates from cases of pyoderma in dogs, *Journal of Veterinary Medicine B*, **52**, 119-124.

182-KING L.G., 1994. Post-operative complications and prognosis indicators in dogs and cats with septic peritonitis: 23 cases (1989-1992), *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **204**, 407-414.

183-KIRSPENSTEIJN J., FINGLAND R.B., 1992. Cutaneous actinomycosis and nocardiosis in dogs: 48 cases (1980-1990), *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **201**, 917-920.

184-KNIFTON A., 1987. The responsible use of chloramphenicol in small animal practice, *Journal of Small Animal Practice*, **28**, 537-542.

185-KOCABIYIK A.L., CETIN C., DEDICOVA D., 2006. Detection of *Salmonella* spp. in stray dogs in Bursa province, Turkey: first isolation of *Salmonella corvallis* from dogs, *Journal of Veterinary Medicine B*, **53**, 194-196.

186-KOWALSKI J.J., 1988. The microbial environment of the ear canal in health and disease, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **18**, 743-754.

187-KRAJE A.C., 2001. Canine haemobartonellosis and babesiosis, *Compendium of Veterinary Continuing Education*, **23**, 310-311.

188-KÜNG K., HAUSER B.R., WANNER M., 1995. Effect of the interval between feeding and drug administration on oral ampicillin absorption in dogs, *Journal of Small Animal Practice*, **36**, 65-68.

189-KUNKLE G.A., SUNDLOF S., KEISLING K., 1995. Adverse side effects of oral antibacterial therapy in dogs and cats: an epidemiologic study of pet owner's observations, *Journal of the American Animal Hospital Association*, **31**, 46-55.

190-LÖABEE-LUND T.M., HEIENE R., FRIIS N.F., AHRENS P., SORUM H., 2003. *Mycoplasma canis* and urogenital disease in dogs in Norway, *Veterinary Record*, **153**, 231-235.

191-LÄIKKÖ T., BÄVERUD V., DANIELSSON-THAM M.L., FRIDEN S., HANSSON A.G., THAM W., 2004. Canine tonsillitis associated with *Listeria monocytogenes*, *Veterinary Record*, **154**, 732.

192-LANGSTON C., 2005. Postexposure management and treatment of anthrax in dogs-executive councils of the American Academy of Veterinary Pharmacology and Therapeutics and the American College of Veterinary Clinical Pharmacology, *Journal of the American Animal Hospital Association*, **7**, E272-E273.

193-LARTIGUE M.L., POIREL L., FORTINEAU N., NORDMANN P., 2005. Chromosome-borne class A BOR-1 β -lactamase of *Bordetella bronchiseptica* and *Bordetella parapertussis*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **49**, 2565-2567.

194-LATOURE S., 1996. Mortalité et morbidité du chiot, *Recueil de Médecine Vétérinaire*, **172**, 571-576.

195-LECOINDRE P., CHEVALLIER M., PEYROL S., BOUDE M., FERRERO R.L., LABIGNE A., 1997. Pathogenic role of gastric *Helicobacter* sp. in domestic carnivores, *Veterinary Research*, **28**, 207-215.

- 196-LEENER E.D., DECOSTERE A., DE GRAEF E.M., MOYAERT H., HAASEBROUCK F., 2005. Presence and mechanism of antimicrobial resistance among enterococci from cats and dogs, *Microbiological Drug Resistance*, **11**, 395-403.
- 197-LEFEBVRE H.P., SCHNEIDER M., DUPOUY V., LAROUTE V., COSTES G., DELESALLE L., TOUTAIN P.L., 1998. Effect of experimental renal impairment on disposition of marbofloxacin and its metabolites in the dog, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **21**, 453-461.
- 198-LEGRAND F., 1998. Utilisation des antibiotiques dans le traitement de la maladie parodontale chez le chien, thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine Lyon 1, 91 pages.
- 199-LEONARD F.C., ABBOTT Y., ROSSNEY A., QUINN P.J., O'MAHONY R., MARKEY B.K., 2006. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from a veterinary surgeon and five dogs in one practice, *Veterinary Record*, **158**, 155-159.
- 200-LEONARD F.C., MARKEY B.K., 2008. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: a review, *The Veterinary Journal*, **175**, 27-36.
- 201-LESTER C.H., FRIMODT-MOLLER N., SORENSEN T.L., MONNET D.L., HAMMERUM A.M., 2006. *In vivo* transfer of the *vanA* resistance gene from an *Enterococcus faecium* of animal origin to an *E. faecium* isolate of human origin in the intestines of human volunteers, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **50**, 596-599.
- 202-LEWIS K., 2001. Riddle of biofilm resistance, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **45**, 999-1007.
- 203-LILENBAUM W., VERAS M., BLUM E., SOUZA G.N., 2000. Antimicrobial susceptibility of staphylococci isolated from otitis externa in dogs, *Applied Microbiology*, **31**, 42-45.
- 204-LING G.V., NORRIS C.R., FRANTI C.E., EISELE P.H., JOHNSON D.L., RUBY A.L., JANG S.S., 2001. Interrelations of organism prevalence, specimen collection method, and host age, sex, and breed among 8354 canine urinary tract infections (1969-1995), *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **15**, 341-347.
- 205-LING G., RUBY A.L., 1978. Aerobic bacterial flora of prepuce, urethra, and vagina of normal adult dogs, *American Journal of Veterinary Research*, **39**, 694-699.
- 206-LIVERMORE D.M., WINSTANLEY T.G., SHANNON K.P., 2001. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **48**, suppl.51, 87-102.
- 207-LLOYD D.H., BOAG A.K., LOEFFER A., 2007. Dealing with MRSA in companion animal practice, *European Journal of Companion Animal Practice*, **17**, 85-93.
- 208-LOBETTI R.G., COLLETT M.G., LEISEWITZ A., 1993. Acute fibrinopurulent pneumonia and haemoptysis associated with *Nocardia asteroides* in three dogs, *Veterinary Record*, **133**, 480.

