



HAL
open science

Perspectives d'optimisation pharmacodynamique des antibiotiques en soins intensifs : étude rétrospective chez les carnivores domestiques entre 2016 et 2019 à l'EnvA

Elisabeth Kitsos

► To cite this version:

Elisabeth Kitsos. Perspectives d'optimisation pharmacodynamique des antibiotiques en soins intensifs : étude rétrospective chez les carnivores domestiques entre 2016 et 2019 à l'EnvA. Médecine vétérinaire et santé animale. 2020. dumas-04804052

HAL Id: dumas-04804052

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04804052v1>

Submitted on 26 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

Année 2020

**PERSPECTIVES D'OPTIMISATION
PHARMACODYNAMIQUE DES ANTIBIOTIQUES EN SOINS
INTENSIFS : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE CHEZ LES
CARNIVORES DOMESTIQUES ENTRE 2016 ET 2019 À
L'ENVA**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE
présentée et soutenue publiquement devant
la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)
le 27 octobre 2020

par

Elisabeth KITSOS

sous la direction de

Matthias KOHLHAUER

Président du jury :	M. Jorge BOCZKOWSKI	Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL
1^{er} Assesseur :	M. Matthias KOHLHAUER	Maître de Conférences à l'EnvA
2nd Assesseur :	M. Patrick VERWAERDE	Professeur à l'EnvA

Liste des membres du corps enseignant

Directeur : Pr Christophe Degueurce
 Directeur des formations : Pr Henry Chateau
 Directrice de la scolarité et de la vie étudiante : Dr Catherine Colmin
 Directeurs honoraires : MM. les Professeurs C. Pilet, B. Toma, A.-L. Parodi, R. Moraillon, J.-P. Cotard, J.-P. Mialot & M. Gogny



Département d'Élevage et de Pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC) Chef du département : Pr Grandjean Dominique - Adjoint : Pr Blot Stéphane

<p>Unité pédagogique d'anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs - Dr Fernandez Parra Rocio, Maître de conférences associée - Pr Verwaerde Patrick*</p> <p>Unité pédagogique de clinique équine - Pr Audigé Fabrice - Dr Bertoni Léila, Maître de conférences - Dr Bourzac Céline, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Coudry Virginie, Praticien hospitalier - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Praticien hospitalier - Dr Jacquet Sandrine, Praticien hospitalier - Dr Mespoulhès-Rivière Céline, Praticien hospitalier* - Dr Moiroud Claire, Praticien hospitalier - Dr Tanquerel Ludovic, Chargé d'enseignement contractuel</p> <p>Unité pédagogique de médecine et imagerie médicale - Dr Benchekroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Canonne-Guibert Morgane, Maître de conférences - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticien hospitalier - Dr Maurey-Guénec Christelle, Maître de conférences</p>	<p>Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport - Dr Cabrera Gonzales Joaquin, Chargé d'enseignement contractuel - Dr Fontbonne Alain, Maître de conférences - Pr Grandjean Dominique* - Dr Hoummady Sara, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Maenhoudt Cindy, Praticien hospitalier - Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences - Dr Ribeiro dos Santos Natalia, Praticien hospitalier</p> <p>Unité pédagogique de pathologie chirurgicale - Dr Decambon Adeline, Maître de conférences - Pr Fayolle Pascal - Dr Manassero Mathieu, Maître de conférences - Pr Viateau-Duval Véronique*</p> <p>Discipline : cardiologie - Pr Chetboul Valérie - Dr Saponaro Vittorio, Praticien hospitalier</p> <p>Discipline : ophtalmologie - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences</p> <p>Discipline : nouveaux animaux de compagnie - Dr Pignon Charly, Praticien hospitalier - Dr Volait Laetitia, Praticien hospitalier</p>
--	---

Département des Productions Animales et de Santé Publique (DPASP) Chef du département : Pr Millemann Yves - Adjoint : Pr Dufour Barbara

