

Animaux de compagnie

>> Dermatologie

L'AUTEUR

Nicolas FAUCHIER

Associations d'antibiotiques : intéressantes dans le traitement systémique de pyodermites canines

Lors du dernier congrès du Gedac*, les 5 et 6 mars à Toulouse, une journée était consacrée à la bactériologie et notamment aux résistances bactériennes. Dans ce contexte, notre confrère Eric Guaguère a fait le point sur l'intérêt et les limites de l'utilisation des associations d'antibiotiques pour le traitement systémique d'infections cutanées canines. Leurs indications, parfois particulièrement bénéfiques, restent toutefois rares et il convient de les prescrire avec discernement et parcimonie.

La notion de synergie / antagonisme des antibiotiques date des années 50 et l'intérêt d'associations bien choisies est indéniable pour lutter contre certaines infections bactériennes. Comme pour toute administration d'antibiotiques, ce mode d'utilisation associée doit prendre en compte le risque de développement de résistances multiples en médecine humaine – en particulier les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) – mais aussi en médecine vétérinaire (*S. pseudintermedius* résistants à la méthicilline-SPRM).

Au fil des ans, une utilisation croissante et parfois « anarchique » des antibiotiques a été constatée en médecine vétérinaire et le mot d'ordre est aujourd'hui à un retour à des pratiques raisonnées.

En dermatologie canine, les pyodermes bactériennes ne sont pas rares et sont souvent secondaires à une autre affection. Le germe le plus souvent responsable est justement *S. pseudintermedius*, mais de nombreuses autres bactéries peuvent être impliquées. Si l'utilisation systémique d'une association d'antibiotiques peut être intéressante, il convient avant de la prescrire d'en évaluer les bénéfices et les inconvénients.

Intérêts d'une association d'antibiotiques (AA)

L'interaction de deux antibiotiques peut produire quatre effets principaux (lire encadré).

Si l'AA est bien choisie, 3 intérêts principaux peuvent être obtenus :

- le spectre antibactérien est élargi grâce à la synergie ou à un effet additif (cas le plus fréquent) ;
- l'AA réduit le risque de sélection de mutants résistants ;
- l'utilisation d'une AA adaptée peut également augmenter la vitesse de bactéricidie et diminuer ainsi la durée du traitement ; en cas d'effet synergique, il est parfois envisageable de réduire les doses administrées de chaque antibiotique.

Compte tenu des interactions décrites, une association d'antibiotiques peut aussi ne présenter aucun intérêt, voire se révéler néfaste : si un traitement de ce type semble indiqué, il est donc impératif de respecter certaines règles pour sélectionner les antibiotiques administrés.

Comment choisir les antibiotiques d'une association ?

Il est avant tout unanimement admis que l'association de plus de deux antibiotiques est à proscrire.

La condition préalable pour une AA efficace est que l'effet synergique ait été démontré *in vitro*. Différentes méthodes permettent

d'apprécier le comportement *in vitro* d'une AA ; celle de référence est la technique de l'échiquier.

Cet effet synergique *in vitro* est bien connu pour certaines associations : pénicilline – aminosides (en général la gentamicine), amoxicilline – céphalosporines de 3^e génération, β -lactamines – fosfomycine (qui possède une action synergique contre *S. aureus* et les SARM, si celui-ci est sensible à la fosfomycine). Pour d'autres associations, les interactions restent en revanche sujettes à discussion (par exemple l'association fucidine-fluoroquinolone).

L'activité d'une association varie en fonction des espèces bactériennes, mais aussi selon les souches pour une même espèce. Il est donc utile de vérifier l'activité *in vitro* de l'AA envisagée sur chaque souche isolée ; en pratique quotidienne, cette vérification est habituellement limitée à un antibiogramme, les méthodes citées précédemment étant réservées à des laboratoires spécialisés.

Un effet synergique *in vitro* ne garantit toutefois pas la même efficacité lors d'un traitement : chez l'Homme, les résultats *in vitro* et *in vivo* ne sont pas toujours corrélés : il existe par exemple une distorsion pour les ostéomyélites.

Une bonne corrélation *in vitro* et *in vivo* dépend de deux conditions :

- **les deux antibiotiques** de l'association doivent être actifs au sein du site infecté ;
- **leurs cinétiques de distribution** sur le site à traiter doivent permettre d'atteindre leurs concentrations efficaces concomitamment : certains antibiotiques administrés simultanément peuvent en effet se trouver dissociés en raison de caractéristiques pharmacocinétiques *in vivo* différentes (dissociation de pénétration). Pour ces « fausses associations », l'effet bénéfique n'est plus optimal ou peut être absent *in vivo*. La connaissance de la cinétique des antibiotiques pour le site de traitement envisagé est donc nécessaire afin de bien sélectionner une AA.

Applications en dermatologie canine

Il n'existe pas d'études contrôlées *in vivo* des effets de l'utilisation systémique d'associations d'AA en dermatologie canine. Les applications qui peuvent être proposées sont donc le résultat d'une extrapolation des connaissances en médecine humaine, mais aussi de données plus empiriques issues de l'expérience en pratique vétérinaire.