- 209-LOBETTI R.G., JOUBERT K.E., PICARD J., CARSTENS J., PRETORIUS E., 2002. Bacterial colonization of intravenous catheters in young dogs suspected to have parvoviral enteritis, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **220**, 1321-1324.
- 210-LOEFFLER A., BAINES S.J., TOLEMAN M.S., FELMINGHAM D., MILSOM S.K., EDWARDS E.A., LLOYD D.H., 2008. *In vitro* activity of fusidic acid and mupirocin against coagulase-positive staphylococci from pets, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **62**, 1301-1304.
- 211-LUCERO N.E., ESCOBAR G.I., AYALA S.M., JACOB N., 2005. Diagnosis of human brucellosis caused by *Brucella canis*, *Journal of Medical Microbiology*, **54**, 457-461.
- 212-LULICH J.P., OSBORNE C.A., 2004. Urine culture as a test for cure: why, when and how?, *Veterinary Clinics of North America - Small Animals*, **34**, 1027-1041.
- 213-LYSKOVA P., VYDRZALOVA M., MAZUROVA J., 2007. Identification and antimicrobial susceptibility of bacteria and yeasts isolated from healthy dogs and dogs with otitis externa, *Journal of Veterinary Medicine A*, **54**, 559-563.
- 214-MA J., ZENG Z., CHEN Z., XU X., WANG X., DENG Y., LÜ D., HUANG L., ZHANG Y., LIU J., WANG M., 2009. High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants *qnr*, *aac(6)*-Ib-cr, and *qepA* among ceftiofur-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from companion and food producing animals, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **53**, 519-524.
- 215-MacALEES T.J., 2007. A prospective study of infection of intravenous catheters, *Australian Veterinary Practitioner*, **37**, 134-136.
- 216-MacDONALD K.A., CHOMEL B.B., KITTLESOM M.D., KATSEN R.W., THOMAS W.P., PESAVENTO P., 2004. A prospective study of canine infective endocarditis in Northern California (1999-2001): emergence of *Bartonella* as a prevalent etiologic agent, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **18**, 56-64.
- 217-MacKAY L., SCHUMAN ROSE C.D., MATOUSEK J.L., SCHMEITZEL L.S., GIBSON N.M., GASKIN J.M., 2007. Antimicrobial testing of selected fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from canine otitis, *Journal of the American Animal Hospital Association*, **43**, 307-312.
- 218-MacKINNON P.S., DAVIS S.L., 2004. Pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infectious diseases, *European Journal of Clinical Microbiology Infectious Disease*, **23**, 271-288.
- 219-MacQUISTON J.H., MacCALL C.L., NICHOLSON W.L., 2003. Ehrlichiosis and related infections, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **223**, 1750-1755.
- 220-MAINIL J., 1983. Les avortements d'origine bactérienne dans l'espèce canine, *Annales de Médecine Vétérinaire*, **127**, 321-338.

- 221-MAINIL J., BEZ S., JACQUEMIN E., KAECKENBEECK A., 1998. Les souches pathogènes d'*Escherichia coli* chez les chiens et les chats : détection des souches entérotoxigènes (ETEC), entéropathogènes (EPEC), vérotoxigènes (VTEC), entérohémorragiques (EHEC) et nécrotoxigènes (NTEC), Annales de Médecine Vétérinaire, **142**, 39-46.
- 222-MALIK R., LOVE D.N., WIGNEY D.I., MARTIN P., 1998. Mycobacterial nodular granulomas affecting the subcutis and skin of dogs (canine leproid granuloma syndrome), Australian Veterinary Journal, **76**, 403-407.
- 223-MALIK R., SHAW S.E., GRIFFIN C., STANLEY B., BURROWS A.K., BRYDEN S.L., TITMARSH J., STUTSEL M.J., CARTER S.A., WARNER A., MARTIN P., WIGNEY D.I., GILPIN C., 2004. Infections of the subcutis and skin of dogs caused by rapidly growing mycobacteria, Journal of Small Animal Practice, **45**, 485-494.
- 224-MANIAN F.A., 2003. Asymptomatic nasal carriage of mupirocine-resistant, méthicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a pet dog associated with MRSA infection in household contacts, Clinical Infectious Diseases, **36**, 26-28.
- 225-MANSON J.M., KEIS S., SMITH J.M.B., COOK G.M., 2003. Characterization of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* (VREF) in New Zealand, Journal of Clinical Microbiology, **41**, 3331-3333.
- 226-MARCHEVSKY A.M., READ R.A., 1999. Bacterial septic arthritis in 19 dogs, Australian Veterinary Journal, **77**, 233-235.
- 227-MARIEN M., DECOSTERE A., WERBROUCK H., VAN COILLIE E., PAEPE D., MOYAERT H., PASMANS F., DAMINET S., HAESBROUCK F., 2007. Isolation of *Listeria monocytogenes* from the gallbladder of a dog with liver insufficiency, Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, **76**, 352-354.
- 228-MARINO, D.J., JAGGY, A., 1993. Nocardiosis: A literature review with selected case reports in two dogs, Journal of Veterinary Internal Medicine, **7**, 4-11.
- 229-MARSH-NG M.L., BURNEY D.P., GARCIA J., 2007. Surveillance of infections associated with intravenous catheters in dogs and cats in an intensive care unit, Journal of the American Animal Hospital Association, **43**, 13-20.
- 230-MARTINEZ M.N., 1998a. Use of pharmacokinetics in veterinary medicine : Article II : Volume, clearance, and half life, Journal of the American Veterinary Medical Association, **213**, 1122-1123.
- 231-MARTINEZ M.N., 1998b. Use of pharmacokinetics in veterinary medicine : Article III : Physicochemical properties of pharmaceuticals, Journal of the American Veterinary Medical Association, **213**, 1274-1277.
- 232-MARTINEZ M., McDERMOTT P., WALKER R., 2006. Pharmacology of the fluoroquinolones: a perspective for the use in domestic animals, The Veterinary Journal, **172**, 10-28.

