
POINTS D'ACTUALITE

Le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (MRSA) en médecine vétérinaire : situation actuelle

Les signes cliniques associés à une contamination par *Staphylococcus aureus* sont divers, aussi bien chez l'homme que chez les animaux. Ce germe est notamment impliqué dans les affections suivantes: pyodermie, infections des plaies, infections après interventions chirurgicales, abcès, arthrite, synovite, ostéomyélite, mastite et septicémies. Le *staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (MRSA) est une bactérie tenace qui, comparée à son homologue sensible à la méthicilline, provoque une morbidité et une mortalité plus élevées chez les patients en milieu hospitalier. Ce MRSA nosocomial ("*hospital associated*", HA-MRSA) est non seulement résistant à tous les antibiotiques bêta-lactames dont les pénicillines, les aminopénicillines, les céphalosporines et le groupe méthicilline (méthicilline, oxacilline, nafcilline, cloxacilline), mais il l'est également souvent à d'autres classes d'antibiotiques dont les macrolides, les aminoglycosides, les tétracyclines et les fluoroquinolones. Depuis la fin des années 90, un MRSA pathogène a également été décelé chez des patients en dehors du contexte hospitalier, appelé "*community associated MRSA*" (CA-MRSA). Le CA-MRSA est résistant aux antibiotiques bêta-lactames, mais en règle générale il est

sensible à d'autres groupes d'antibiotiques tels que les fluoroquinolones, les aminoglycosides, l'association triméthoprime-sulfamidés et souvent aussi aux tétracyclines.

Souche MRSA ST398

En 2005-2007, des études néerlandaises et belges ont révélé que les porcs étaient eux aussi souvent porteurs du MRSA. L'étude moléculaire a cependant montré qu'il s'agit là d'un autre type de MRSA, à savoir le type ST398 (*multi-locus sequence typing*). Cette souche est résistante à tous les antibiotiques bêta-lactames enregistrés en médecine vétérinaire, ainsi qu'aux tétracyclines et au triméthoprime. Ce MRSA peut également présenter de la résistance vis-à-vis d'autres médicaments antimicrobiens. Une étude plus approfondie a par ailleurs montré que même les chevaux (environ 10%) et la volaille en bonne santé peuvent être porteurs. Les études actuelles cherchent à savoir dans quelle mesure le MRSA ST398 est aussi présent dans d'autres espèces animales. Les premiers résultats aux Pays-Bas semblent révéler une prévalence importante dans le secteur des veaux charcutiers. En Belgique et dans les pays frontaliers, ce germe a également été observé sporadiquement chez les petits animaux de compagnie et dans une minorité d'échantillons laitiers de bovins. Les personnes entrant en contact avec des animaux porteurs du MRSA sont aussi souvent porteuses de la souche ST398. Il s'avère que les médecins vétérinaires et les éleveurs de porcs sont porteurs du MRSA

ST398 dans respectivement 13% et 38% des cas. On peut en déduire que, contrairement aux souches pathogènes classiques du *S. aureus*, les hôtes de la souche ST398 sont moins spécifiques.

En médecine humaine, différentes études ont démontré que le caractère multirésistant de la bactérie est associé à l'usage d'antibiotiques. Même si des études plus poussées sont nécessaires, on peut admettre que, chez les animaux également, l'usage des antibiotiques est impliqué dans l'épidémiologie de la souche ST398 du MRSA. Les recherches aux Pays-Bas l'ont déjà confirmé dans les porcheries. Il en ressort que ce sont surtout les traitements en association par voie orale qui sont susceptibles d'influencer le risque d'émergence de cette bactérie. En raison de son caractère multirésistant, la co-sélection par des médicaments antimicrobiens d'une autre famille favorise vraisemblablement la propagation de la bactérie. La responsabilité du médecin vétérinaire chargé de prescrire et de délivrer les antibiotiques est donc importante. L'étude néerlandaise précitée a également démontré que le germe peut être transmis d'une exploitation à l'autre, notamment lors du transfert des porcelets vers une exploitation d'engraissement. De nouvelles études sont prévues afin de mieux évaluer la situation. Quoi qu'il en soit, afin de restreindre la propagation de la souche ST398, des mesures hygiéniques sont recommandées, de même qu'un usage raisonné des antibiotiques.