<p>Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments - Dr Bolnot François, Maître de conférences - Pr Carlier Vincent - Dr Gauthier Michel, Maître de conférences associé - Dr Mûmet Narjes, Chargée d'enseignement contractuelle</p> <p>Unité pédagogique de maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie - Dr Crozet Guillaume, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Dufour Barbara* - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Rivière Julie, Maître de conférences</p> <p>Unité pédagogique de pathologie des animaux de production - Pr Adjou Karim - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences* - Dr Delsart Maxime, Maître de conférences associé - Pr Millemann Yves - Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier - Dr Ravary-Plumioën Bérangère, Maître de conférences</p>	<p>Unité pédagogique de reproduction animale - Dr Constant Fabienne, Maître de conférences* - Dr Denis Marine, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr Maufré Vincent, Maître de conférences</p> <p>Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale - Dr Arné Pascal, Maître de conférences - Dr Barassin Isabelle, Maître de conférences - Pr Bossé Philippe* - Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences - Pr Grimard-Ballif Bénédicte - Pr Ponter Andrew</p> <p>Rattachée DPASP - Dr Wolgust Valérie, Praticien hospitalier</p>
--	---

Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques (DSBP) Chef du département : Pr Desquilbet Loïc - Adjoint : Pr Pilot-Storck Fanny

<p>Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques - Dr Boissady Emilie, Chargée d'enseignement contractuelle - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Robert Céline*</p> <p>Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie - Pr Boulouis Henri-Jean - Pr Eloit Marc - Dr Lagrée Anne-Claire, Maître de conférences - Pr Le Poder Sophie - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences*</p> <p>Unité pédagogique de biochimie, biologie clinique - Pr Bellier Sylvain* - Dr Deshuillers Pierre, Maître de conférences - Dr Lagrange Isabelle, Praticien hospitalier</p> <p>Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique - Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques - Dr Laloy Eve, Maître de conférences - Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences*</p> <p>Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Pr Desquilbet Loïc, (Biostatistique, Epidémiologie) - Dr Legrand Chantal, Maître de conférences associée - Dr Marnignac Geneviève, Maître de conférences* - Dr Rose Hélène, Maître de conférences associée</p>	<p>Unité de parasitologie, maladies parasitaires, dermatologie - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Dr Briand Amaury, Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel (rattaché au DEPEC) - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticien hospitalier (rattachée au DEPEC) - Pr Guillot Jacques* - Dr Polack Bruno, Maître de conférences - Dr Risco-Castillo Veronica, Maître de conférences</p> <p>Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie - Dr Kohlhauer Matthias, Maître de conférences - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences* - Pr Tissier Renaud</p> <p>Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique - Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique) - Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Gilbert Caroline (Ethologie) - Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Tiret Laurent (Physiologie, Pharmacologie)* - Dr Titeux Emmanuelle (Ethologie), Praticien hospitalier</p> <p>Discipline : éducation physique et sportive - M. Philips Pascal, Professeur certifié</p>
--	--

* responsable d'unité pédagogique

Professeurs émérites : Pr Combrisson Hélène, Pr Enriquez Brigitte, Pr Panthier Jean-Jacques, Pr Paragon Bernard.

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, Professeur à la Faculté de Médecine de Créteil, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse, hommages respectueux.

A M Matthias Kohlhauer, Maître de conférences à l'EnvA, pour m'avoir fait l'honneur d'être mon directeur de thèse et d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour votre réactivité, votre implication et vos précieux conseils. Sincères remerciements.

A M Patrick Verwaerde, Maître de conférences à l'EnvA, pour avoir accepté d'être mon assesseur de thèse. Sincères remerciements.

A mes parents,
A mes frères et sœurs,
A Midhun,
A mes amis.