- 233-MASON I., 1993. Selection and use of antibacterial agents in canine pyoderma, In Practice, 129-134.
- 234-MASON I.S, KIETZMANN M., 1999. Cephalosporins- pharmacological basis of clinical use in veterinary dermatology, Veterinary Dermatology, **10**, 187-192.
- 235-MAUREY-GUENEC C., 2008. Les infections urinaires à Gram négatif, Pratique Vétérinaire des Animaux de Compagnie, **49**, 12-15.
- 236-MAY E.R. , 2006. Bacterial skin diseases: current thoughts on pathogenesis and management, Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice, **36**, 185-202.
- 237-MAY E.R., HNILICA K.A., FRANK L.A., JONES R.D., BEMIS D.A., 2005. Isolation of *Staphylococcus schleiferi* from healthy dogs and dogs with otitis, pyoderma, or both, Journal of the American Veterinary Medical Association, **227**, 928-931.
- 238-MEALEY K.L., 2001. Penicillins and β -lactamase inhibitor combinations, Journal of the American Veterinary Medical Association, **218**, 1893-1896.
- 239-MEDAILLE C., 2002. *Vade-Mecum* des analyses vétérinaires, Medcom, Paris, 156 pages.
- 240-MEUNIER D., ACAR J.F., MARTEL J.L., KROEMER S., VALLE M., 2004. A seven-year survey of susceptibility to marbofloxacin of pathogenic strains isolated from pets, International Journal of Antimicrobial Agents, **24**, 592-598.
- 241-MILHAUD G., KOLF-CLAUW M., 1994. Faut-il bannir le chloramphénicol chez les animaux de compagnie ?, La Semaine Vétérinaire, **749**, 9.
- 242-MILLER C.W., PRESCOTT J.F., MATHEWS K.A., BETSCHEL S.D., YAGER J.A., GURU V., DEWINTER L., LOW D.E., 1996. Streptococcal toxic shock syndrome in dogs, Journal of the American Veterinary Medical Association, **209**, 1421-1426.
- 243-MORENO A., BELLO H., GUGGIANA D., DOMINGUEZ M., GONZALEZ G., 2008. Extended-spectrum β -lactamases belonging to CTX-M group produced by *Escherichia coli* strains isolated from companion animals treated with enrofloxacin, Veterinary Microbiology, **129**, 203-208.
- 244-MORRIS D.O., 2004. Medical therapy of otitis externa and otitis media, Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice, **3**, 541-555.
- 245-MORRIS D.O., ROOK K.A., SHOFR F.S., RANKIN C., 2006. Screening of *Staphylococcus intermedius*, and *Staphylococcus schleiferi* isolates obtained from small companion animals for antimicrobial resistance: a retrospective review of 749 isolates (2003-04), Veterinary Dermatology, **17**, 332-337.
- 246-MOUTON J.W., 2002. Breakpoints: current practice and future perspectives, International Journal of Antimicrobial Agents, **19**, 323-331.

- 247-MÜNNICH A., LÜBKE-BECKER A., 2003. *Escherichia coli* infections in newborn puppies- clinical and epidemiological investigations, *Theriogenology*, **62**, 562-575.
- 248-MUSSET-RAUX S., 2002. Toxicité articulaire des quinolones : Etude bibliographique et enquête de pharmacovigilance chez les carnivores domestiques, thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine de Nantes.
- 249-MYLONAKIS M.E., KOUTINAS A.F., BILLINIS C., LEONTIDES L.S., KONTOS V., PAPADOPOULOS O., RALLIS T., FYTIANOU A., 2003. Evaluation of cytology in the diagnosis of acute canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): a comparison between five methods, *Veterinary Microbiology*, **91**, 197-204.
- 250-NATION P.N., 1984. *Salmonella dublin* septicemia in two puppies, *Canadian Veterinary Journal*, **25**, 324-326.
- 251-NEIGER R., SIMPSON K.W., 2000. *Helicobacter* infection in dogs and cats: facts and fiction, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **14**, 125-133.
- 252-NEU H.C., CHIN N.X., 1987. *In vitro* activity of two new quinolone antimicrobial agents, S-25930 [ibafloxacin] and S-25932 compared with that of other agents, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **19**, 175-185.
- 253-NIVELLE A., LOUVARD I., 1992. A propos d'un cas atypique de botulisme, *Le Point Vétérinaire*, **24** (143), 73-77.
- 254-NOGUSHI K., TSUKUMI K., URANO T., 2003. Qualitative and quantitative differences in normal vaginal flora of conventionally reared mice, rats, hamsters, rabbits and dogs, *Laboratory Animal Science*, **53**, 404-412.
- 255-NORSTRÖM M., SUNDE M., THARALDSEN H., MORCK T., BERGSJO B., KRUSE H., 2009. Antimicrobial resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* in the Norwegian dog population, *Veterinary Microbiology*, **15**, 55-59.
- 256-OLIVEIRA L.C., LEITE C.A.L., BRILHANTE R.S.N., CARVALHO C.B.M., 2008. Comparative study of the microbial profile from bilateral canine otitis externa, *Canadian Veterinary Journal*, **49**, 785-788.
- 257-OHAD D.G., 2009. Molecular detection of *Bartonella henselae* and *Bartonella koehlerae* from aortic valves of boxer dogs with infective endocarditis, *Veterinary Microbiology*, online 8 août 2009.
- 258-OJO M.O., 1972. Bacteriophage types and antibiotic sensitivity of *Staphylococcus aureus* isolated from swabs of the noses and skins of dogs, *Veterinary Record*, **91**, 152-153.
- 259-ORLOSKI K.A., EIDSON M., 1995. *Yersinia pestis* infection in three dogs, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **207**, 316-318.
- 260-PAPINI R., EBANI V.V., CERRI D., GUIDI G., 2006. Survey on bacterial isolates from dogs with urinary tract infections and their *in vitro* sensitivity, *Revue de Médecine Vétérinaire*, **157**, 35-41.

