# Antibiothérapie des infections urinaires chez les carnivores domestiques

## Table des matières

I. Généralités ..... 2
A. Définition d'une infection du tractus urinaire ..... 2
B. Les différentes infections du tractus urinaire ..... 2
C. Données épidémiologiques ..... 2
II. Antibiothérapie : éléments pour un choix rationnel de l'antibiotique ..... 3
A. Les critères de choix ..... 3
B. Les questions à se poser ..... 3
III. Antibiothérapie probabiliste ..... 4
A. Les agents étiologiques et leur sensibilité ..... 4
1. Flore résidente du tractus urinaire ..... 4
2. Agents étiologiques des infections du tractus urinaire ..... 4
3. Agents étiologiques des infections du tractus urinaire associés aux calculs urinaires ..... 8
B. Les concentrations d'antibiotique dans la biophase ..... 9
1. Les biophases des infections du tractus urinaire ..... 9
2. Les concentrations pertinentes ..... 11
C. Les antibiotiques de première intention ..... 12
1. Les risques liés aux céphalosporines ..... 13
2. Les béta-lactamines ..... 13
3. Triméthoprime-sulfamide ..... 14
4. Nitrofurantoïne ..... 14
IV. Antibiothérapie semi-dirigée ..... 14
A. Méthode de collection des urines ..... 14
B. Coloration de Gram ..... 15
C. Bilan sur les antibiothérapies probabiliste et semi-dirigée ..... 17
*V.* Antibiothérapie dirigée ..... 17
A. Fluoroquinolones ..... 18
B. Gentamicine - aminoglycosides ..... 18
VI. Valeur prédictive de l'antibiogramme pour les infections du tractus urinaire ..... 19

VII. Les schémas posologiques ..... 21
A. Rappel sur les critères PK/PD ..... 21
B. Voie et rythme d'administration ..... 21
C. Durée de l'antibiothérapie ..... 21
D. Thérapeutiques adjuvantes ..... 22

# I. Généralités

## A. Définition d'une infection du tractus urinaire

L'infection du tractus urinaire se définit comme la **colonisation microbienne** de l'urine ou d'un segment du tractus urinaire (à l'exception de l'urètre distal), **associée à une symptomatologie**.

Elle doit être distinguée d'une **contamination lors du prélèvement**, et d'une **bactériémie** qui serait asymptomatique.

## B. Les différentes infections du tractus urinaire

- **Infection du tractus urinaire bas** : cystite simple et urétrite
- **Infection du tractus urinaire haut** : pyélonéphrite (atteinte et colonisation du tissu rénal)
- **Prostatite** *(chez les mâles)*

**Ces différentes affections nécessitent la mise en place d'une antibiothérapie.**

**En revanche, ne nécessiteront pas d'antibiothérapie** :

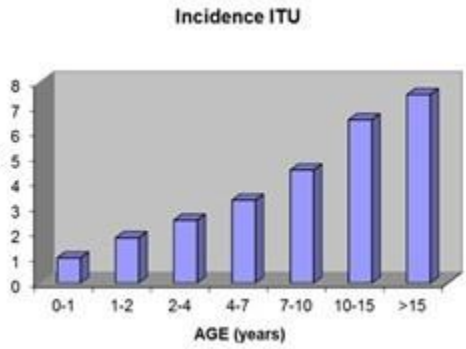
- **Bactériurie asymptomatique** *(10 % des chiens)* : ce ne sont pas des infections du tractus urinaire *sensu stricto*
- **Bactériurie / infection du tractus urinaire** associées à la pose d'une sonde vésicale.

## C. Données épidémiologiques

Chez le chien, les infections du tractus urinaire représentent 14 % des consultations, et 25 % des affections du bas appareil urinaire (ABAU) sont des cystites bactériennes.

Il est intéressant de noter que 15 % des chiens développent une infection du tractus urinaire au cours de leur vie.

Il s'agit de la seconde pathologie infectieuse d'origine bactérienne après les dermatites chez le chien.



# II. Antibiothérapie : éléments pour un choix rationnel de l'antibiotique

## A. Les critères de choix

1) Les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, qui doivent garantir **une exposition adéquate du pathogène** (selon la sensibilité du pathogène, sa localisation…).

2) Les antibiotiques qui ne **présentent pas ou peu d'effets secondaires** (notamment sur le rein, pour éviter les insuffisances rénales, par exemple avec les aminoglycosides).

3) On cherche **à minimiser le risque d'antibiorésistance**, que ce soit pour :

- Les pathogènes cibles qui vont être exposés dans le but d'éviter un échec thérapeutique (objectif de santé animale)
- Les flores commensales (digestive, cutanée, oro-pharyngée) qui font le lien avec les risque pour la santé humaine.

Autres critères de choix :la **praticité et le coût** du traitement.

## B. Les questions à se poser

Avant de mettre en place une antibiothérapie, on se pose les questions suivantes :

➔ *Tout d'abord, quel est l'agent étiologique ?*

On réalise pour cela un diagnostic bactériologique et on recherche la sensibilité de l'agent aux différents antibiotiques.

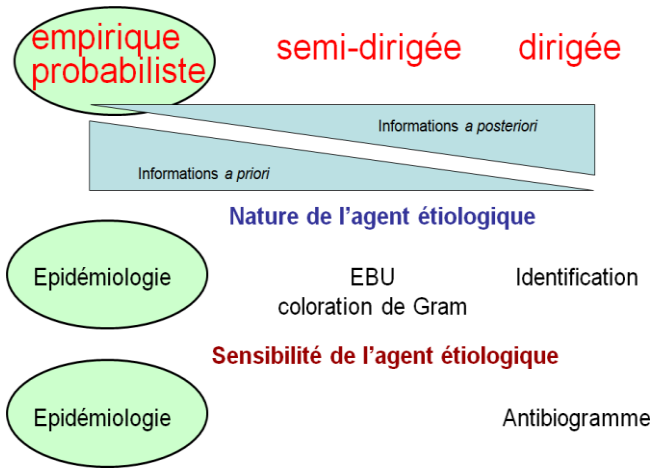
Le degré de connaissance va permettre la mise en place de différentes approches :

- Antibiothérapie empirique (probabiliste), quand on n'a que des informations épidémiologiques
- Antibiothérapie semi-dirigée (on a un petit peu de connaissance du pathogène en cause)
- Antibiothérapie dirigée (on connaît précisément l'agent étiologique).

Cela permettra de sélectionner l'antibiotique selon ses propriétés pharmacodynamiques (spectre d'activité).

➔ *Puis : où se trouve localisé le pathogène responsable (biophase) ? Comment l'antibiotique peut-il accéder à la biophase et y exposer le pathogène de façon appropriée ?*

Répondre à ces questions permettra la sélection de l'antibiotique selon ses propriétés pharmacocinétiques (durée, concentration).




Au niveau de la sensibilité de l'agent étiologique :

- Si on connaît l'épidémiologie de l'infection, les agents étiologiques responsables, on a une information sur leur sensibilité aux antibiotiques, et on sait si elle est homogène ou hétérogène dans l'espèce → approche probabiliste
- On peut aussi faire un examen cyto-bactériologique des urines, avec coloration de gram pour réduire les possibilités → approche semi-dirigée.
- Enfin, on demande à un laboratoire de bactériologie une identification suivie d'un antibiogramme qui nous donnera précisément l'agent et sa sensibilité → approche dirigée.