Table des matières

Liste des figures.....	3
Liste des tableaux.....	4
Liste des abréviations.....	5
Introduction.....	7
Première partie : bibliographie.....	9
1. Présentation des antibiotiques couramment utilisés en soins intensifs chez les carnivores domestiques.....	10
A. Généralités.....	10
a. Définitions et mode d'action des antibiotiques.....	10
b. Notion de critère pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD).....	10
c. Antibiotiques critiques.....	11
B. Bêta-lactamines.....	12
a. Pénicillines.....	13
b. Céphalosporines.....	15
C. Nitroimidazolés.....	17
a. Pharmacocinétique.....	17
b. Critères pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.....	18
c. Spectre d'activité et usage thérapeutique.....	18
d. Effets indésirables et toxicité.....	18
D. Tétracyclines.....	19
a. Pharmacocinétique.....	19
b. Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.....	20
c. Spectre d'activité et usage thérapeutique.....	20
d. Effets indésirables et toxicité.....	21
E. Fluoroquinolones.....	21
a. Pharmacocinétique.....	22
b. Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.....	22
c. Spectre d'activité et usage thérapeutique.....	22
d. Effets indésirables et toxicité.....	23
F. Aminosides.....	23
a. Pharmacocinétique.....	24
b. Critères pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.....	24
c. Spectre d'activité et usage thérapeutique.....	25
d. Effets indésirables et toxicité.....	25
2. Utilisation optimisée des antibiotiques en soins intensifs chez les carnivores domestiques..	26
A. Utilisation actuelle des antibiotiques ; les enjeux d'une utilisation optimisée.....	26
B. Identification rapide des patients en soins intensifs présentant une infection bactérienne.....	26
C. Choix du traitement antibiotique initial.....	27
D. Adaptations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez des patients critiques.....	28
a. Modifications du volume de distribution des antibiotiques à distribution extracellulaire.....	29
b. Voies d'administrations alternatives.....	29
c. Modification de l'élimination.....	29
d. Diminution de l'effet bactéricide chez les patients immunodéprimés.....	30
e. Effet inoculum.....	30
f. Adaptation posologique aux critères PK/PD.....	30
E. Adaptation du traitement antibiotique.....	30
F. Réduction de la durée d'administration des antibiotiques.....	31
Deuxième partie : étude rétrospective.....	33
1. Introduction.....	34
2. Matériels et méthodes.....	35
A. Origine des données.....	35
B. Critères d'inclusion.....	35

C. Critères d'exclusion	35
D. Paramètres étudiés	35
E. Groupes d'affections	36
F. Tests statistiques	36
3. Résultats	37
A. Identification des patients présentant une infection bactérienne	37
a. Pathologie digestive	37
b. Pathologie respiratoire	37
c. Pathologie génitale.....	37
d. Pathologie urinaire	37
e. Plaie	37
f. Affection hématologique.....	37
g. Influence de l'affection sur l'identification du germe	37
B. Choix du traitement antibiotique initial	39
a. Pathologie digestive	39
b. Pathologie respiratoire	40
c. Pathologie génitale.....	41
d. Pathologie urinaire	42
e. Plaie	43
f. Affection hématologique.....	43
C. Pertinence de la réalisation d'un antibiogramme	44
4. Discussion.....	46
A. Identification des patients présentant une infection bactérienne	46
B. Choix du traitement antibiotique initial	46
C. Pertinence de la réalisation d'un antibiogramme.....	47
Conclusion.....	49
Liste des références bibliographiques	51

Liste des figures

Figure 1 : Courbe de la concentration plasmatique des antibiotiques en fonction du temps. (Al-Dorzi <i>et al.</i> , 2013)	11
Figure 2 : Formule chimique des pénicillines et des céphalosporines, comprenant le noyau beta-lactame.	12
Figure 3 : Odds ratio sur les chances d'avoir effectué une recherche de l'agent pathogène en cause de l'affection selon la catégorie d'affection	38
Figure 4 : Odds ratio sur les chances d'avoir effectué une recherche de l'agent pathogène en cause de l'affection pour les cas de pathologie urinaire	39
Figure 5 : Odds ratio sur les chances d'avoir effectué une recherche de l'agent pathogène en cause de l'affection selon la catégorie d'affection	45