- 261-PAPPALARDO B.L., BROWN T., GOOKIN J.L., MORRILL C.L., BREITSCHWERDT E.B., 2000. Granulomatous disease associated with *Bartonella* infection in 2 dogs, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **14**, 37-42.
- 262-PARK B.K., LIM J.H., KIM M.S., HWANG Y.H., YUN H.I., 2008. Pharmacokinetics of florfenicol and its metabolite, florfenicol amine, in dogs, *Research in Veterinary Science*, **84**, 85-89.
- 263-PAROLA P., DAVOUST B., RAOULT D., 2005. Tick- and flea-borne rickettsial emerging zoonoses, *Veterinary Research*, **36**, 469-492.
- 264-PASSMORE C.A., SHERINGTON J., STEGEMANN M.R., 2007. Efficacy and safety of cefovecin for the treatment of urinary tract infections in dogs, *Journal of Small Animal Practice*, **48**, 139-144.
- 265-PEDERSEN K., PEDERSEN K., JENSEN H., FINSTER K., JENSEN V.F., HEUER O.E., 2007. Occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from diagnostic samples from dogs, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **60**, 775-781.
- 266-PEETERS D.E., McKIERNAN C., WEISIGER R.M., SCHAEFFER D.J., CLERCX C., 2000. Quantitative bacterial cultures and cytological examination of bronchoalveolar lavage specimens in dogs, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **14**, 534-541.
- 267-PELLERIN J.L., 1995. L'apport du laboratoire de bactériologie dans le diagnostic et le traitement des pyodermites et des otites suppurées des carnivores domestiques, *Le Point Vétérinaire*, **164**, 743-754.
- 268-PELLERIN J.L., LEVELEUX S., 2008. Epidémiologie des bactéries pathogènes, *Le Point Vétérinaire*, **287**, 23-26.
- 269-PELLERIN J.L., BOURDEAU P., SEBBAG H., PERSON J.M., 1998. Epidémiologie de la résistance aux antimicrobiens de *Staphylococcus intermedius* cliniques isolates from canine pyodermas, *Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases*, **21**, 115-133.
- 270-PEREZ-EID C., PICHON B., ZHIOUA E., TREMEL N., VILLERET R., DERUAZ D., MOUSSON L., VASSALLO M., FERQUEL E., NORDMANN R., EUZEBY J., DARNIS F., CIVATTE J., BLANCHER G., LAVERDANT C., AUQUIER L., PILET C., LE MINOR L., MOLINA C., 1998. La borréliose de Lyme, maladie émergente liée à l'environnement, *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, **182**, 267-283.
- 271-PETERSEN A.D., WALKER R.D., BOWMAN M.M., SCHOTT H.C., ROSSER E.J. Jr, 2002. Frequency of isolation and antimicrobial susceptibility patterns of *Staphylococcus intermedius* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from canine skin and ear samples over a 6-year period (1992-1997), *Journal of the American Animal Hospital Association*, **38**, 407-413.
- 272-PETIT C., 1997. Le bon choix d'un anti-infectieux chez les carnivores, *Revue de Médecine Vétérinaire*, **148**, 677-688.

- 273-PILLOUD M., 1982. Antibiotics and chemotherapeutics--from research to practice. III. Remarks to practitioners on sulfamide peculiarities, *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, **124**, 257-266.
- 274-POFFENBARGER E.M., OLSON P.N., RALSTON S.L., CHANDLER M.L., 1991. Canine neonatology ñ part III: Disorders of the neonate, *Compendium of Continuing Education*, **13**, 25-37.
- 275-POITOUT F., CHABANNE L., 2004. Observations cliniques : anaplasmoses chez un chien, *Le Nouveau Praticien Vétérinaire*, Février-Mars, 45-48.
- 276-POMMIER P., SAUVAGE J.Y., LAGRUE D., COLCANAP M., 1988. Botulisme de type D chez le chien, *Le Point Vétérinaire*, **20** (116), 29-32.
- 277-PRESCOTT J.F., BAGGOT J.D., WALKER R.D., 2000. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, Third edition, Iowa State University Press, 796 pages.
- 278-PRESCOTT J.F., HANNA B., REID-SMITH R., DROST K., 2002. Antimicrobial drug use and resistance in dogs, *Canadian Veterinary Journal*, **43**, 107-116.
- 279-PRESCOTT J.F., MATHEWS K.A., GYLES C.L., MATSUMIYA I., MILLER C., RINKHARDT N., YAGER J.A., 1995. Canine streptococcal toxic shock syndrome in Ontario: an emerging disease?, *Canadian Veterinary Journal*, **36**, 486-487.
- 280-PRESCOTT J.F., MILLER C.W., MATHEWS K.A., YAGER J.A., DeWINTER L., 1997. Update on canine streptococcal toxic shock syndrome and necrotizing fasciitis, *Canadian Veterinary Journal*, **38**, 241-242.
- 281-PUYT J.D., 2009. *Vade Mecum d'antibiothérapie chez les carnivores domestiques*, Editions Medöcom, 2ème édition, Paris, 160 pages.
- 282-QUINN P.J., CARTER M.E., MARKEY B., CARTER G.R., 1994. *Clinical veterinary microbiology*, Elsevier, Londres, 648 pages.
- 283-RADAELLI S.T., PLATT S.R., 2002. Bacterial meningoencephalomyelitis in dogs: a retrospective study of 23 cases (1990-1999), *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **16**, 159-163.
- 284-RANDOLPH J.F., MOISE N.S., SCARLETT J.M., SHIN S.J., BLUE J.T., BOOKBINDER P.R., 1993. Prevalence of mycoplasmal and ureaplasma recovery from tracheobronchial lavages and prevalence of mycoplasmal recovery from pharyngeal swab specimens in dogs with or without pulmonary disease, *American Journal of Veterinary Research*, **54**, 387-391.
- 285-RENARD N., PYRE N., 1996. *L'antibiothérapie raisonnée du chien*, Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine de Nantes, 175 pages.
- 286-RIBEIRO M.G., SALERNO T., MATTOS-GUARALDI A.L., FERREIRA CAMELLO T.C., LANGONI L., SIQUEIRA A.K., PAES A.C., FERNANDES M.C., BATISTA LARA