# III. Antibiothérapie probabiliste

## A. Les agents étiologiques et leur sensibilité

### 1. Flore résidente du tractus urinaire

➔ Le tractus urinaire est stérile sauf à l'extrémité distale de l'urètre (gram+ et gram-)
➔ L'urine est normalement stérile

Il faut s'assurer que le prélèvement n'est pas contaminé, et pour s'en affranchir, la cystocentèse est la méthode de choix (gold standard).

On a la présence d'une flore résidente dans le vagin et le prépuce (Lactobacillus et Staphylococcus). Celle-ci a un rôle de flore de barrière, elle peut donc contaminer les échantillons urinaires !

### 2. Agents étiologiques des infections du tractus urinaire

- Germes opportunistes / infections ascendantes (bactéries cutanées ou fécales…)
- Infection monobactérienne dans 70 % des cas
- Infection polybactériennes si l'infection est associée à des anomalies du tractus urinaire, qui font office de facteurs favorisants.

*Rq : si on a un résultat avec 2 populations bactériennes, soit elles sont connues pour agir ensemble, soit on a une contamination du prélèvement.*

Données épidémiologiques chez le chien :

Les bactéries Gram + de type Staphylocoques et Streptocoques ont des sensibilités similaires aux antibiotiques. Et ces sensibilités sont plutôt homogènes entre les souches.

Les Gram - sont majoritaires, principalement avec E.coli.

A l'inverse des Gram +, les Gram – ont des sensibilités aux antibiotiques qui peuvent être plus hétérogènes, donc moins prévisible pour la souche responsable de l'infection que l'on traite.

Par exemple, Pseudomonas aeruginosa est une bactérie opportuniste qui est naturellement résistante à de nombreuses classes d'antibiotiques, ce qui la rend difficile à traiter.

| Bilan : Avec les Staphylocoques, Streptocoques et E.coli, on a la majorité des pathogènes chez le chien. |
|---|

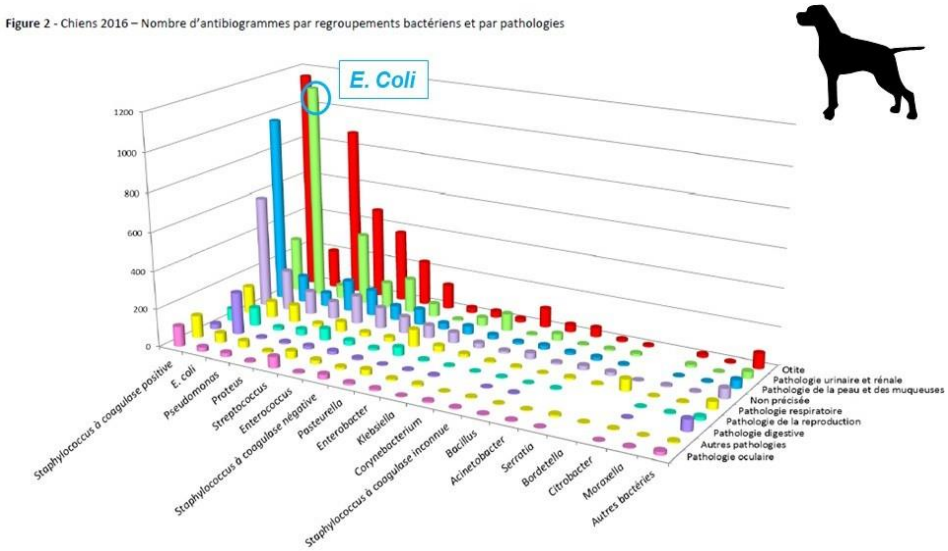
Données épidémiologiques chat :

Les prévalences indiquées ci-dessus sont des valeurs dynamiques, ainsi il est nécessaire d'actualiser nos connaissances via le site : **Resapath** (site d'un laboratoire de l'ANSES sur des analyses vétérinaires) *https://www.resapath.anses.fr/*

Tous les ans, l'ANSES publie un rapport sur l'année précédente (en s'appuyant sur un réseau de laboratoires volontaires).

Rq : attention aux biais de recrutement. En effet, il ne s'agit pas d'analyses systématiques. Elles sont comptabilisées uniquement quand les antibiogrammes sont demandés par les vétérinaires. On retrouve donc plutôt les cas difficiles, et donc on peut avoir une surestimation des résistances.

Exemple de graphiques que l'on trouve sur le site :

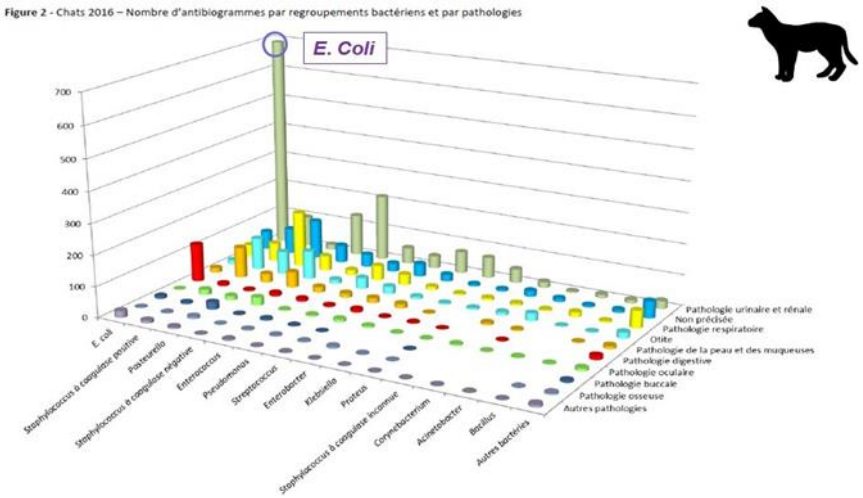



*On a en bas le nom de la bactérie et à droite la pathologie*.

Ce sont donc les pathologies les plus courantes où l'on retrouve des infections bactériennes et un antibiogramme est demandé. On a donc en premier : les otites, les pathologies urinaires et rénales, les pathologies de la peau et des muqueuses (dermatologie)…

Dans le cas d'E.coli, beaucoup de demandes d'identification étiologique suivies d'un antibiogramme sont demandés : > 1 000 antibiogrammes d'après le graphique, ce qui en fait l'espèce la plus représentée pour les pathologies urinaires (suivi des Staphylocoques et Streptocoques).

Ci-dessous l'exemple d'un graphique concernant les chats :



Dans les données épidémiologiques, il y a la **notion de sensibilité des espèces bactériennes aux antibiotiques** : ici aussi le rapport resapath du laboratoire de l'ANSES réalise un compte rendu *(ceci pour beaucoup d'espèces animales : bovins, chiens, chats…)*.

