

Animaux de compagnie

>> Essais cliniques

L'AUTEUR

Pascal RICHEZ

Entéropathie épizootique du lapin : des études précisent la posologie optimale de la bacitracine

Des études, présentées lors des Journées de la recherche cynicole, en novembre dernier, au Mans, ont permis de préciser la posologie optimale de la bacitracine pour le contrôle des surinfections à *Clostridium perfringens* lors d'entéropathie épizootique chez le lapin. L'efficacité de la dose déterminée a été confirmée lors d'essais cliniques.

Les 12^{èmes} Journées de la recherche cynicole, au Mans, en novembre dernier, ont consacré une session à l'entéropathie épizootique du lapin (EEL). Une équipe a présenté les résultats d'une approche très actuelle en matière de calcul de posologie. Une forme hydrosoluble de bacitracine a été enregistrée récemment en France (Bacivet-S ND, Alpharma) pour la réduction des signes cliniques et de la mortalité dus aux infections à *Clostridium perfringens* sensible à la bacitracine lors d'EEL.

La dose active a été prédite par une approche pharmacocinétique / pharmacodynamique (PK/PD). L'approche pharmacodynamique a permis de déterminer *in vitro* les valeurs de concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la bacitracine vis-à-vis de souches cliniques de *Clostridium perfringens* isolées chez des lapins lors d'épisodes d'EEL, la capacité éventuelle de la bacitracine à induire des résistances et son profil de bactéricidie.

L'approche pharmacocinétique consistait à déterminer *in vivo* l'évolution des concentrations en bacitracine dans le cæcum (site d'action) et le sang après administration de Bacivet-S ND chez des lapins.

Profil pharmacodynamique

Les CMI de la bacitracine ont été déterminées en anaérobiose pour 85 souches prélevées directement du cæcum chez des lapins atteints d'EEL. La relation entre la concentration en bacitracine et le pourcentage d'inhibition cumulée était représentée par une sigmoïde dont l'équation a permis d'établir une CMI₉₀ de 930 µg/l. Aucune souche n'était résistante à la bacitracine. Les recherches d'induction de résistances n'ont montré aucune tendance à l'augmentation des CMI après 7 passages en série en milieu sub-inhibiteur.

Un profil bactéricide de type temps-dépendant (concentration-indépendant) a été mis en évidence dès le double de la CMI. La concentration minimale bactéricide de la bacitracine était donc ici de 2 x 930 µg/l, soit 1860 µg/l (environ 120 UI/l, sur la base d'une activité de 65 UI/mg).

Profil pharmacocinétique

Quatre-vingt huit lapins ont reçu du Bacivet-S ND dans l'eau de boisson pendant 7 jours aux doses de 105, 210, 420 ou 840 UI/kg/jour. La teneur en bacitracine a été mesurée dans le cæcum par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC/MS-MS) après ionisation en interface électro-spray (ESI) aux troisième et septième jours du traitement aux temps 0, 4 h, 8 h, 12 h et 24 h après le début de la distribution d'eau supplémentée.



La non absorption apparente de la bacitracine est un atout en terme de résidus dans les viandes d'animaux traités.

Pascal Richez

La figure montre les valeurs seuils représentant les seuils de CMI_{90} et CMB_{90} (930 et 1860 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de contenu caecal). La courbe moyenne montrait un plateau entre 4 et 12 heures correspondant globalement à la période diurne, la phase post-nocturne (temps 0 et 24 h) se traduisant par les valeurs les plus basses.

Le seuil de CMB_{90} de 1860 $\mu\text{g}/\text{kg}$ n'a pas été maintenu aux doses de 105 et 210 UI/kg. En revanche, la dose de 420 UI/kg a permis le maintien de ce seuil même en fin de nuit (temps 0 et 24 h). La dose de 840 UI/kg conduisait de façon constante à des niveaux supra-bactéricides.

Les analyses effectuées à la dose de 420 UI/kg indiquaient une biodisponibilité systémique quasi-nulle, en l'absence de concentrations plasmatiques mesurables. Ceci s'explique par le caractère macromoléculaire de la bacitracine (1 422 daltons) et ses propriétés physico-chimiques conduisant à une forte ionisation au pH digestif et donc à une capture ionique dans le contenu digestif.

Conclusion

Ces études ont donc montré qu'une dose quotidienne de 420 UI/kg permet le maintien de concentrations au moins égales à la CMB_{90} vis-à-vis des *Clostridium perfringens* associés aux EEL pendant toute la durée du traitement, condition imposée pour les antibiotiques de type bactéricide temps-dépendant.

L'efficacité de cette dose a été confirmée lors d'essais cliniques. La durée du traitement n'est toutefois pas un paramètre dérivé des analyses PK/PD et a donc fait l'objet d'études cliniques de terrain complémentaires, hors du cadre des présents travaux. La non absorption apparente de la bacitracine est par ailleurs un atout en terme de résidus dans les viandes d'animaux traités.

Une approche du même type pourrait être entreprise avec la bacitracine pour les infections à *C. perfringens* chez les ovins et les bovins. ■

>> GROS PLAN

Vous avez dit **bacitracine** ?

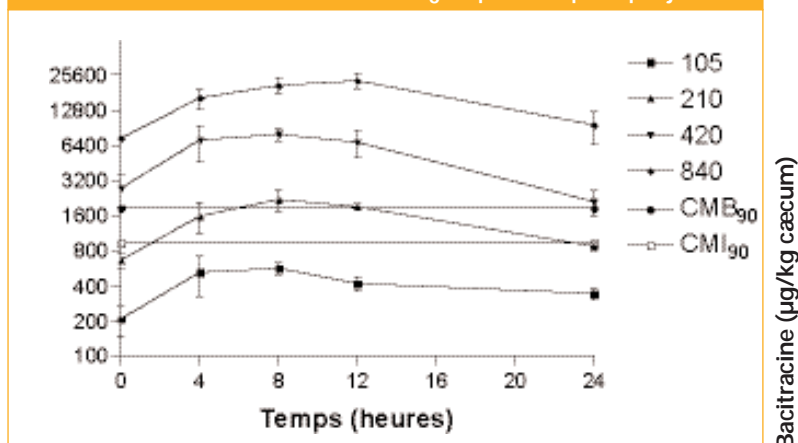
La bacitracine est un antibiotique polypeptidique constitué par un mélange de plusieurs polypeptides étroitement liés. Elle inhibe la biosynthèse au niveau de la paroi cellulaire en inhibant la pyrophosphatase et possède ainsi des propriétés bactéricides.

Son spectre d'action comprend principalement des coques et bacilles à 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...

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.

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 Alpha Pharma ND pour 1 000 kg de poids vif / jour). ■

Concentrations moyennes (\pm écart-type de la moyenne) en bacitracine dans le caecum (J3 et J7 regroupés, $n = 8$), en $\mu\text{g}/\text{kg}$ de contenu caecal à 4 niveaux de dose, de 105 à 840 UI/kg de poids corporel par jour



La courbe moyenne montre un plateau entre 4 et 12 heures correspondant globalement à la période diurne, la phase post-nocturne (temps 0 et 24 h) se traduisant par les valeurs les plus basses.