G.H., 2008. Nocardiosis: an overview and additional report of 28 cases in cattle and dogs, *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, **50**, 177-185.

287-RIZZI V., 1999. Bactéricide ou bactériostatique ?, *L'Action vétérinaire*, **1462** (suppl.), 16-18.

288-ROLSTON K., HO D.H., LEBLANC B., BODEY G.P., 1987. *In vitro* evaluation of S-25930 and S-25932, two new quinolones, against aerobic Gram-negative isolates from cancer patients, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **31**, 102-103.

289-ROSSI G., ROSSI M. VITALI C.G., FORTUNA D., BURRONI D., PANCOTTO L., CAPECCHI S., SOZZI S., RENZONI G., BRACA G., DEL GIUDICE G., RAPPUOLI R., GHIARA P., TACCINI E., 1999. A conventional beagle dog model for acute and chronic infection with *Helicobacter pylori*, *Infection and Immunity*, **67**, 3112-3120.

290-RUBIN S.I., 1990. Localizing bacterial infection to the prostate gland, *Veterinary Medicine and Small Animal Clinician*, April, 366-378.

291-RUBIN J., WALKER R.D., BLICKENSTAFF K., BODEIS-JONES S., ZHAO S., 2008. Antimicrobial resistance and genetic characterization of fluoroquinolone resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from canine infections, *Veterinary Microbiology*, **131**, 164-171.

292-RUSCHER C., LÛBKE-BECKER A., WLEBINSKI C.G., SOBA A., WIELER L.H., WALTHER B., 2009. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from clinical samples of companion animals and equidae, *Veterinary Microbiology*, **136**, 197-201.

293-RYCROFT A.N., TSOUNAKOU E., CHALKER V., 2007. Serological evidence of *Mycoplasma cynos* infection in canine infectious respiratory disease, *Veterinary Microbiology*, **120**, 358-362.

294-SANCHEZ S., McCRAKIN STEVENSON M.A., HUDSON C.R., MAIER M., BUFFINGTON T., DAM Q., MAURER J.J., 2002a. Characterization of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates associated with nosocomial infections in dogs, *Journal of Clinical Microbiology*, **40**, 3586-3595.

295-SANCHEZ S., McCRAKIN STEVENSON M.A., HUDSON C.R., MAIER M., BUFFINGTON T., DAM Q., MAURER J.J., 2002b. Errata : Characterization of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates associated with nosocomial infections in dogs, *Journal of Clinical Microbiology*, **40**, 4806.

296-SARKIALA E., JÄRVINEN A., VÄLTILÄ S., MERO M., 1991. Pharmacokinetics of tinidazole in dogs and cats, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **14**, 257-262.

297-SARKIALA E.M., ASIKAINEN S.E., KANERVO A., JUNTILA J., JOUSIMIES-SOMER H.R., 1993. The efficacy of tinidazole in naturally occurring periodontitis in dogs, *Veterinary Microbiology*, **36**, 273-288.