Ainsi, on a des données sur les prévalences et sur les sensibilités grâce aux données de l'ANSES. Exemple de tableau présentant les sensibilités aux antibiotiques pour E. coli chez le chien :

**Tableau 3** - Chiens 2016 – Pathologie urinaire et rénale – toutes classes d'âge confondues – Tous *E. coli* confondus : proportion de sensibilité pour les antibiotiques testés (N= 1 136)

| Antibiotique | *Total (N)* | % S |
|---|---|---|
| Amoxicilline | *1 077* | 64 |
| Amoxicilline Ac. clavulanique | *1 133* | 71 |
| Céfalexine | *1 108* | 79 |
| Céfalotine | *95* | 52 |
| Céfoxitine | *520* | 88 |
| Céfuroxime | *98* | 59 |
| Céfopérazone | *126* | 89 |
| Céfovécine | *507* | 92 |
| Ceftiofur | *1 112* | 94 |
| Cefquinome 30 µg | *520* | 93 |
| Streptomycine 10 UI | *571* | 72 |
| Kanamycine 30 UI | *395* | 91 |
| Tobramycine | *457* | 95 |
| Gentamicine 10 UI | *1 109* | 96 |
| Néomycine | *310* | 93 |
| Apramycine | *38* | 92 |
| Tétracycline | *935* | 85 |
| Doxycycline | *217* | 49 |
| Chloramphénicol | *627* | 87 |
| Florfénicol | *374* | 93 |
| Ac. nalidixique | *571* | 83 |
| Ac. oxolinique | *61* | 93 |
| Fluméquine | *199* | 83 |
| Enrofloxacine | *1 123* | 87 |
| Marbofloxacine | *1 122* | 88 |
| Danofloxacine | *71* | 97 |
| Pradofloxacine | *30* | 77 |
| Sulfamides | *68* | 81 |
| Triméthoprime | *32* | 88 |
| Triméthoprime-Sulfamides | *1 126* | 86 |

*E. coli*

**Attention au biais de recrutement**

*(Attention : le tableau ne présente pas les résultats dans l'ordre croissant de sensibilité)*

Ici, dans le cas **d'E. coli** par exemple, on a **64 %** des souches qui sont **sensibles à l'amoxicilline** et **71 % à l'association amoxicilline /acide clavulanique**.

**% sensible =** C'est le pourcentage de souches qui sont sensibles à un type d'antibiotique. Ainsi, plus ce pourcentage est grand et plus on peut garantir une guérison via une posologie adaptée.

*Rq : le pourcentage de sensibilité ne définit pas s'il est possible d'utiliser ou non l'antibiotique en première intention. Cela traduit seulement son activité antibactérienne. Donc la sensibilité n'est pas forcément le seul critère de sélection de l'antibiotique : cela dépend aussi du contexte clinique, de la localisation du site infectieux...*

*En effet, ici on voit qu'on a un pourcentage de sensibilité d'E. coli à la gentamicine qui est de 96 %. Pourtant, la gentamicine n'est pas forcément utilisée en première intention en clinique.*

***D'autres exemples*** *: Les staphylocoques chez le chien ont une résistance aux pénicillines car leur % de sensibilité est faible.*

**Tableau 9** - Chiens 2016 – Pathologie urinaire et rénale – toutes classes d'âge confondues – Tous *Staphylococcus* à coagulase positive confondus : proportion de sensibilité pour les antibiotiques testés (N= 285)

| Antibiotique | *Total (N)* | % S |
|---|---|---|
| Pénicilline | *269* | 24 |
| Céfoxitine | *244* | 90 |
| Oxacilline | *145* | 97 |
| Céfovécine | *110* | 93 |
| Erythromycine | *256* | 66 |
| Tylosine | *34* | 91 |
| Spiramycine | *188* | 73 |
| Lincomycine | *201* | 72 |
| Streptomycine 10 UI | *178* | 72 |
| Kanamycine 30 UI | *138* | 73 |
| Gentamicine 10 UI | *278* | 90 |
| Néomycine | *95* | 83 |
| Tétracycline | *264* | 59 |
| Chloramphénicol | *105* | 76 |
| Florfénicol | *38* | 100 |
| Enrofloxacine | *199* | 87 |
| Marbofloxacine | *277* | 91 |
| Triméthoprime-Sulfamides | *281* | 85 |
| Ac. fusidique | *147* | 96 |
| Rifampicine | *58* | 97 |

**Staphylococcus**

**Tableau 4** - Chats 2016 – Pathologie urinaire et rénale – Toutes classes d'âge confondues – *E. coli* : proportion de sensibilité pour les antibiotiques testés (N= 693)

| Antibiotique | *Total (N)* | % S |
|---|---|---|
| Amoxicilline | *659* | 73 |
| Amoxicilline Ac. clavulanique | *691* | 81 |
| Céfalexine | *677* | 86 |
| Céfalotine | *45* | 58 |
| Céfoxitine | *286* | 93 |
| Céfuroxime | *42* | 57 |
| Céfopérazone | *64* | 92 |
| Céfovécine | *308* | 90 |
| Ceftiofur | *685* | 94 |
| Cefquinome 30 µg | *285* | 95 |
| Streptomycine 10 UI | *349* | 81 |
| Kanamycine 30 UI | *234* | 95 |
| Tobramycine | *297* | 96 |
| Gentamicine 10 UI | *681* | 98 |
| Néomycine | *165* | 93 |
| Tétracycline | *561* | 86 |
| Doxycycline | *152* | 58 |
| Chloramphénicol | *382* | 92 |
| Florfénicol | *230* | 99 |
| Ac. nalidixique | *332* | 92 |
| Fluméquine | *102* | 95 |
| Enrofloxacine | *687* | 95 |
| Marbofloxacine | *680* | 95 |
| Sulfamides | *33* | 76 |
| Triméthoprime-Sulfamides | *690* | 90 |

***E. coli***

*A la suite de ces rapports de l'ANSES, il y a une* ***communication importante dans les différentes revues vétérinaires afin de synthétiser les principales informations à retenir et à appliquer****. Ceci participe à la formation continue des vétérinaires.*

### 3. Agents étiologiques des infections du tractus urinaire associées aux calculs urinaires

*Généralement on a des* ***urines alcalines*** *qui vont favoriser le développement de :*

- ***Staphylococcus*** *(coques : Gram +)*
- ***Proteus*** *(bacille : Gram -).*

## B. Les concentrations d'antibiotique dans la biophase

### 1. Les biophases des infections du tractus urinaire

Une infection du tractus urinaire nécessite un **attachement du pathogène** et une **colonisation de la muqueuse vésicale**.

Les biophases dans le cadre des infections du tractus urinaire sont : l'urine, l'urothélium et les tissus profonds.

On retrouve dans ces biophases différents types de bactéries :

- Bactéries **planctoniques** (urines) qui sont des bactéries en suspension
- Bactéries **sessiles** (urothelium) qui sont fixées à la paroi, soit :
    - En **surface** (au contact de l'urine)
    - En **profondeur** (jusqu'aux tissus rénaux).