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des pénicillines.....	13
Tableau 2 : Table de contingence de la recherche de germe ou non en fonction de l'appareil en cause	38
Tableau 3 : Protocoles antibiotiques réalisés en cas de pathologie digestive chez les carnivores domestiques admis en soins intensifs	40
Tableau 4 : Protocoles antibiotiques réalisés en cas de pathologie respiratoire chez les carnivores domestiques hospitalisés en soins intensifs	41
Tableau 5 : Protocoles antibiotiques réalisés en cas de pathologie prostatique chez les carnivores domestiques hospitalisés en soins intensifs	42
Tableau 6 : Protocoles antibiotiques réalisés en cas de pathologie génitale chez les carnivores domestiques femelles hospitalisés en soins intensifs	42
Tableau 7 : Protocoles antibiotiques réalisés en cas de pathologie urinaire chez les carnivores domestiques hospitalisés en soins intensifs	43
Tableau 8 : Protocoles antibiotiques réalisés en cas de plaie chez les carnivores domestiques hospitalisés en soins intensifs	43
Tableau 9 : Protocoles antibiotiques réalisés en cas d'affection hématologique chez les carnivores domestiques hospitalisés en soins intensifs	44
Tableau 10 : Table de contingence de la réalisation d'un antibiogramme en fonction de la guérison rapportée.....	45

Liste des abréviations

AUC : Aire sous la courbe de la concentration plasmatique en antibiotique en fonction du temps

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BID : Bidéal

CHUVA : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort

Cmax : Concentration maximale

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CRP : Protéine C réactive

ENVA : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

IV : Voie Intraveineuse

LCR : Liquide céphalo-rachidien

OAT : Transporteurs d'anions organiques

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

PD : Pharmacodynamie

PK : Pharmacocinétique

PO : Per Os

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SAA : Protéine sérique amyloïde

SID : Sidéal

TID : Tidéal

Introduction

Les antibiotiques constituent l'une des classes médicamenteuses les plus prescrites en médecine vétérinaire. Ils sont notamment utilisés chez les carnivores domestiques (chiens et chats) admis en urgence ou hospitalisés en soins intensifs pour une infection, associée à une dégradation de leur état général. Ils constituent aussi la première ligne thérapeutique dans le contexte du sepsis, c'est-à-dire d'une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causée par une réponse inappropriée de l'hôte face à une infection, selon la définition donnée par la « Society of Critical Care Medicine » et l'« European Society of Intensive Care Medicine ». Ces animaux, dans un état critique, présentent des troubles systémiques pouvant entraîner d'importantes modifications de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie des antibiotiques qui leur sont administrés, à l'origine d'une baisse de leur efficacité ou de l'apparition d'un risque de toxicité. Ainsi il est nécessaire d'adapter les différents protocoles d'administration des antibiotiques à ces animaux afin d'optimiser leur réponse au traitement.

Les antibiotiques sont également associés à l'apparition de résistances bactériennes de plus en plus préoccupantes, avec d'importantes répercussions vis-à-vis de la santé publique. La mise en place d'une optimisation des traitements antibiotiques permettrait également une utilisation plus ciblée et raisonnée de ces molécules afin de limiter le risque d'apparition de résistances.

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux des prescriptions d'antibiotiques faites au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort (CHUVA) chez les carnivores domestiques (chiens et chats) admis en urgence au hospitalisés au service des soins intensifs, afin d'explorer les possibilités d'adaptations des traitements antibiotiques prescrits.

Au cours d'une introduction bibliographique, nous détaillerons les propriétés des principaux antibiotiques actuellement utilisés chez les carnivores domestiques en urgence et soins intensifs. Nous exposerons par la suite les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques rencontrées chez des patients en état critique ainsi que les adaptations thérapeutiques envisageables dans ce contexte, dans le but d'atteindre une réponse systémique optimale du patient suite à l'administration d'antibiotiques.

Dans un second temps, nous décrirons les protocoles thérapeutiques actuellement mis en place chez les carnivores domestiques présentant une suspicion d'infection systémique ou locale et hospitalisés au centre hospitalier universitaire vétérinaire d'Alfort, depuis 2016 à aujourd'hui. Nous détaillerons enfin les différentes modifications susceptibles d'être apportées dans ce contexte.