Mesures d'hygiène

Afin de lutter contre la propagation des germes, des mesures d'hygiène doivent être appliquées dans tous les lieux où se réunissent des animaux, aussi bien dans les exploitations d'élevage que dans les cabinets ou cliniques vétérinaires. On veillera à assurer un nettoyage mécanique régulier, à stériliser les sols par des produits désinfectants, avec un chalumeau

ou à la vapeur, puis à observer une phase de séchage et un vide sanitaire suffisamment longs. Les endroits moins accessibles, tels que les appareils de ventilation, les mangeoires et les abreuvoirs doivent être particulièrement bien nettoyés. Un vide sanitaire strict est absolument indispensable dans les systèmes de production *all-in all-out*. Par ailleurs, il convient de nettoyer et de remplacer régulièrement les vêtements de travail, surtout à la fin de chaque phase de production. Une bonne hygiène des mains en utilisant des désinfectants à base d'alcool est également indispensable pour éviter la contamination d'autres personnes dont les membres de la famille. Le *Center for Disease Control and prevention* (Etats-Unis) a édité des recommandations pour limiter la propagation du CA-MRSA.

Mesures préventives contre la propagation du CA-MRSA:

- Recouvrir les plaies exsudatives d'un pansement propre.
- Se baigner régulièrement et se laver ou se désinfecter les mains.
- Laver ses vêtements après avoir été en contact avec des lésions cutanées.
- Ne pas partager les objets pouvant être contaminés (serviettes de bain, vêtements, matériel de rasage ou de sport).

La souche ST398 a également été isolée dans des cas cliniques, entre autres chez les chevaux et les animaux de compagnie et récemment aussi chez les porcs. Chez les animaux, il s'agit principalement d'infections cutanées et d'infections des plaies, souvent après des interventions chirurgicales. Outre le champ d'opération, il convient de stériliser autant que possible, à titre préventif, l'environnement direct de l'intervention chirurgicale. Une bonne hygiène des surfaces et des matériaux et l'isolation de tels patients doivent minimaliser la propagation du germe au sein de l'environnement ou à

d'autres patients potentiels. Lorsque le MRSA est décelé en cas de mammite bovine, il convient d'envisager d'éliminer l'animal, surtout s'il s'agit d'une vieille bête en fin de lactation ou si plusieurs quartiers sont touchés.

Les médecins vétérinaires doivent également tenir compte de la possibilité d'une contamination croisée de l'animal vers le propriétaire/éleveur et du propriétaire/éleveur vers l'animal. Il convient de se souvenir de l'existence potentielle de zoonose liée au MRSA ST398 quand les traitements des animaux ou des personnes se soldent par des échecs. Des (re)contaminations issues de réservoirs non traités peuvent en effet expliquer les échecs thérapeutiques.

Les directives internationales suivantes peuvent être utiles pour traiter les animaux infectés par le MRSA ou suspectés tels. Etant donné qu'il s'agit souvent d'infections de la peau ou des tissus mous, un bon drainage, le nettoyage et la désinfection des plaies sont indispensables pour réussir le traitement. L'administration concomitante d'antibiotiques n'a de sens qu'en cas d'infections compliquées ou lorsqu'une septicémie est suspectée. Elle doit s'accompagner d'une analyse bactériologique avec antibiogramme.

Durant la dernière décennie, plusieurs études ont confirmé qu'une dose élevée d'antibiotique et une durée de traitement aussi courte que possible sont recommandées pour garantir un effet clinique et limiter la résistance au maximum. Ceci a été clairement prouvé pour ce qui est des antibiotiques concentration-dépendants

(fluoroquinolones et aminoglycosides) même si les résultats des études suggèrent également un effet semblable pour les antibiotiques temps-dépendants comme les macrolides. Le maintien du taux d'antibiotiques efficaces dans les tissus touchés suppose également le respect d'intervalles réguliers entre les doses. Par

contre, si la dose initiale est faible, ou si le traitement est temporairement suspendu ou de durée insuffisante, la concentration plasmatique ou tissulaire diminuera avec, comme corollaire, un risque accru d'épargner la sous-population résistante. Le consensus qui est actuellement en train de se dégager au niveau international est que l'on peut arrêter la thérapie deux jours environ après la disparition des symptômes. Un suivi poussé des patients sévèrement atteints reste cependant indispensable.