Les indications potentiellement intéressantes semblent limitées, voire exceptionnelles :

- **des dermatoses** pour lesquelles le pronostic vital est engagé : un spectre élargi et surtout une vitesse de bactéricidie augmentée permettant de juguler l'infection plus rapidement peuvent être salvateurs ; cette situation peut se présenter lors de :
 - **cellulites démodéciques** généralisées, accompagnées d'un syndrome fébrile et d'un état comateux ; le risque septicémique est alors important ; un traitement à l'aide d'une association amoxicilline/acide clavulanique ou céfalexine / fluoroquinolone peut être préconisé ;

- **certaines infections à Gram négatifs** stricts ; ainsi, une pyodermite provoquée par une infection primitive par *Pseudomonas* peut se manifester par des lésions cutanées ponctiformes, mais aussi par des symptômes systémiques, pouvant entraîner un risque vital (AA envisageable : amoxicilline-acide clavulanique / quinolones) ;
- **syndrome toxinique** ou choc toxinique staphylococcique (AA envisageable : amoxicilline-acide clavulanique / quinolones) ;
- **syndrome de Lyell** (nécrolyse épidermique toxique, dont la cause est fréquemment médicamenteuse, avec des complications dues à des infections secondaires) ;
- **brûlures étendues** ;
- **des pyodermites spécifiques** : nocardiose, actinomycose, actinobacillose, mycobactériose, etc. Ces pyodermites rares nécessitent un diagnostic de laboratoire mettant en œuvre des techniques spécifiques.

L'utilisation d'une AA pour le traitement d'infections pluribactériennes est en revanche rarement justifiée : par exemple, si la mise en évidence concomitante de *S. pseudintermedius* et de *Pseudomonas* est relativement fréquente lors de pyodermites telles que des cellulites et des furonculoses interdigitées, l'infection par *Pseudomonas* est généralement secondaire et un traitement efficace contre les seuls staphylocoques permet le plus souvent de résoudre le problème.

Compte tenu de ces indications potentielles en dermatologie canine, l'administration en aveugle pour un traitement en première intention des pyodermes ne paraît pas judicieuse.

En revanche, après la réalisation d'un antibiogramme (systématique ou après l'échec d'un traitement antibiotique en monothérapie), la prescription d'une AA peut être envisagée, après une réflexion préalable : cette dernière, qui consiste en une discussion contradictoire préalable entre le praticien et un bactériologiste vétérinaire compétent devrait être la règle.

Conclusion

L'intérêt des associations d'antibiotiques dans le traitement des pyodermes canines est limité à des cas où une monothérapie se révèle insuffisante. Une prescription à mauvais escient ou l'administration d'une mauvaise association ne bénéficie pas à l'animal en traitement et peut même être moins efficace qu'une monothérapie ; elle peut également participer à la sélection de germes multirésistants. Autant de raisons qui doivent conduire à une concertation systématique avec un bactériologiste avant la prescription. En outre, lors de l'échec d'un premier traitement, il convient également de s'interroger sur la pertinence du diagnostic établi avant de décider de mettre en place un traitement avec une association d'antibiotiques. ■

**Gedac : Groupe d'étude en dermatologie des animaux de compagnie de l'Association française des vétérinaires pour animaux de compagnie.*



Furonculose interdigitée sévère chez un chien ; une telle affection peut parfois faire l'objet d'un traitement à l'aide d'une association d'antibiotiques.

Eric Guaguère

>> GROS PLAN

Effets possibles d'une association d'antibiotiques

L'interaction de deux antibiotiques peut produire quatre effets principaux :

- **l'indifférence** : l'activité d'un antibiotique n'a aucune influence sur l'activité de l'autre ;
- **l'addition** : l'effet de l'association est égal à la somme des effets produits par chacun des antibiotiques pris isolément ($1+1=2$) ;
- **synergie** : l'effet de l'association est supérieur à la somme des effets produits par chacun des antibiotiques pris isolé-

ment ($1+1>2$) ; les mécanismes à l'origine de cette synergie sont variés : pénétration d'un antibiotique dans la bactérie facilitée par l'autre molécule (par exemple lors de l'association d'un antibiotique inhibant la synthèse de la paroi de la bactérie, tel que les β -lactamines, avec un aminoside), inhibition séquentielle d'une même voie métabolique (triméthoprime-sulfamides), inhibition des β -lactamases, etc. ;

- **antagonisme** : l'effet de l'association est inférieur à la somme des effets produits

par chacun des antibiotiques pris isolément ($1+1<2$). Les causes d'antagonisme sont également variées : association d'un antibiotique bactériostatique et d'une β -lactamine (des antibiotiques bactériostatiques - tétracyclines, etc. – diminuent l'activité bactéricide des β -lactamines qui sont actives sur les bactéries en phase de multiplication), inhibition du transfert actif des aminosides (ainsi, l'association *in vitro* d'un aminoside avec une tétracycline réduit la pénétration de l'aminoside dans la bactérie), etc.