Première partie : bibliographie

1. Présentation des antibiotiques couramment utilisés en soins intensifs chez les carnivores domestiques

A. Généralités

a. Définitions et mode d'action des antibiotiques

En 1941, Selman Waksman, définit pour la première fois la notion d'antibiotique. Il énonce que ce sont des substances chimiques produites par des microorganismes, qui à faible concentration, ont le pouvoir d'inhiber la croissance et même de détruire des bactéries ou d'autres microorganismes. Aujourd'hui, cette définition est un peu dépassée et on considère plutôt les antibiotiques comme « toute substance d'origine naturelle ou synthétique capable, à faible concentration, d'inhiber la croissance bactérienne ou de tuer sélectivement les bactéries ».

Il est possible de classer les antibiotiques par familles en regroupant les différentes molécules possédant une origine chimique, un mécanisme d'action et des propriétés pharmacologiques communes. Au cours de cette présentation, nous présenterons les principales molécules appartenant à la famille des bêta-lactamines, des nitro-imidazolés, des tétracyclines, des fluoroquinolones et des aminosides. Ce sont, en effet, les principales familles utilisées chez les carnivores domestiques hospitalisés en soins intensifs.

Comme la définition énoncée ci-avant l'illustre, il existe deux modes d'action des antibiotiques. Ceux-ci peuvent soit inhiber la croissance bactérienne, soit tuer sélectivement les bactéries. On les appelle alors respectivement bactériostatiques ou bactéricides. Parmi les antibiotiques bactéricides, on retrouve des familles d'antibiotiques comme les bêta-lactamines, les nitro-imidazolés, les fluoroquinolones et les aminosides. Parmi les antibiotiques bactériostatiques, on peut citer notamment les tétracyclines ou les macrolides.

b. Notion de critère pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD)

En ce qui concerne les antibiotiques bactéricides, ils peuvent agir de différentes manières : ils peuvent être temps-dépendants, concentration-dépendants ou mixtes. Les antibiotiques dits temps-dépendants ont une efficacité liée à la durée pendant laquelle la concentration plasmatique en antibiotique est supérieure à une concentration minimale inhibitrice (CMI). Cette concentration est définie comme la plus faible concentration d'antibiotique capable d'inhiber la croissance des bactéries cibles. C'est un paramètre clé dans l'établissement de la sensibilité *in vitro* des bactéries aux antibiotiques, qui sont classées selon cette CMI en bactérie sensible à l'antibiotique, intermédiaire ou résistante. L'idéal pour les antibiotiques temps-dépendants est de maintenir la concentration plasmatique en antibiotique au-dessus de la CMI et d'éviter les périodes pendant lesquelles la concentration en antibiotique n'est plus assez importante pour agir. Ainsi, le nombre d'administration par jour peut être augmenté en fractionnant les doses.

Les antibiotiques dits concentration-dépendants ont quant à eux une efficacité liée à la concentration plasmatique en antibiotique maximale atteinte. L'action bactéricide des antibiotiques concentration-dépendants est d'autant plus rapide que la concentration plasmatique maximale en antibiotique est élevée par rapport à la CMI. Ainsi, les doses peuvent être augmentées et le nombre d'administrations par jour réduit.

Les antibiotiques dits mixtes ont une efficacité qui dépend à la fois de la durée pendant laquelle leur concentration plasmatique est supérieure à la CMI et de leur concentration plasmatique maximale atteinte. Le paramètre le mieux corrélé à l'efficacité de ces antibiotiques est le rapport aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'antibiotique en fonction du temps (AUC) sur la CMI, qui doit être supérieur à une valeur seuil. Pour optimiser cette AUC, il faut donc optimiser à la fois la concentration plasmatique en antibiotique maximale atteinte et la durée pendant laquelle la concentration plasmatique en antibiotique est supérieure à la CMI. (Craig, 1998 ; Mc Kellar *et al.*, 2004 ; Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, U.C. Infectiologie Clinique II, 2016)

Les antibiotiques bactériostatiques sont généralement tous classés comme des antibiotiques temps-dépendants.