- 298-SASAKI J., GORYO M., ASAHINA M. MAKARA M., SHISHIDO S., OKADA K., 1998. Hemorrhagic enteritis associated with *Clostridium perfringens* type A in a dog, Journal of Veterinary Medical Science, **61**, 175-177.
- 299-SASAKI T., KIKUCHI K., TANAKA Y., TAKAHASHI N., KAMATA S., HIRAMATSU K., 2007a. Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a veterinary teaching hospital, Journal of Clinical Microbiology, **45**, 1118-1125.
- 300-SASAKI T., KIKICHI K., TANAKA Y., TAKAHASHI N., KAMATA S., HIRAMATSU K., 2007b. Reclassification of phenotypically identified *Staphylococcus intermedius* strains, Journal of Clinical Microbiology, **45**, 2770-2778.
- 301-SATO Y., KUWAMOTO R., 1998. A case of canine salmonellosis due to *Salmonella infantis*, Journal of Veterinarian Medical Science, **61**, 71-72.
- 302-SAUNDERS G.K., MONROE W.E., 2006. Systematic granulomatous disease and sialometaplasia in a dog with *Bartonella* infection, Veterinary Pathology, **43**, 391-392.
- 303-SCHÄFFER-SOMI S., SPERGSEER J., BREITENFELINER J., AURICH J.E., 2003. Bacteriological status of canine milk and septicaemia in neonatal puppies- a retrospective study, Journal of Veterinary Medicine B, **50**, 343-346.
- 304-SCHOTTE U., BORCHERS D., WULFF C., GEUE L., 2007. *Salmonella* Montevideo outbreak in military kennel dogs caused by contaminated commercial feed, which was only recognized through monitoring, Veterinary Microbiology, **119**, 316-323.
- 305-SEELING D.M., WHITTEMORE JC., LAPPIN MR, MYERS AM., AVERY PR., 2008. Goitrous hypothyroidism associated with treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in a young dog, Journal of the American Veterinary Medical Association, 232 (8), 1181-.
- 306-SEGUIN A., VADEN S.L., ALTIER C., STONE E., LEVINE J.F., 2003. Persistent urinary tract infections and reinfections in 100 Dogs (1989-1999), Journal of Veterinary Internal Medicine, **17**, 622-631.
- 307-SENTÜRK S., ÖZEL E., SEN A., 2005. Clinical efficacy of rifampicin for treatment of canine pyoderma, Acta Veterinaria Brno 2005, **74**, 117-122.
- 308-SEOL B, NAGLIC T, MADIC J, BEDEKOVIC M, 2002. *In vitro* antimicrobial susceptibility of 183 *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from dogs to selected antipseudomonal agents, Journal of Veterinary Medicine B, **49**, 188-192.
- 309-SHIMIZU A., WAKITA Y., NAGASE S., OKABE M., KOJI T., HAYASHI T., NAGASE N., SASAKI A., KAWANO J., YAMASHITA K., TAKAGI M., 2001. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus intermedius* isolated from healthy and diseased dogs, Journal of Veterinary Medical Science, **63**, 357-360.
- 310-SIDJABAT H.E., TOWNSEND K.M., HANSON N.D., BELL J.M., STOKES H.W., GOBIUS K.S., MOSS S.M., TROTT D.J., 2006a. Identification of *bla*_{CMY-7} and associated

plasmid-mediated resistance genes in multidrug-resistant *Escherichia coli* isolated from dogs at a veterinary teaching hospital in Australia, *Journal of Antimicrobial Therapy*, **57**, 840-848.

311-SIDJABAT H.E., TOWNSEND K.M., LORENTZEN M., GOBIUS K.S., FEGAN N., CHIN J.C., BETTELHEIM K.A., HANSON N.D., BENSINK J.C., TROTT D., 2006b. Emergence and spread of two distinct clonal groups of multidrug-resistant *Escherichia coli* in a veterinary teaching hospital in Australia, *Journal of Medical Microbiology*, **55**, 1125-1134.

312-SIDJABAT H.E., HANSON N.D., SMITH-MOLAND E., BELL J.M., GIBSON J.S., FILIPPICH L.J., TROTT D.J., 2007. Identification of plasmid-mediated extended-spectrum and AmpC β -lactamases in *Enterobacter* spp. Isolated from dogs, *Journal of Medical Microbiology*, **56**, 426-434.

313-SILLEY P., STEPHAN B., GREIFE H., PRIDMORE A., 2007. Comparative activity of Pradofloxacin against anaerobic bacteria isolated from dogs and cats, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **60**, 999-1003.

314- SIMPSON K., BURROWS C., 1999. Gastric *Helicobacter* species infection in dogs and cats, *In Practice*, **21**, 427-435.

315-SIMPSON K., NEIGER R., DENOVO R., SHERDING R., 2000. The relationship of *Helicobacter* spp. infection to gastric disease in dogs and cats, *Journal of Veterinary Medicine*, **14**, 223-227.

316-SIQUEIRA A.K., RIBEIRO M.G., LEITE D., TIBA M.R., MOURA C., LOPES M.D., PRESTES M.C., SALERNO T., DA SILVA A.V., 2009. Virulence factors in *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infection and pyometra cases and from feces of healthy dogs, *Research in Veterinary Science*, **86**, 206-210.

317-SIX R., CHERNI J., CHESEBROUGH R., CLEAVER D., LINDEMAN C.J., PAPP G., SKOGERBOE T.L., WEIGEL D.J., BOUCHER J.F., STEGEMANN M.R., 2008. Efficacy and safety of cefovecin in treating bacterial folliculitis, abscesses or infected wounds in dogs, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **233**, 433-439.

318-SOCIETE FRANCAISE DE MICROBIOLOGIE, Groupe Rémic. 2007. :Référentiel en microbiologie médicale, 3ème Edition, Vivactes Plus, Paris, 232 pages.

319-SPEAKMAN A.J., BINNS S.H., DAWSON S., HART C.A., GASSKELL R.M., 1997. *Bordetella bronchiseptica*: Antimicrobial susceptibility of *B. bronchiseptica* isolates from cats and comparison of the agar dilution and E test methods, *Veterinary Microbiology*, **54**, 63-72.

320-SPEAKMAN A.J., BINNS S.H., DAWSON S., HART C.A., GASSKELL R.M., 2000. Antibiotic susceptibility of canine *Bordetella bronchiseptica* isolates, *Veterinary Microbiology*, **71**, 193-200.

321-SPRENG M., DELEFORGE J., THOMAS S., BOISRAME B., DRUGEON H., 1995. Antibacterial activity of marbofloxacin- a new fluoroquinolones for veterinary use against canine and feline isolates, *Journal of Veterinary Pharmacological and Therapeutics*, **18**, 284-289.

322-STEDEMANN M.R., COATI N., PASSMORE C.A., SHERINGTON J., 2007. Clinical efficacy and safety of cefovecin in the treatment of canine pyoderma and wound infections, *Journal of Small Animal Practice*, **48**, 378-386.

323-STEDEMANN M.R., HEUKAMP U., SCHEER M., KREBBER R., 1996. Kinetics of antibacterial activity after administration of enrofloxacin in dog serum and skin: in vitro susceptibility of field isolates, *Compendium of Continuing Education*, **18**, 30-34.