*Rq : on parle aussi de bactéries planctoniques dans les contextes de biofilms, pour définir celles qui n'y sont pas adhérentes.*

Les biophases des infections du tractus urinaire :

- <u>Infections du tractus urinaire bas</u>
    - Cystites & urétrites
    - **Urines, urothelium**
- <u>Infections du tractus urinaire hautes</u>
    - Pyélonéphrites
    - **Urines, urothelium**
    - **Tissus interstitiels, médullaire et corticale**
- <u>Prostatites</u>
    - Fluides prostatiques

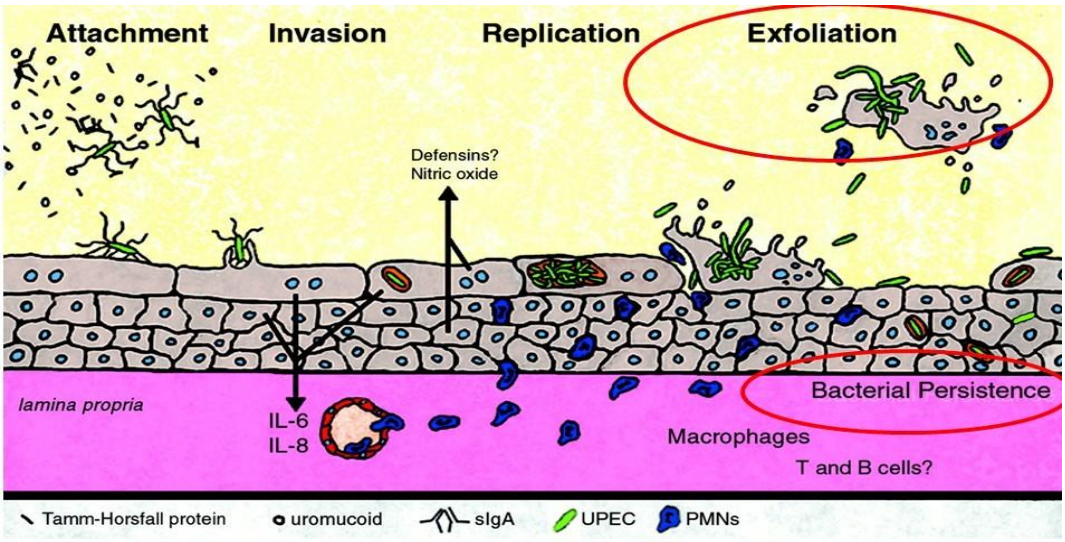
*Rq : il est difficile d'utiliser un antibiotique diffusant bien dans la prostate. En effet, il existe 3 barrières physiologiques qui limitent fortement la diffusion des antibiotiques : au niveau du cerveau (barrière hémato-encéphalique), de l'œil et de la prostate.*

*Rq 2 : le prof a mis dans son diapo (sur le site physio envt) un lien vers un autre diapo dans lequel il décrit plus précisément la mise en place de biophases et dans lequel il parle plus en détail des UPEC=UroPathogène E.Coli ).*

La muqueuse vésicale : les différentes couches cellulaires

- En surface, on a la présence d'une **couche de mucines** (polysaccharides) qui sert de protection (notamment vis à vis des produits irritants…)

- En profondeur, on a des **cellules composant l'urothélium** présentant des liaisons entre elles mais gardant une certaine capacité d'élasticité.




Interplay between innate host defenses and UPEC within the bladder. The flow of urine in addition to a variety of host factors that can act as soluble receptor analogues for type 1 pili can impede contact between type 1-piliated UPEC and host superficial facet cells. If contact is established, FimH-receptor interactions can trigger the internalization of adherent bacteria into facet cells, in which UPEC can replicate to high levels. However, attachment and/or invasion can result in the activation of apoptotic pathways within facet cells, leading to the eventual exfoliation and clearance of infected host cells. The release of infected bladder cells in urine may facilitate the spread of UPEC strains in the environment. Initial interactions between type 1-piliated E. coli and urothelial cells can also result in the induction of pro-inflammatory cytokines, leading to the influx of PMNs into the urothelium. To avoid clearance by exfoliation, UPEC is able to escape from dying facet cells and can go on to infect surrounding and underlying epithelial cells. These bacteria may eventually be able to enter a niche within the urothelium in which they can persist (at subclinical levels) undetected by immunosurveillance mechanisms.

Les bactéries doivent adhérer à la muqueuse pour coloniser l'urothélium de proche en proche. Cela nécessite des facteurs d'adhésion permettant la colonisation des couches profondes de l'urothélium.

Les UPEC (= UroPathogène E. coli) en ont, ce qui les rend plus pathogènes.

Certaines bactéries s'internalisent dans les cellules après l'attachement : ceci provoque une apoptose, une exfoliation… permettant la création d'une voie d'accès à d'autres bactéries qui atteindront plus facilement les tissus plus profonds.

De plus, certaines bactéries sont dites persistantes et sont capables d'entrer dans une phase de dormance.

<u>Conséquence de l'internalisation de certaines E. coli</u> :

- Certaines E.Coli extracellulaires peuvent aussi s'internaliser. Elles forment un réservoir où les antibiotiques utilisés ne pourront pas forcément avoir accès.
  Ces réservoirs sont à l'origine de rechutes.
- Certaines E. coli intracellulaires peuvent survivre en quiescence dans les couches profondes de la muqueuse.

➔ **L'infection persiste** alors même avec des urines rendues stériles grâce à l'antibiothérapie.

L'important c'est de prendre en compte :

- La **sensibilité** de la bactérie à l'antibiotique
- La **diffusion** de l'antibiotique jusqu'à la bactérie.

Pour cela, il faut savoir si les bactéries auxquelles on a affaire sont situées en surface de l'urothélium ou au sein des tissus. En effet, pour des bactéries en surface, la concentration urinaire en antibiotique sera pertinente pour le traitement, mais si les pathogènes sont dans les tissus, alors c'est la concentration sanguine en antibiotique qu'il faudra regarder, la concentration urinaire nous importera peu.

### 2. Les concentrations pertinentes

Les concentrations pertinentes en antibiotique seront donc variables selon la biophase :

- Dans le cas d'une biophase au **niveau des urines et urothélium superficiel**

  → **Concentrations urinaires**

- Dans le cas d'une biophase extracellulaire **au sein du tissu**

  → **Concentrations sanguines**

Dans le cas de **localisations intracellulaires**, on aura des E. coli internalisées et quiescentes, et donc des **infections du tractus urinaire persistantes et récidivantes**. Il est alors nécessaire d'utiliser des **antibiotiques à distribution intracellulaire**.

Comparaison concentrations urinaires et concentrations critiques de l'antibiogramme pour *E coli*

| AB | Dose mg/kg | voie | Intervalle (h) | Concentration urine (µg/mL) CMI coli (seuil S) |
|---|---|---|---|---|
| Ampicilline | 22 | PO | 8 | 309 (4) |
| Amoxicilline | 11 | PO | 8 | 202 (4) |
| Cefalexine | 8 | PO | 8 | 225 (8) |
| Chloramphenicol | 33 | PO | 8 | 124 (8) |
| Nitrofurantoïne | 4.4 | PO | 8 | 100 (25) |
| TMP-Sulfa | 13 | PO | 8 | 26/79 (4/64) |
| Gentamicine | 2 | SC | 8 | 107 (2) |
| Marbofloxacine | 2 | IM | 24 | 50 (0.5-1) |
| Enrofloxacine | 2.5 | PO | 12 | 40 (0.5-1) |
| Tétracycline | 18 | PO | 8 | 138 (4) |

Le tableau ci-dessus présente les **concentrations que l'on retrouve dans les urines** lorsque l'on utilise tel type d'antibiotique avec une posologie précise.