La figure 1 ci-après représente la courbe de concentration plasmatique des antibiotiques en fonction du temps ainsi que les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques évoqués précédemment.

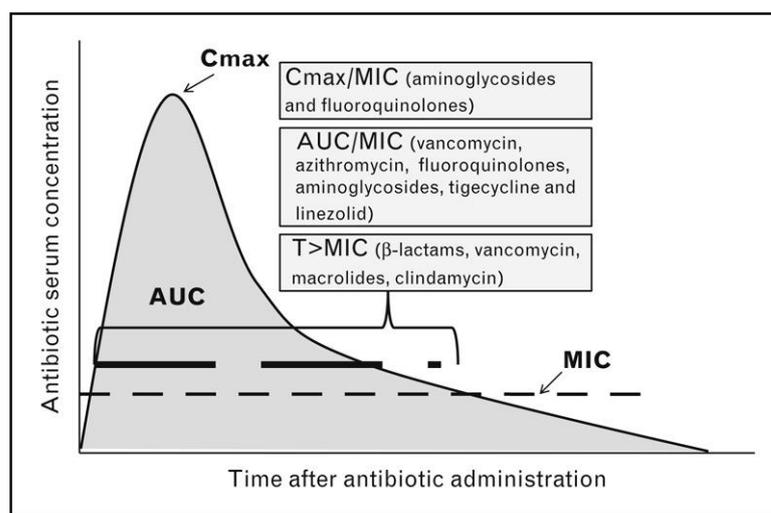


Figure 1 : Courbe de la concentration plasmatique des antibiotiques en fonction du temps. (Al-Dorzi *et al.*, 2013)

Un dernier paramètre pharmacodynamique à prendre en compte est l'effet post-antibiotique de certains antibiotiques, notamment des antibiotiques concentration-dépendants, à l'origine d'un retard voire d'un arrêt de croissance des bactéries ayant précédemment été exposé à un antibiotique doué de cet effet. Ces antibiotiques sont responsables, après leur élimination totale de l'organisme, de modifications morphologiques et métaboliques des bactéries des générations suivantes et ainsi d'un arrêt de la croissance de ces populations bactériennes. (MacKenzie et Gould, 1993) Parmi les antibiotiques possédant un effet post-antibiotique, on retrouve les aminosides tels que la gentamicine, les nitro-imidazolés tels que le métronidazole, les pénicillines A ou encore les fluoroquinolones. Cet effet a un impact direct sur le nombre d'administration de l'antibiotique, qui peut alors être réduit sans perte de son efficacité et avec un risque de toxicité moindre. (ter Braak *et al.*, 1990 ; Gilbert, 1991)

c. Antibiotiques critiques

Certains antibiotiques utilisés chez les carnivores domestiques sont classés parmi les antibiotiques dits critiques. Ces antibiotiques sont définis par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et

des produits de santé (ANSM). Ils comprennent les antibiotiques particulièrement générateurs de résistances bactériennes (tels que les céphalosporines de 3^e et 4^e générations ou les fluoroquinolones) et les antibiotiques de dernier recours. Selon l'article R. 5141-117-2 du décret n° 2016-317 du 16 mars 2016, la prescription d'un médicament utilisé en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique est subordonnée à la réalisation préalable :

- d'un examen clinique effectué par le vétérinaire prescripteur ou d'un examen nécropsique effectué à sa demande,
- d'une analyse du contexte épidémiologique,
- d'un examen complémentaire visant à identifier la souche bactérienne responsable de l'infection à partir d'un échantillon prélevé sur un ou plusieurs animaux vivants ou morts ; sous réserve que cela soit possible,
- d'un examen complémentaire visant à démontrer la sensibilité de la souche bactérienne identifiée à cet antibiotique au moyen d'un test de sensibilité réalisé selon une des méthodes fixées par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de l'agriculture.