Les personnes porteuses de MRSA ST398

La grande majorité des personnes et des animaux colonisés par le MRSA ST398 ne développent pas de maladie liée à ce germe. Cependant, les premiers cas humains de contamination et d'infection par le MRSA ST389 ont été confirmés. Par conséquent, les personnes en contact professionnel étroit avec des porcs, des veaux charcutiers ou des chevaux présentant des signes d'une infection aux staphylocoques (furoncles, inflammation de la peau et des plaies) doivent impérativement le signaler lors de toute consultation médicale ou hospitalisation. Ce renseignement mérite d'être fourni également lorsqu'il s'agit des membres de la famille ou des proches.

Les recommandations pour les médecins vétérinaires ont été formulées par la MRSA Task Force de MedVet, en concertation avec les parties externes.

(https://portal.health.fgov.be/portal/page?_pageid=56,12622488&_dad=portal&_schema=PORTA)

Des articles à ce sujet ont déjà paru dans les *Folia Veterinaria* (FV 2006 n°3, FV 2007 n°2).

Références

van Duijkeren E, Ikawaty R, Broekhuizen-Stins MJ, Jansen MD, Spalburg EC, de Neeling AJ, Allaart JG, van Nes A, Wagenaar JA, Fluit AC. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains

- between different kinds of pig farms. *Vet Microbiol.* 2008 Jan 25;126(4):383-9.
- Wulf MW, Sørum M, van Nes A, Skov R, Melchers WJ, Klaassen CH, Voss A. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among veterinarians: an international study. *Clin Microbiol Infect.* 2008 Jan;14(1):29-34.
- Witte W, Strommenger B, Stanek C, Cuny C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe. *Emerg Infect Dis.* 2007 Feb;13(2):255-8.
- Anderson ME, Lefebvre SL, Weese JS. Evaluation of prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in veterinary personnel attending an international equine veterinary conference. *Vet Microbiol.* 2007 Dec 4
- Prevalence survey of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in swine and pig farmers in Belgium compared to other human population. *Final Report, September 2008.*

Effets indésirables de la benzylpénicilline procaine et de la benzylpénicilline sodique ou potassique chez les chevaux.

L. OLSÉN, C. INGVAST-LARSSON, H. BROSTRÖM, P. LARSSON, H. TJÄLVE *Clinical signs and etiology of adverse reactions to procaine benzylpenicillin and sodium/potassium benzylpenicillin in horses Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics Vol. 30 Issue 3 Page 201 June 2007*

Une étude suédoise décrit les symptômes observés chez 59 chevaux ayant présenté des effets indésirables suite à l'injection de benzylpénicilline (benzylpénicilline procaine, sodique ou potassique) et vérifie auprès de 29 chevaux si le risque d'apparition de ces effets indésirables s'accroît lorsque le taux en estérases plasmatiques est plus bas.

Parmi les chevaux examinés, deux chevaux ont réagi à une injection IV de benzylpénicilline sodique ou potassique, les autres chevaux ont réagi à l'injection IM de benzylpénicilline procaine (PBP).

D'après les symptômes (urticaire et dyspnée), les auteurs de l'étude concluent que dans les deux premiers cas et dans un certain nombre de cas (n=3) du groupe traité par PBP, les réactions sont vraisemblablement de nature allergique. La plupart des chevaux traités par PBP présentent des symptômes que l'on pourrait qualifier de neurologiques (mouvements et comportement anormaux) et qui apparaissent soit pendant soit immédiatement après l'injection. Ces symptômes sont comparables aux réactions observées après injection IV de procaine aux chevaux.