La concentration minimale inhibitrice (**CMI**) correspond au seuil sensible **= seuil S.**

Le **seuil S** est le seuil utilisé pour rendre l'interprétation « sensible » après un antibiogramme : la souche est qualifiée « sensible » si sa CMI est inférieure (ou égale) à la valeur seuil. Dans ce cas, le traitement avec l'antibiotique testé à la dose recommandée présente une **forte probabilité de succès thérapeutique.**

Par exemple, pour les E. coli la limite de sensibilité correspond au seuil de 4 µg/mL en ampicilline ou amoxicilline. Et l'on a vu dans le tableau page 7 qu'environ 2/3 des souches sont **S** (ont des CMI < 4 µg/mL), donc 1/3 des souches sont qualifiées de « résistantes » (R) car elles ont des CMI > 4 µg/mL.

→ **MAIS** au vu de la concentration en antibiotique dans les urines *(très élevée : 309 µg/mL)*, on peut en déduire que l'antibiotique sera actif contre toute les souches, même celles qualifiées « résistantes ».

Les concentrations urinaires des antibiotiques éliminées par cette voie sont largement supérieures aux concentrations sanguines : **phénomène d'accumulation dans les urines.**

*Rq : un antibiogramme n'est pas pertinent pour les milieux où on sait que l'antibiotique est concentré (urines et lait) car les résultats des CMI obtenus par l'antibiogramme sont définis par les concentrations en antibiotiques dans le sang.*

→ Ainsi, dans une infection du tractus urinaire, la probabilité de succès thérapeutique est plus forte que ce que prévoit un antibiogramme avec les antibiotiques qui s'accumulent dans les urines.

Activité des antibiotiques dans les urines :

- Seule la **fraction non ionisée** peut agir
- La **fraction non ionisée dépend du pH des urines**

L'activité de l'antibiotique peut être :

- **Diminuée par un pH acide** → cas des *aminoglycosides* et des *quinolones*
- **Diminuée par un pH alcalin** → cas de *l'ampicilline/amoxicilline/tetracyclines/ nitrofurantoine*
- **Non influencée par le pH** → cas de la *céfalexine/ TMP*

***Attention*** *: en pratique, il n'est pas spécialement recommandé de faire une correction du pH en fonction de l'antibiotique car les activités diminuées présentées ci-dessus sont obtenues in vitro. Il n'y a pas d'essais validés qui prouvent qu'un pH optimal pour l'activité de l'antibiotique permettrait une guérison optimale.*

## C. Les antibiotiques de première intention

Sur des cystites, on utilise en première intention l'association **amoxicilline-acide clavulanique** ou du **TPMS** (Triméthoprime sulfamide).

# CYSTITES

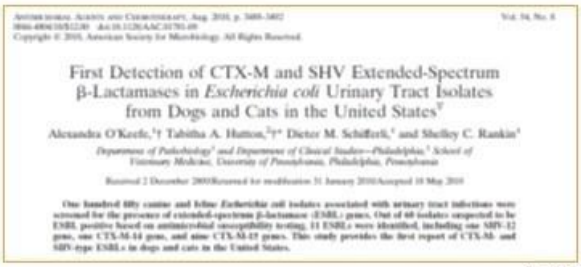
| Pathogènes | Chien (%) | Chat (%) | Antibiotiques |
|---|---|---|---|
| *E coli* * <br> *Proteus* <br> *Staphylococcus* <br> *Streptococcus* | 60 - 90 | 75 | Amoxicilline (ampicilline) * <br> Amoxicilline-ac clavulanique <br> <br> Nitrofurantoïne * <br> Triméthoprime-sulfamide |

* sauf si beta-lactamases

* sauf si *Proteus*

## 1. Les risques liés aux céphalosporines

Il y a des risques liés à l'utilisation des céphalosporines, notamment la **sélection de souches résistantes porteuses de BLSE** (pour rappel : β-Lactamases à Spectre Etendu, codées par des gènes présents sur des plasmides).


First Detection of CTX-M and SHV Extended-Spectrum β-Lactamases in *Escherichia coli* Urinary Tract Isolates from Dogs and Cats in the United States

Coli ITU : 7

Dans l'article présenté, CTX-M et SHV sont des types de BLSE, et d'après cette première étude **7 % des souches d'E Coli responsables d'infections du tractus urinaire sont porteuses de BLSE**.

AAC

High Prevalence of $bla_{CTX-M-1}$/IncI1/ST3 and $bla_{CMY-2}$/IncI1/ST2 Plasmids in Healthy Urban Dogs in France

Coli fecaux : 18% BLS

D'après une deuxième étude plus récente, **18% des chiens** en consultation dans une importante clinique française **avaient des E. coli fécaux porteurs de BLSE**.

Ces coli fécaux sont des réservoirs pour les colonisations des infections du tractus urinaire, il faut donc mettre en parallèle cette étude et les E. coli porteurs de BLSE liés aux infections du tractus urinaire.

## 2. Les béta-lactamines

→ Ce sont des molécules **peu lipophiles** et **acides faibles**. Il faut savoir que la **biodisponibilité de l'amoxicilline** est **meilleure que celle de l'ampicilline par voie orale**, on aura donc plus tendance à choisir l'amoxicilline (bien que les doses soient adaptées en fonction de la biodisponibilité).

En effet, les fractions non absorbées de l'antibiotique vont se retrouver dans le tube digestif et peuvent sélectionner des souches bactériennes résistantes, or ces fractions seront plus importantes avec l'ampicilline.

→ Leur **activité est diminuée par un pH urinaire alcalin.**

→ Leur **volume de distribution** est **faible** : **0,2 L/kg,** ce qui correspond à l'eau extracellulaire, donc ces antibiotiques ne vont pas atteindre les bactéries à localisations profondes et intracellulaires.

Ils ne sont pas non plus efficaces lors de prostatite (leur concentration n'est pas suffisante).

→ Leur **temps de demi-vie est court**, il faut donc faire des **doses fractionnées**, sauf pour la **céfovécine** qui a un temps de demi-vie long (1 seule injection dure 14 jours).

### 3. Triméthoprime-sulfamide

Ce sont des **bases et acides faibles**, qui ont un **large volume de distribution** (atteignent les localisions profondes et intracellulaires) et pénètrent dans les tissus prostatiques.

Les sulfamides sont **inactivés en présence de pus**.