324-STEDEMANN M.R., PASSMORE C.A., SHERINGTON J., LINDENMAN C.J., PAPP G, WEIGEL D.J., SKOGERBOE T.L., 2006. Antimicrobial activity and spectrum of cefovecin, a new-extended spectrum cephalosporin, against pathogens collected from dogs and cats in Europe and North America, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **50**, 2286-2292.

325-STEDEMANN M.R., SHERINGTON J., BLANCHFLOWER S., 2006. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefovecin in dogs, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **29**, 501-511.

326-STEPHAN B., GREIFE H., PRIDMORE A., SILLEY P., 2008. Activity of pradofloxacin against *Porphyromonas* and *Prevotella* spp. implicated in periodontal disease in dogs: susceptibility test data from a European Multicenter Study, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **52**, 2149-2155.

327-STROMMINGER B., KEHREBERG C., KETTLITZ C., CUNY C., VERSPOHL J., WITTE W., SCHWARZ S., 2006. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from pet animals and their relationship to human isolates, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **57**, 461-465.

328-SUAREZ M.L., ESPINO L., VILA M., SANTAMARIA G., 2002. Urinary tract infection caused by *Corynebacterium urealyticum* in a dog, *Journal of Small Animal Practice*, **43**, 299-302.

329-SYKES J.E., KITTLESOM M.D., PESAVENTO P.A., BYRNE B.A., MacDONALD K.A., CHOMEL B.B., 2006. Evaluation of the relationship between causative organisms and clinical characteristics of infective endocarditis in dogs: 71 cases (1992-2005), *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **228**, 1723-1734.

330-TEJEDOR M.T., MARTIN J.L., NAVIA M., FREIXES J., VILA J., 2003. Mechanisms of fluoroquinolone resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from canine infections, *Veterinary Microbiology*, **94**, 295-301.

331-TESHAGER T., DOMINGUEZ L., MORENO M.A., SAENZ Y., TORRES C., CARDEÑOSA S., 2000. Isolation of an SHV-12 β -lactamase-producing *Escherichia coli* strain from a dog with recurrent urinary tract infections, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **44**, 3483-3484.

332-THABAUT A., DUROSOIR J.L., 1982. Activité antibactérienne compar e *in vitro* de la p floxacin (1589 RB), de l acide nalidixique, de l acide pipémidique et de la fluméquine, *Pathologie Biologie*, **30**, 394-397.

- 333-TIPOLD A., 1995. Diagnosis of inflammatory and infectious diseases of the central nervous system in dogs : a retrospective study, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **9**, 304-314.
- 334-TOUTAIN P.L., DEL CASTILLO R.E., BOUSQUET-MELOU A., 2002. The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics, *Research in Veterinary Science*, **73**, 105-114.
- 335-TREPANIER L.A., 1999. Delayed hypersensitivity reactions to sulphonamides: syndromes, pathogenesis and management, *Veterinary Dermatology*, **10**, 241-248.
- 336-TREPANIER L.A., DANHOF R., TOLL J., WATROUS D., 2003. Clinical findings in 40 dogs with hypersensitivity associated with administration of potentiated sulfonamides, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **17**, 647-652.
- 337-TURK J., MADDOX C., FALES W., OSTLUND E., MILLER M., JOHNSON G., PACE L., TURNQUIST S., KREEGER J., 1998. Examination for heat-labile, heat-stable, and Shiga-like toxins and for the *eaeA* gene in *Escherichia coli* isolates obtained from dogs dying with diarrhea: 122 cases (1992-1996), *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **212**, 1735-1736.
- 338-ÜLGEN M., CETIN C., SENTÜRK S., ÖZEL A.E., ÖZDEMİR Ü., 2006. Urinary tract infections due to *Mycoplasma canis* in dogs, *Journal of Veterinary Medicine A*, **53**, 379-382.
- 339-VAISSAIRE J., REMOND M., MANNO M., LAROCHE M., COCONNIER M.H., LE GOUIC M., DEBOUT P., 1989. Avortements et mortinatalité chez la chienne dus à *Pasteurella multocida* et à *Bordetella bronchiseptica*, *Bulletin de la Société Vétérinaire des Praticiens de France*, **73**, p.83.
- 340-VAN DEN HOVEN R., WAGENAAR J.A., WALKER R.D., 2000. *In vitro* activity of difloxacin against canine bacterial isolates, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **12**, 218-223.
- 341-VREE T.B., DAMMERS E., VAN DUUREN E., 2003. Variable absorption of clavulanic acid after an oral dose of 25 mg/kg of Clavubactin and Synulox in healthy dogs, *Journal of Veterinary Pharmacological and Therapeutics*, **26**, 165-171.
- 342-WAGNER K.A., HARTMANN F.A., TREPANIER L.A., 2007. Bacterial culture results from liver, gallbladder, or bile in 248 dogs and cats evaluated for hepatobiliary disease: 1998-2003, **21**, 417-424.
- 343-WALKER R.D., 2000. The use of fluoroquinolones for companion animal antimicrobial therapy, *Australian Veterinary Journal*, **78**, 84-90.
- 344-WALKER A.L., JANG S.S., HIRSCH D.C., 2000. Bacteria associated with pyothorax of dogs and cats: 98 cases (1989-1998), *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **216**, 359-364.

345-WARNER R.D., MARSH W.W., 2002. Rocky mountain spotted fever, Journal of the American Veterinary Medical Association, **221**, 1413-1417.

346-WARREN A.L., TOWNSEND K.M., KING T., MOSS S., O'BOYLE D., YATES R.M., TROTT D.J., 2001. Multidrug-resistant *Escherichia coli* with extended-spectrum β -lactamase activity and fluoroquinolones resistance isolated from clinical infections in dogs, Australian Veterinary Journal, **79**, 621-623.