La benzylpénicilline procaine se dissocie dans le plasma en procaine et en benzylpénicilline libres. La procaine est ensuite métabolisée par les estérases présentes dans le plasma en métabolites non toxiques. Lorsque la capacité métabolique des estérases plasmatiques est insuffisante par rapport à la quantité de procaine circulante, des symptômes de toxicité peuvent apparaître. Durant l'étude, on a constaté parmi les 29 chevaux ayant réagi au traitement par PBP une activité des estérases plus basse que dans le groupe témoin (17 chevaux traités sans problème par PBP). Les auteurs de l'étude présumant que le risque des effets indésirables liés à la procaine s'accroît lorsqu'une inflammation granulomateuse fortement vascularisée survient au niveau du point d'injection suite à des injections répétées : le risque de toucher une veine pendant l'injection IM est alors accru et le médicament peut ainsi aboutir dans la circulation générale. Par ailleurs, il ressort d'autres articles que des injections répétées de procaine augmentent la sensibilité du système nerveux à la procaine.

Usage de la céfovécine (Convenia®) pour le traitement des pyodermites superficielles chez le chien

Une céphalosporine de second groupe, la céfovécine, vient d'être mise sur le marché vétérinaire belge par la firme Pfizer Animal Health, sous le nom de Convenia®. Ses indications comprennent d'une part le traitement des infections de la peau, des tissus mous et de l'appareil urinaire chez le chien, et d'autre part, le traitement des plaies et abcès de la peau et des tissus mous, ainsi que celui des infections de l'appareil urinaire, chez le chat.

Ce point d'actualité vise à évaluer les principales caractéristiques de ce nouveau médicament en vue du traitement des pyodermites superficielles chez le chien. Il vient ainsi compléter un article précédent consacré aux pyodermites (voir Folia Veterinaria 2007 n°2).

Modalités d'administration

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) préconise, dans le cadre du traitement des infections de la peau chez le chien, une injection unique par voie sous-cutanée de 8 mg/kg, avec, si nécessaire, un renouvellement du traitement à 14 jours d'intervalle, jusqu'à un total de quatre administrations.

Propriétés pharmacodynamiques

La céfovécine est un antibiotique bactéricide temps-dépendant. D'après le RCP, la céfovécine possède une activité contre *Staphylococcus intermedius* — agent pathogène le plus fréquemment impliqué dans le développement des pyodermites chez le chien —, avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) situées entre $\leq 0,06$ et 8 $\mu\text{g/ml}$, la CMI₉₀ étant de 0,25 $\mu\text{g/ml}$. Le taux de résistances de *Staphylococcus intermedius*

à l'égard de la céfovécine est relativement faible, comme en témoignent les résultats d'une étude menée par la firme sur 270 isolats collectés au sein de plusieurs pays de l'Union Européenne entre 1999 et 2000. Selon cette étude, quatre isolats ont présenté des CMI $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ et ont été considérés comme résistants, ce qui signifie un taux de résistances proche de 1,5 % et similaire à celui rencontré pour la céfalexine, autre céphalosporine présentant une autorisation de mise sur le marché en Belgique pour le traitement des pyodermites superficielles chez le chien.

Propriétés pharmacocinétiques

D'un point de vue pharmacocinétique, la céfovécine présente des propriétés uniques, avec un temps de demi-vie d'élimination de 5,5 jours dans l'espèce canine. Cette demi-vie particulièrement longue serait due d'une part à un taux de liaison aux protéines plasmatiques élevé, de l'ordre de 96,0 à 98,7 %, et d'autre part à une réabsorption active du principe actif au niveau des tubules rénaux. Ainsi, à la fin de l'intervalle de traitement recommandé, soit 14 jours après l'administration du produit, la concentration plasmatique totale en céfovécine (céfovécine libre et liée) s'élève à 5,6 $\mu\text{g/ml}$, c'est-à-dire une concentration plusieurs fois supérieure à la CMI₉₀ de *Staphylococcus intermedius*. Une étude réalisée sur trois chiens sains a par ailleurs permis d'évaluer la concentration plasmatique en fraction libre de la céfovécine — seule fraction considérée comme active contre les agents pathogènes —. Après avoir atteint un pic de concentration plasmatique 4 h après l'administration à $1,34 \pm 0,41 \mu\text{g/ml}$, la concentration en céfovécine libre diminue progressivement et atteint la CMI₉₀ de *Staphylococcus intermedius* dès le 6^e jour post traitement ($0,30 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$). Le tissu cible étant, dans le cas présent, la peau, il est primordial de se pencher sur