Cette prescription doit respecter les mentions figurant dans les paragraphes « contre-indications » et « précautions d'emploi » du résumé des caractéristiques du produit. Les résultats d'examens et d'analyses justifiant une prescription d'un antibiotique critique doivent être conservés par le vétérinaire pendant 5 ans. Par dérogation, un antibiotique critique peut être administré avant connaissance des résultats des examens complémentaires lorsqu'il s'agit d'un cas aigu d'infection bactérienne pour laquelle un traitement avec d'autres familles d'antibiotiques serait insuffisamment efficace. Dans un délai de 4 jours après la prescription, le vétérinaire doit adapter le traitement en fonction de l'évolution du contexte clinique et épidémiologique et des résultats d'examens complémentaires.

B. Bêta-lactamines

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques naturels ou semi-synthétiques, caractérisés sur le plan chimique par la présence d'un noyau bêta-lactame. (Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, U.C. Infectiologie Clinique II, 2016)

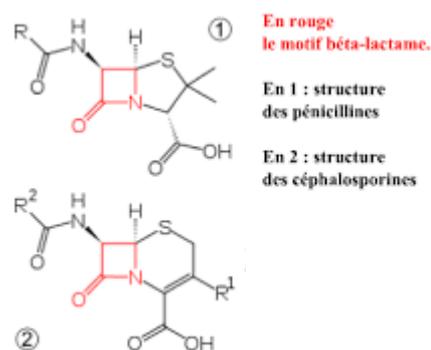


Figure 2 : Formule chimique des pénicillines et des céphalosporines, comprenant le noyau bêta-lactame.

Ils représentent la classe d'antibiotiques la plus utilisée dans le traitement ou la prévention des maladies infectieuses. Depuis la découverte de la benzyl-pénicilline (également dite pénicilline G) dans les années 1920, des milliers de nouveaux dérivés de la pénicilline et des nouvelles classes de bêta-lactamines ont été découverts. Ce sont des antibiotiques efficaces et bien tolérés par

l'organisme. Leur mécanisme d'action repose sur une activité bactéricide lente par perturbation de la biosynthèse de la paroi des bactéries en croissance, en se liant de façon covalente aux enzymes impliquées dans les étapes terminales de la formation de cette paroi. (Bush et Bradford, 2016) Ce sont des antibiotiques temps dépendants et hydrophiles.

Il existe quatre familles de bêta-lactamines : les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames ; les deux dernières familles n'étant pas utilisées en médecine vétérinaire.

a. Pénicillines

Les pénicillines sont des antibiotiques élaborés totalement ou partiellement à partir de champignons du genre *Penicillium*. Elles sont classées en plusieurs groupes : A, G, et M ; en fonction de leur origine, de leur stabilité en milieu acide (c'est-à-dire de leur résistance à l'activité gastrique) et de leur spectre antibactérien (Cf. Tableau 1 ci-après). Leur toxicité majeure est liée à une réponse allergique chez un faible pourcentage de patients. (Bengtsson *et al.*, 1968)

Tableau 1 : Classification des pénicillines

Groupe	Chef de file	Principaux Représentants	Origine	Stabilité en milieu acide	Spectre d'activité
G	Pénicilline G	Pénicilline G	Naturelle	Non	Gram positif
M	Méticilline	Méticilline Cloxacilline Dicloxacilline Nafcilline Oxacilline	Semi-synthétique	Non	Gram positif
A	Ampicilline	Ampicilline Bacampicilline Amoxicilline	Semi-synthétique	Oui	Gram positif Gram négatif

Nous détaillerons seulement les pénicillines du groupe A utilisées en médecine vétérinaire, c'est-à-dire l'amoxicilline et l'ampicilline. Les pénicillines du groupe A sont, en effet les pénicillines les plus utilisés en soins intensifs chez les carnivores domestiques. Les groupes G et M ne seront pas détaillés car ces antibiotiques ne sont pas ou très peu utilisés dans le cadre des soins intensifs chez les carnivores domestiques.

