

Animaux de rente

>> Thérapeutique

>> L'AUTEUR
Pascal RICHEZInfections du veau à *C. perfringens* :
la bacitracine est active *in vitro*

Les infections à *Clostridium perfringens* sont une cause d'entérites des veaux. Les animaux atteints pourraient être traités avec succès par la bacitracine, active *in vitro*.

Le forum qui a réuni les buiatres venus de toute l'Europe à Marseille, du 1^{er} au 3 décembre dernier, a été l'occasion d'une mise à jour sur les infections digestives dues à *Clostridium perfringens* chez le veau. Une première intervention a montré que ces infections, plus connues chez le porc (diarrhée néonatale du porcelet), le lapin ou les bovins adultes (entérotaxémie), semblent aussi être une cause d'entérites du veau. Le caractère pathogène des *C. perfringens* de type A et de l'alphatoxine qui en est dérivée a notamment été démontré lors d'étude cliniques après infection expérimentale. L'opportunité d'une vaccination spécifique semble une des voies prometteuses dans le contrôle de ces infections mais des travaux sont encore nécessaires pour en valider le bien-fondé.

Extrapolation à partir du lapin

Une autre approche était présentée en parallèle, avec une proposition d'extrapolation de ce qui est déjà bien connu dans le traitement des infections digestives à *C. perfringens* chez le lapin. Une approche pharmacodynamique du traitement de ces infections chez le veau a été effectuée en trois temps : détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la bacitracine vis-à-vis des 50 souches de *C. perfringens* isolées chez des veaux morts à la suite d'entérites imputables à cet agent pathogène, évaluation du potentiel bactéricide et caractérisation du type d'action

«Le schéma thérapeutique idéal doit permettre le maintien au site infectieux de concentrations bactéricides pendant toute la durée du traitement.»

bactéricide, mesure du risque de développement de résistances. Ces propriétés seront ensuite prises en compte pour l'établissement de la posologie optimale, en suivant les règles applicables aux modèles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD), une fois connu le profil pharmacocinétique de la bacitracine dans l'intestin du veau.

Activité bactéricide

La détermination des CMI en milieu anaérobie (normes CLSI mises en œuvre au LVD de Rennes) a conduit à une valeur statistique de 1,2 mg/l pour la CMI 90 (inhibant donc 90 % des souches), aucune souche parmi les 50 isolées ne montrant de caractère de résistance. Toutes les souches, sans exception, étaient en effet inhibées à la concentration de 4 mg/l. La figure montre le profil pharmacodynamique de l'activité bactéricide de la bacitracine vis-à-vis de *C. perfringens*. A la valeur de CMI (1 mg/l pour la souche testée), l'activité est typiquement bactériostatique. En revanche, l'activité devient nettement bactéricide (diminution de l'*inoculum* de départ par un facteur supérieur à 1 000) quand on augmente la concentration locale d'un facteur 2 x, 4 x ou 8 x. La réponse reste toutefois similaire à partir de 2 x la CMI, le seul bénéfice à 8 x la CMI étant une persistance plus grande de l'effet.



▲ Les entérites du veau à *Clostridium perfringens* sont une cible pour la bacitracine efficace *in vitro*.

Ceci décrit parfaitement un mode d'action bactéricide de type concentration-indépendant (ou temps-dépendant), ce qui signifie que le schéma thérapeutique idéal devra permettre le maintien au site infectieux (milieu intestinal) de concentrations bactéricides pendant toute la durée du traitement, sans qu'il soit nécessaire d'obtenir des concentrations plus élevées.

La CMI reste inchangée

La connaissance des CMI et de ce profil bactéricide conduit donc tout naturellement à proposer un schéma thérapeutique permettant le maintien de concentrations minimales bactéricides (le double de la CMI 90 donc, soit 2 x 1,2 mg/l = 2,4 mg/l) en bacitracine libre (non liée) au site infectieux.

«Les propriétés de la bacitracine sont favorables à l'existence de fortes concentrations dans la lumière digestive.»

Le risque de développer des résistances a été pris en compte dans ce programme de recherche en incubant des souches de *C. perfringens* dans des conditions susceptibles de favoriser l'émergence de souches résistantes. Un milieu enrichi en bacitracine à une concentration correspondant à 50 % de la CMI a servi de milieu de culture. Les souches issues de ce milieu ont été repiquées sur un milieu identique, contenant donc de la bacitracine à 50 % de la CMI et ainsi de suite jusqu'au septième passage. La CMI mesurée après le dernier passage est restée inchangée (tableau), ce qui indique que des conditions très favorables (milieu sub-inhibiteur sélectionnant en principe les souches résistantes) n'ont pas entraîné l'émergence de souches résistantes.

Faible potentiel d'apparition de résistances

Cette observation est un bon indicateur du faible potentiel d'induction de résistances avec la bacitracine, à l'instar de qu'on peut observer avec d'autres polypeptides vis-à-vis des germes habituellement sensibles (colistine vis-à-vis d'*Escherichia coli* par exemple).