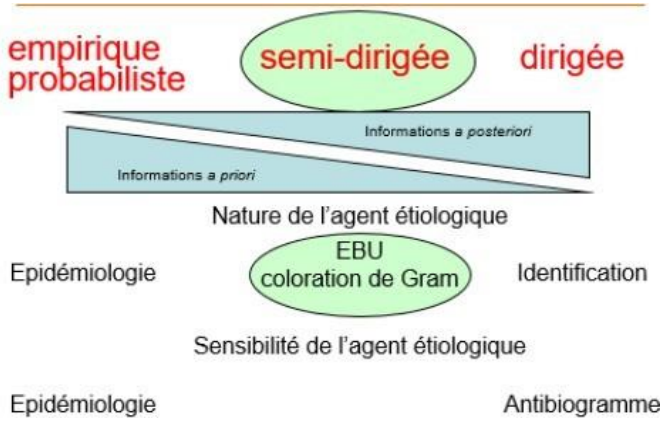
### 4. Nitrofurantoïne

La nitrofurantoïne est **activée à l'intérieur des bactéries**, par la formation **de composés intermédiaires.**

Il n'y a **pas d'effets systémiques** donc on ne peut pas l'utiliser en cas d'atteinte tissulaire, de complications ou encore de risque de bactériémie (donc il est utilisé seulement pour une cystite basse sans complications).

**L'élimination est très rapide** ($t_{1/2}$ = 0,5 à 1h) et son **activité est diminuée par un pH urinaire de type alcalin**.

## IV. Antibiothérapie semi-dirigée




*Il s'agit d'une antibiothérapie avec **des informations partielles sur la nature du pathogène impliqué.***

On peut faire une **coloration de Gram** afin d'avoir connaissance de la nature du pathogène en attendant le retour du labo, et également un **examen cytobactériologique des urines** (EBU).

Cela permet de cibler et réduire la liste des pathogènes possibles, et de faire une **première sélection de la famille d'antibiotiques** à utiliser.

### A. Méthode de collection des urines

La méthode de choix pour le prélèvement des urines est la **cystocentèse**, c'est celle qui réduit le plus le risque de contamination du prélèvement.

Pour les autres méthodes *(cathétérisation, miction spontanée, compression vésicale)*, on a des contaminations fréquentes de l'échantillon. En effet, pour la cathétérisation on a 26 % de positivité chez des sujets normaux, et 85 % de positivité sur des sujets normaux suite à une compression vésicale.

*<u>Rappel</u> : pour la miction spontanée, on ne prend ni les premiers ni les derniers jets.*

Après prélèvement, il faut **réfrigérer les urines dans les 15 minutes maximum**, afin de limiter la multiplication bactérienne qui fausserait les résultats. Elles peuvent ensuite être **gardées réfrigérées pendant 6 heures**.

L'interprétation du prélèvement urinaire sera différente selon la technique de prélèvements utilisée. Dans tous les cas, un **comptage bactérien est effectué**, mais les **seuils de positivités (en CFU/mL) varient** selon le risque de contamination :

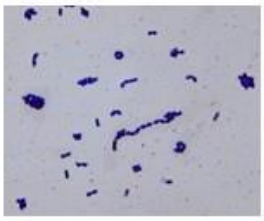
**Interprétation d'un prélèvent urinaire en termes de CFU/ mL selon la technique de prélèvement**

| Technique de prélèvement | | |
|---|---|---|
| Cystocentèse | >1000 | >100-1000 |
| Cathétérisation | >10 000 | >1000 |
| Miction spontanée | >100 000 | >10 000 |

On voit donc que logiquement, **plus le risque de contamination est faible, plus les seuils de positivité sont bas**.

## B. Coloration de Gram

Exemple Coque – Gram-positif



Exemple Bacille – Gram-négatif

La coloration de gram permet de **distinguer les bactéries gram - ou gram +**. Ce sont des tests faciles à réaliser et qui aident réellement à la décision de l'antibiotique à utiliser !

Si en plus on a un pH urinaire extrême *(acide ou basique)*, on peut **corréler le résultat de la coloration avec le pH et en déduire le pathogène.**

| pH urines | Bâtonnets | Coques |
|---|---|---|
| ACIDE | *E. coli* | *Streptococcus* |
| BASIQUE | *Proteus* | *Staphylococcus* |

Cette coloration de Gram permet donc de **cibler l'antibiothérapie**.

Dans le cadre de **bactéries gram +**, on sait que ce sont staphylocoques et des streptocoques, dont les sensibilités sont relativement **homogènes** entre les souches. On peut ainsi faire une antibiothérapie de première intention sur la base des sensibilités décrites.

## CYSTITES

| Pathogènes | Chien (%) | Chat (%) | Antibiotiques |
|---|---|---|---|
| *Staphylococcus*<br>*Streptococcus*<br>*Enterococcus** | 12-16 | 13-18 | Amoxicilline<br>Amoxicilline-clavulanique<br>Cefalexine, Cefovecine *<br>Nitrofurantoïne<br>Triméthoprime-sulfamide |

*Rq : sur ce tableaux, le pourcentage concerne l'ensemble des cystites (et pas uniquement celles à germes gram +).*

On voit que pour une cystite, les antibiotiques conseillés sont l'**amoxicilline**, associé ou non à **l'acide clavulanique**.

*Rq : en effet, les BLSE sont principalement produites par les bactéries gram -*

La **céfalexine** *(céphalosporine de première génération donc non critique)*, est très intéressante car son volume de distribution est plus important que l'amoxicilline, elle peut donc atteindre des cibles plus profondes. Cependant, elle est très régulièrement en rupture de stock…

La **cefovecine** est un antibiotique critique, donc il faut avoir des éléments pour l'utiliser. Enfin on peut aussi utiliser le **nitrofurantoïne** et le **triméthoprime-sulfamide**.

Pour les **bactéries gram -**, il y a plus d'incertitudes car les **sensibilités sont bien moins homogènes,** et les pathogènes possibles plus diversifiés.

Ce sont **majoritairement des *E. coli***, mais d'autres espèces sont possibles. Et même au sein des entérobactéries *(E.coli, Klebsiela, Enterobacter…)*, la **sensibilité peut varier en fonction des souches**.

Il ne faut pas négliger non plus des pathogènes certes minoritaires, mais à sensibilité réduite comme

*Pseudomonas* ou *Mycoplasma*.

Il est donc intéressant d'aller jusqu'à **l'identification du pathogène quand on se retrouve face à des bactéries gram -.**

En ce qui concerne les **pathogènes minoritaires** (et moins sensibles), on dispose de 3 familles actives : les **béta-lactamines (céphalosporines),** les **fluoroquinolones** et les **aminoglycosides**.

**Pathogènes minoritaires**

| Pathogènes | Chien (%) | Chat (%) | Antibiotiques |
|---|---|---|---|
| *Pseudomonas aeruginosa* | 5<br>0-20 | 11<br>0-20 | Fluoroquinolones *<br>Béta-lactamines (céphalosprines)<br>Gentamicine |
| *Mycoplasma* | 4 | 1 | Fluoroquinolones *<br>Tétracycline |
| *Pasteurella* | ? | 2 | Ampicilline<br>Fluoroquinolones * |

* Antibiotique d'importance critique (Arrêté du 18 mars 2016)

On peut également remarquer que les fluoroquinolones sont efficaces sur les 3 types de pathogènes, mais on rappelle que ce sont des antibiotiques critiques donc **non utilisables en première intention sans justification**.