les concentrations en principe actif libre au sein du tissu cutané. La diffusion de la céfovécine est relativement faible, comme en témoigne la valeur de son volume de distribution, 0,1 L/kg. Lors d'une étude utilisant un modèle canin d'inflammation cutanée — cages tissulaires implantées dans le parenchyme sous-cutané de trois chiens sains —, la concentration moyenne en céfovécine libre au sein de l'exsudat a atteint un maximum de $1,78 \pm 0,88$ µg/ml 48 h post administration, soit une concentration moyenne sept fois supérieure à la CMI₉₀ de *Staphylococcus intermedius*. La concentration en céfovécine libre au sein du tissu cible enflammé a donc été supérieure à sa concentration plasmatique. Il faut cependant souligner qu'aucune mesure de concentration n'ayant été réalisée au-delà des 48 premières heures, le temps pendant lequel la concentration en principe actif libre reste supérieure à la CMI₉₀ au sein du tissu cutané enflammé est inconnu. Considérant les concentrations dans le transsudat, il apparaît qu'elles restent supérieures à la CMI₉₀ de *Staphylococcus intermedius* pendant 19 jours, c'est-à-dire une durée supérieure à l'intervalle de traitement. Rappelons que dans le contexte pathologique visé par ce médicament, la cinétique de la fraction libre dans l'exsudat semble plus pertinente que celle observée dans le transsudat. Par conséquent, l'absence de données relatives aux concentrations en céfovécine libre dans l'exsudat au-delà des 48 premières heures, mais aussi le faible effectif d'animaux incorporés dans l'étude (3 chiens) ainsi que la grande valeur des écarts-types, ne permettent pas de garantir le maintien de concentrations efficaces chez tous les chiens vis-à-vis de l'agent pathogène pendant toute la durée de l'intervalle de traitement.

Effacité clinique et tolérance

Une étude d'efficacité clinique, conduite par la firme, a été réalisée dans le but de comparer l'efficacité du Convenia[®] (céfovécine, 8 mg/kg, SC) par rapport à celle du Synulox[®] (amoxicilline/acide clavulanique, 12,5 mg/kg 2x/jour, *per os*) dans le traitement des pyodermites superficielles et profondes chez le chien, ainsi que pour les abcès et blessures cutanées. Vingt-huit jours après le début du traitement, des taux de guérison clinique similaires étaient constatés pour la céfovécine et l'amoxicilline/acide clavulanique pour les chiens atteints de pyodermite superficielle (n = 152). La céfovécine semble donc faire preuve d'une efficacité comparable à celle de l'amoxicilline/acide clavulanique. Enfin, il semble que les deux molécules soient aussi bien tolérées l'une que l'autre, les taux et la nature des effets indésirables étant relativement similaires.

Conclusion

Le vétérinaire praticien dispose désormais d'un médicament supplémentaire pour le traitement des pyodermites superficielles canines, le Convenia[®]. Cette céphalosporine injectable s'administre par voie sous-cutanée tous les 14 jours. Sans nul doute, ce mode d'administration offre l'avantage de supprimer tout échec thérapeutique qui serait dû à une administration inadéquate de la part du propriétaire. Bien que les résultats des premières études cliniques semblent convaincants, les caractéristiques pharmacocinétiques de la céfovécine incitent malgré tout à la prudence. Enfin, même si le taux de résistance à cet antibiotique reste faible, on peut s'interroger sur la marche à suivre en cas d'échec thérapeutique. De fait, la nécessité de prolonger l'antibiothérapie avec un autre antibiotique que la céfovécine, impliquerait inévitablement une

association de principes actifs *in vivo* vu la durée d'activité potentielle de la céfovécine. Parmi les critères de choix du nouvel antibiotique, la compatibilité avec une céphalosporine devrait être prise en compte. Ajoutons que l'impact de tels produits à longue durée d'action sur l'émergence des résistances ne semble pas connu.

Bibliographie

- Stegemann M.R., Passmore C.A., Sherington J., Lindeman 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. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50, 2286-2292.
- Stegemann M.R., Sherington J., Blanchflower S., 2006. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefovecin in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 29, 501-511.
- Stegeman 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. *J. Small Anim. Pract.* 48, 378-386.