347-WATTS J.R., WRIGHT P.J., WHITHEAR K.C., 1996. Uterine, cervical, and vaginal microflora of the normal bitch throughout the reproductive cycle, Journal of Small Animal Practice, **37**, 54-60.

348-WEESE J.S., 2008a. A review of multidrug resistant surgical site infections, Veterinary Comparative Orthopedics and Traumatology, **21**, 1-7.

349-WEESE J.S., 2008b. Issues regarding the use of vancomycin in companion animals, Veterinary Medicine Today: topics in drug therapy, n°4, **233**, 565-567.

350-WEESE J.S., POMA R., JAMES F., BUENVIAJE G., FOSTER R., SLAVIC D., 2009. *Staphylococcus pseudintermedius* necrotizing fasciitis in a dog, Canadian Veterinary Journal, **50**, 655-656.

351-WERCKENTHIN C., ALESIK E., GROBBEL M., LÜBKE-BECKER A., SCHWARZ S., WIELER L.H., WALLMANN J., 2007. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* from dogs and cats as well as *Aerobacterium pyogenes* from cattle and swine as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004-2006, Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift, **120**, 412-422.

352-WERCKENTHIN C., CARDOSO M., MARTEL J.L., SCHWARTZ S., 2001. Antimicrobial resistance in staphylococci from animals with particular reference to bovine *Staphylococcus aureus*, porcine *Staphylococcus hyicus*, and canine *Staphylococcus intermedius*, Veterinary Research, **32**, 341-362.

353-WERNER A.H., RUSSELL A.D., 1999. Mupirocin, fusidic acid and bacitracin: activity, action and clinical uses of three topical antibiotics, Veterinary Dermatology, **10**, 225-240.

354-WHITE D.G., DATTA A., MacDERMOTT P., FRIEDMAN S., QAIYUMI S., AYERS S., ENGLISH L., MacDERMOTT S., WAGNER D.D., ZHAO S., 2003. Antimicrobial susceptibility and genetic relatedness of *Salmonella* serovars isolated from animal-derived dog treats in the USA, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, **52**, 860-863.

355-WILDERMUTH B.E., GRIFFIN C.E., ROSENKRANTZ W.S., BOORD M.J., 2007. Susceptibility of *Pseudomonas* isolates from the ears and skin of dogs to enrofloxacin, marbofloxacin, and ciprofloxacin, Journal of the American Animal Hospital Association, **43**, 337-341.

356-WRIGHT J.G., TENGELSEN L.A., SMITH K.E., BENDER J.B., FRANK R.K., GRENDON J.H., RICE D.H., THIESSEN M.B., GILBERTSON C.J., SIVAPALASINGAM S., BARRETT T.J., BESSER T.E., HANCOCK D.D., ANGULO F.J., 2005. Multidrug-

resistant *Salmonella typhimurium* in four animal facilities, Emerging Infectious Diseases, **11**, 1235-1241.

357-WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007. Consultations and workshops: critically important antimicrobials for human medicine: categorization for the development of risk management strategies to contain antimicrobial resistance due to non-human antimicrobial use, Report of the Second WHO Expert Meeting, Copenhagen, 29-31 mai 2007.

358-WOLDEHIWET Z., JONES J.J, 1990. Species distribution of coagulase-positive staphylococci isolated from dogs, Veterinary Record, **126**, 485.

359-YAMASHITA K., SHIMIZU A., KAWANO J., UCHIDA E., HARUNA A., IGIMI S., 2005. Isolation and characterization of Staphylococci from external auditory meatus of dogs with or without otitis externa with special reference to *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans* isolates, Journal of Veterinary Medical Science, **67**, 263-265.

360-YOSHIDA N., NAITO F., FUKATA T., 2002. Studies of certain factors affecting the microenvironment and microflora of the external ear of the dog in health and disease, Journal of Veterinary Medical Science, **64**, 1145-1147.

361-ZEUGSWETTER F., WEISSENBOCK H., SHIBLY S., HASSAN J., SPERGSEER J., 2007. Lethal bronchopneumonia caused by *Mycoplasma cynos* in a litter of golden retriever puppies, Veterinary Record, **161**, 626-628.

362-ZDOVC I., OCEPEK M., PIRS T., KRT B., PINTER L., 2004. Microbiological features of *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans*, isolated from dogs and possible misidentification with other canine coagulase-positive staphylococci, Journal of Veterinary Medicine B, **51**, 449-454.

RAMSEYER Jérémie

TITRE : Guide d'antibiothérapie raisonnée des infections bactériennes du chien.

Thèse Vétérinaire : Lyon , 11 janvier 2010

RESUME :

L'antibiothérapie est un exercice quotidien du praticien vétérinaire dans la lutte contre les infections bactériennes. Dans un contexte où l'arsenal thérapeutique vétérinaire est limité chez le chien, et où les résistances aux antibiotiques sont de plus en plus fréquentes, elle se doit d'être « raisonnée », adaptée à chaque patient, à chaque pathologie. Ce guide constitue un recueil bibliographique actualisé des infections canines et de leur gestion thérapeutique, en présentant tout d'abord les molécules, et leurs limites d'utilisation, l'évolution des résistances canines puis les différentes infections et les étapes du diagnostic bactériologique, quand celui-ci est nécessaire.

MOTS CLES :

- Antibiotiques
- Chien
- Infections
- Bactéries

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur PEYRAMOND
1er Assesseur :	Madame le Docteur GUERIN-FAUBLEE
2ème Assesseur :	Monsieur le Professeur BERNY

DATE DE SOUTENANCE :

Le 11 janvier 2010

ADRESSE DE L'AUTEUR :

1 impasse le Châtelier
42100 Saint Etienne