### C. Bilan sur les antibiothérapies probabiliste et semi-dirigée

Lors de **cystites** pour lesquelles on ne suspecte pas d'atteintes profondes, on a à notre disposition :

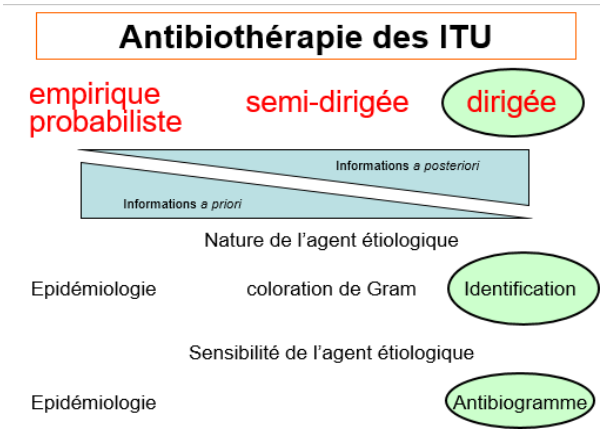
- **Amoxicilline (+/- acide clavulanique) ou triméthoprime-sulfamide**, pour tous les pathogènes sauf *Pseudomonas* (qui reste le plus fréquent des minoritaires)
- **Fluoroquinolones** mais jamais en première intention, sauf si on a identifié *Pseudomonas* ou *Mycoplasma*.

Lors d'infections plus profondes, comme des **pyélonéphrites,** on peut utiliser :

- **Triméthoprime-sulfamide** ou **fluoroquinolones**
- **Céphalosporines** : on va plutôt les éviter en première intention, car leur impact sur la flore non ciblée est plus important. En effet, les BLSE *(β-lactamase à spectre étendu)* se transmettent bien plus facilement *(transfert horizontal sur plasmide)* que les résistances induites par les fluoroquinolone
- **Aminoglycosides** : il ne faut pas les négliger par crainte de leur toxicité rénale ! En effet, elle n'est pas massive si l'animal n'est pas déjà insuffisant rénal, et de plus on peut la contrôler, par des mesures de créatininémie au cours du traitement. Ce n'est donc pas une contre- indication absolue.

*Rq : on rappelle que dans le cas d'infections profondes, le volume de distribution de l'amoxicilline et de l'ampicilline ne sont pas suffisants.*

## *V.* Antibiothérapie dirigée




Dans ce cas, on a eu les résultats de laboratoire, on connait donc **l'espèce du pathogène** et on a aussi les **résultats de l'antibiogramme**.

Un résultat *S signifie sensible, R signifie résistant, I signifie intermédiaire*.

Le résultat I prend en compte les cas particuliers, tel que les infections du tractus urinaire pour lesquelles l'antibiotique se concentre dans la biophase, à ce moment-là la bactérie est sensible car la concentration est importante.

L'antibiogramme donne également une **information indirecte sur la CMI**, en effet si le pathogène est sensible, c'est que sa **CMI est égale ou en dessous du seuil de sensibilité**.

Lorsque les résultats de l'identification et de l'antibiogramme confirment le choix de l'antibiotique prescrit en première intention, on ne change pas.

Lorsque les résultats de l'identification et de l'antibiogramme ne sont pas en faveur de l'antibiotique prescrit en première intention, on modifiera le traitement.

Cas de *Pseudomonas aeruginosa*, pathogène peu fréquent mais contre lequel peu d'antibiotiques sont actifs sauf :

- Fluoroquinolones,
- Aminoglycosides

### A. Fluoroquinolones

Ce sont des molécules **amphotères, liposolubles**, à **distribution large**, qui pénètrent dans la prostate et les abcès. Cependant, leur **activité diminue si on a un pH urinaire acide**.

### B. Gentamicine - aminoglycosides

Ce sont des **molécules très polaires**, ayant un **faible volume de distribution**, qui ne pénètrent pas dans la prostate et qui **ne sont absorbées par voie orale**. L'activité est **diminuée par un pH urinaire acide**, et il y a une **toxicité rénale**.

Il ne faut pas les exclure systématique à cause de cette toxicité rénale *(sauf si l'animal est déjà insuffisant rénal)* car le risque peut être contrôlé. Cependant, l'absence de voie orale ou d'atteinte de la prostate peuvent constituer des critères d'exclusion !

## VI. Valeur prédictive de l'antibiogramme pour les infections du tractus urinaire

**Rappel** : le laboratoire mesure des diamètres, avec un seuil au-dessus duquel c'est sensible et en dessous duquel cela est résistant. Ces diamètres sont reliés à des CMI, dont les valeurs critiques qui sont utiliséespour définir les catégories sensible et résistant correspondent à des concentrations sanguines et non urinaires.

Si le **résultat est sensible (S)**, il n'y a pas de problèmes à l'utilisation de cet antibiotique.

Si le **résultat est intermédiaire (I)**, c'est à nous de décider selon le contexte.

Par exemple, dans le cadre d'une cystite, on sait qu'il y a concentration de l'antibiotique dans les urines, et le résultat **I** équivaut à un résultat S.

Si le **résultat est résistant**, on se demande quelles sont les concentrations pertinentes :

- Pour une **infection du tractus urinaire basse**, l'antibiotique agira dans les urines donc la concentration pertinente est la **concentration urinaire**, ce qui ne correspond pas à l'antibiogramme.
  Ce dernier est donc **peu prédictif d'un échec thérapeutique**.

- Pour une **infection du tractus urinaire haute et/ou profonde**, l'antibiotique agira au niveau tissulaire donc la concentration pertinente est la **concentration plasmatique**, ce qui correspond à **l'antibiogramme qui est donc prédictif**.

| AB | Dose mg/kg | voie | Intervalle (h) | Concentration urine (µg/mL) CMI coli (S - R) |
|---|---|---|---|---|
| Ampi | 22 | PO | 8 | 309 (4 - 16) |
| Amox | 11 | PO | 8 | 202 (4 - 16) |
| Chloram | 33 | PO | 8 | 124 (8 - 16) |
| Nitrofurantoïne | 4.4 | PO | 8 | 100 (25 - ) |
| TMP-Sulfa | 13 | PO | 8 | 26/79 (4/64 - 8/256) |
| Genta | 2 | SC | 8 | 107 (2 - 4) |
| Cefalexine | 8 | PO | 8 | 225 (8 - 32) |
| Enroflox | 2.5 | PO | 12 | 40 (0.5/1 - 2) |
| Tétracycline | 18 | PO | 8 | 138 (4 - 8) |

Pour les antibiotiques ci-dessus, on voit deux valeurs entre parenthèse qui sont **les valeurs de CMI seuils** pour les catégories **sensible** (en bleu) et **résistant** (en rouge).

On voit que la concentration dans les urines est supérieure au seuil résistant, donc ces antibiotiques seront actifs dans les urines contre la plupart des bactéries qualifiées **R**, et **l'antibiogramme n'est donc pas pertinent**.