L'approche pharmacocinétique qui manque encore aujourd'hui pour compléter ce travail devra déterminer *in vivo* l'évolution des concentrations en bacitracine dans le contenu digestif (site d'action) après administration chez des veaux. Il sera alors possible de calculer précisément la dose qui permet le maintien de concentrations bactéricides satisfaisant aux critères décrits plus haut.

La bacitracine est une macromolécule (masse molaire = 1 422 daltons) hydrosoluble, donc *a priori* non absorbable par la paroi digestive (d'une façon générale, les molécules d'une masse molaire supérieure à 600 ne sont pas absorbées, sauf rares cas de transports actifs).

Le principe de la cascade

Ces propriétés sont favorables à l'existence de fortes concentrations dans la lumière digestive (cas des autres polypeptides, comme encore une fois la colistine ou même la bacitracine chez le lapin ou le porc par exemple).

Toutes les conditions sont donc réunies pour faire de la bacitracine une molécule candidate pour une application clinique contre les diarrhées du veau à *C. perfringens*. Un intervenant a rappelé que cette utilisation est effectivement mise en œuvre avec succès en faisant appel au principe de la cascade en appliquant au veau les mêmes doses que celles autorisées chez le lapin dans une indication identique (420 UI/kg/jour), la durée étant toutefois limitée à 3 à 5 jours chez le veau. Il ne semble en effet pas exister actuellement de médicament autorisé spécifiquement dans cette indication.

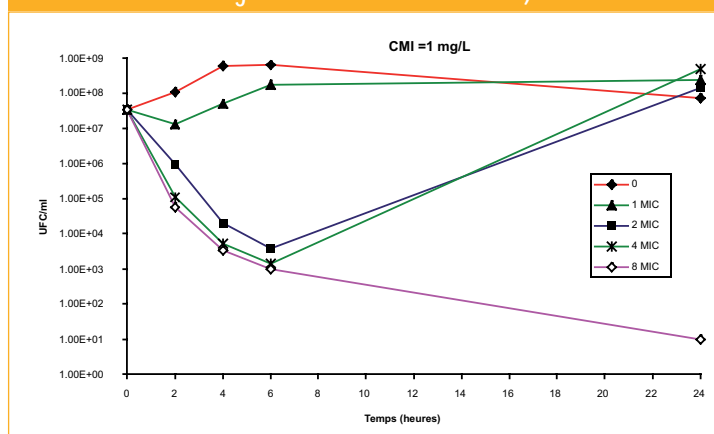
La reconnaissance récente de cette affection et la disponibilité simultanée de techniques préventives (vaccin) et curatives (bacitracine) ont ainsi laissé entrevoir à l'auditoire des solutions pour le contrôle des entérites du veau à *Clostridium perfringens*. ■

Evolution des CMI (mg/l) après plusieurs passages en série dans un milieu sélectionnant les souches résistantes

Passage n°	CMI (mg/l)
0	2
1	3
2	3
3	3
4	4
5	3
6	2
7	2

▲ Des conditions très favorables (milieu subinhibiteur sélectionnant en principe les souches résistantes) n'ont pas entraîné l'émergence de souches résistantes.

Evolution de la taille de l'inoculum bactérien après mise au contact de concentrations croissantes en bacitracine (de 0 x à 8 x la valeur de CMI, 1 mg/l dans le cas de cette souche)



▲ L'activité devient nettement bactéricide (diminution de l'inoculum de départ par un facteur supérieur à 1 000) quand on augmente la concentration locale d'un facteur 2 x, 4 x ou 8 x.

>> GROS PLAN

Un antibiotique polypeptidique bactéricide

La bacitracine est un antibiotique polypeptidique constitué par un mélange de plusieurs polypeptides étroitement liés. Elle inhibe la biosynthèse au niveau de la paroi cellulaire en inhibant la pyrophosphatase et possède ainsi des propriétés bactéricides.

Son spectre d'action comprend principalement des coques et bacilles Gram positif, en particulier les clostridies, agents impliqués dans les entérotoxémies des ruminants, l'entérite nécrotique des volailles, certaines entérites émergentes du porcelet et du veau, l'entérocolite du lapin...

Une macromolécule non absorbée

Molécule de grosse taille, elle n'est quasiment pas absorbée, ce qui renforce son efficacité dans le tube digestif. L'apparition de résistances chez les bactéries est plus rare et plus lente que pour la plupart des autres familles antibiotiques.

Autorisée jusqu'à ces dernières années comme additif pour toutes les espèces animales, incluant les bovins, l'utilisation de la bacitracine est désormais limitée au contrôle des infections digestives à *Clostridium perfringens* chez le lapin. La posologie de la bacitracine chez le lapin est de 420 UI/kg/jour pendant 5 à 17 jours (soit 1 sachet de 100 g de la spécialité Bacivet-S ND (Alpha) pour 1 000 kg de poids vif/jour). **P.R.**