A**ttention on rappelle que ceci n'est valable que dans le cas des infections du tractus urinaire basse et non profondes !**

Dans cette optique, des études expérimentales ont montré que la **tétracycline** peut être efficace sur *Pseudomonas*, déclaré résistant à tétracycline.

De même, la **céphalexine** peut être efficace sur une *Klebsiella* déclarée résistante.

Des essais cliniques ont été réalisés chez l'homme :

- Le premier essai a été fait sur 545 patients, on a utilisé un antibiotique et regardé quel est le pourcentage de guérison selon le résultat de l'antibiogramme. On voit que lorsque que le pathogène est déclaré sensible à l'antibiotique, ce dernier ne fait pas beaucoup mieux que quand le pathogène est déclaré résistant.

| Résultat antibiogramme | % guérison |
|---|---|
| Sensible | 66 |
| Résistant | 60 |

- Le deuxième essai : on a fait une antibiothérapie empirique chez 156 patients, on voit que l'on a quand même 61 % de guérison si l'E. coli était donnée résistante à l'antibiotique donné en première intention. Si l'E. coli était donnée sensible, on atteint 89 % de guérison.

Donc dans ce cas, on aurait tout de même une efficacité non négligeable en utilisant un antibiotique contre le lequel la bactérie est donnée résistante, mais on note tout de même que **l'efficacité augmente si la bactérie est donnée sensible**.

Si l'on veut pouvoir raisonner sur des concentrations, il est possible de demander au laboratoire qu'il transmette les valeurs de **CMI seuil pour la catégorisation sensible**. On saura alors que les bactéries déclarées sensibles ont une CMI inférieure ou égale à la valeur transmise.

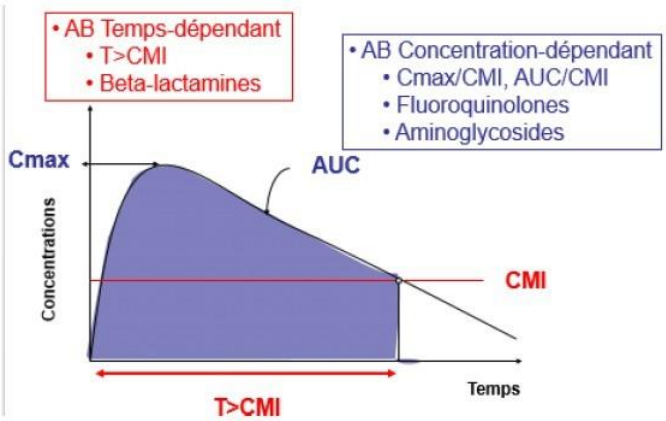
On préconise une **concentration urinaire égale à 4 fois la CMI pour voir une efficacité minimale de 90 %,** ce à quoi on arrive très facilement avec le phénomène de concentration de l'antibiotique dans les urines.

Sous réserve bien sûr que les **concentrations urinaires soient représentatives de celles de la biophase**...

# VII. Les schémas posologiques

## A. Rappel sur les critères PK/PD

*(cf. cours précédent sur les PK/PD des antibiotiques)*




Pour les <u>antibiotiques temps-dépendants</u>, on veut un temps important pendant lequel la concentration plasmatique est supérieure à la CMI.

Pour les béta-lactamines, le temps de demi-vie est court, donc pour être au-dessus de la CMI, il faut **répéter les administrations** *(voir les possibilités des propriétaires)*.

On rappelle qu'il existe des formules longues actions, qui sont bien pour l'efficacité contre le pathogènes, mais **désavantageuses** par rapport à **l'exposition des flores non ciblées**.

Pour les **<u>antibiotiques concentration-dépendants</u>**, on veut **augmenter l'intensité** de l'exposition des bactéries *(accroître Cmax/CMI ou AUC/CMI)*.

Ainsi, on regroupera les doses pour ne faire **qu'une dose journalière,** et pour les aminoglycosides, il n'y a pas de voie orale donc c'est au vétérinaire de faire l'injection.

## B. Voie et rythme d'administration

→ **Dose journalière en une fois** pour les <u>antibiotiques concentration-dépendant</u>.

→ **Dose journalière fractionnée** pour les <u>antibiotiques temps-dépendant</u>, ou formulation longue action.

## C. Durée de l'antibiothérapie

On rappelle qu'il n'y a **pas d'essais cliniques validant les durées optimales** pour la mise sur le marché du médicament. De plus, les durées sont corrélées positivement avec l'apparition de résistance. On visera donc la borne inférieure des recommandations.

Lors **<u>d'infection du tractus urinaire basse non compliquée</u>**, les recommandations sont de 7-10 jours, on visera donc **7 jours**.

Lors **<u>d'infection du tractus urinaire haute et/ou compliquée</u>** *(prostatite, pyélonéphrite, urolithiase ….)*, les recommandations vont de 3 à 6 semaines, on visera donc **3 semaines**, ce qui est déjà beaucoup.

L'important est de mettre en place quand c'est possible des urocultures pour surveiller l'efficacité du traitement (surtout pour les infections du tractus urinaire hautes et compliquées), au minimum 4 jours après le début du traitement.

On refait donc un prélèvement et on peut regarder la présence de bactéries dans les urines :

- Si les **urines sont stériles**, on continue le traitement quand même jusqu'à la date prévue, mais on sait que l'antibiotique est actif, au moins sur les bactéries en suspension dans les urines
- Si **on voit encore des bactéries**, alors l'antibiotique utilisé en première intention n'est pas le bon, et on en changera en fonction du retour du laboratoire.

Puis on **refait une uroculture 4-7 jours après la fin du traitement** :

- Si les **urines sont stériles**, alors on peut parler de **guérison**
- Si on voit des **bactérie**s :
    - Soit ce sont les mêmes bactéries, et on parle de **rechute.** On avait sûrement une **localisation profonde** qu'on n'avait pas anticipée. Le **volume de distribution** n'était sûrement pas approprié pour atteindre les bactéries, et il faudra **changer d'antibiotique**.
    - Si ce sont d'autres bactéries, on a eu une **réinfection**, il y a donc un problème au niveau du **tractus urinaire** de l'animal qui se recontamine.

*Rq : à l'heure actuelle en médecine humaine, sur des cystites non compliquées chez les femmes, les doses ont été diminuées à une administration unique.*

## D. Thérapeutiques adjuvantes

*Rq : elles ne sont **pas forcément conseillées**, à voir selon les cas.*

→ On peut **augmenter la diurèse** pour augmenter la vidange des bactéries, ce qui est un facteur limitant de la colonisation bactérienne. Probablement plus utile en début d'infection, sur une cystite simple.

Cependant, on dilue ainsi les urines, et donc les concentrations des antibiotiques (il reste moins longtemps), et on réduit le pouvoir antibactérien des urines *(qui est plus important chez le chat)*. De plus, c'est bien sûr inefficace sur les biophases tissulaires.

→ On peut **modifier le pH des urines**, mais il n'y a pas de démonstration que ce soit réellement efficace et améliore la guérison.

On le fera si on a d'autres justifications en faveur, comme dans le cas de calculs urinaires par exemple.