- *Pharmacocinétique*

- Absorption

L'absorption après administration orale des pénicillines du groupe A est variable : elle est de 20 à 50 % pour l'ampicilline (chez le chien) ; meilleure pour ses esters (pivampicilline (80%), bacampicilline) et ses dérivés (hétacilline, métampicilline) ; et très bonne pour l'amoxicilline. (Bengtsson *et al.*, 1968 ; Kerč et Opara, 2007) De nombreuses études se sont intéressées à l'absorption de l'amoxicilline ainsi que celle de l'association amoxicilline acide clavulanique. L'absorption parentérale des pénicillines est non linéaire, ce qui signifie qu'au-delà d'une certaine concentration au point d'injection, la vitesse d'absorption atteint un plateau. (Paintaud *et al.*, 1992). Elle est également variable selon la partie du tube digestif concernée : elle est très bonne au niveau de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum), elle diminue au niveau de l'iléon et est quasi nulle au

niveau du gros intestin (côlon). (Kerč et Opara, 2007) En ce qui concerne l'absorption de l'ampicilline ainsi que celle de l'association ampicilline sulbactam, elle est incomplète, en raison de sa nature amphotère ainsi que de sa faible hydrosolubilité et de son faible taux de dissolution. Sa biodisponibilité est d'environ 50%. (Poole *et al.*, 1968) Après une administration orale unique de la même dose d'amoxicilline ou d'ampicilline, les concentrations plasmatiques atteintes en amoxicilline sont 2,5 fois supérieures à celles de l'ampicilline, et atteintes en 1,5 heure contre 2 heures pour l'ampicilline. (R. C. Gordon *et al.*, 1972)

□ Distribution

Les pénicillines A sont largement distribuées dans l'ensemble des tissus de l'organisme, à l'exception du tissu nerveux. Cependant, cette distribution reste le plus souvent limitée aux espaces extracellulaires et aux cavités séreuses. Les taux tissulaires restent généralement inférieurs aux concentrations sanguines, sauf dans les organes richement vascularisés tels que le foie et les reins. Les pénicillines traversent le placenta de façon variable en fonction de l'importance de la fraction libre (fraction non fixée aux protéines plasmatiques). Ainsi, les composés faiblement liés aux protéines plasmatiques tels que l'ampicilline, ayant un taux de liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 20%, ont une concentration égale dans la circulation de la mère et du fœtus. (Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, U.C. Infectiologie Clinique II, 2016)

□ Biotransformation

Les dérivés estérifiés de l'ampicilline sont rapidement hydrolysés en ampicilline dans l'organisme. En dehors de ces dérivés, les pénicillines subissent peu de biotransformations et sont éliminées en grande partie sous forme active. (Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, U.C. Infectiologie Clinique II, 2016)

□ Elimination

Après une administration orale, environ 30% de l'ampicilline est éliminée par voie urinaire durant les 6 premières heures suivant son administration. Cette élimination est active et se fait par l'intermédiaire des transporteurs d'anions organiques (OAT). Après une administration par voie parentérale, c'est environ 75% de l'ampicilline qui est éliminée par voie urinaire. L'ampicilline est aussi éliminée en partie par voie biliaire. En ce qui concerne l'amoxicilline, environ 60 à 70% de l'amoxicilline est éliminée par voie urinaire après une administration orale durant les 6 premières heures suivant son administration. Une partie de l'amoxicilline est également éliminée par voie biliaire. (Lindsay Grayson, 2010)

• *Critères pharmacocinétiques et pharmacodynamiques*

Les pénicillines A sont des antibiotiques bactéricides à longue durée d'action. Ils sont de ce fait temps-dépendants. Le paramètre le mieux corrélé à l'efficacité de ces antibiotiques est donc la durée pendant laquelle la concentration plasmatique en antibiotique est supérieure à la CMI. Chez l'Homme, il a été montré que le temps pendant lequel la concentration est supérieure à la CMI doit être d'au moins 40% de la durée du traitement pour maintenir une efficacité maximale. (MacGowan, 2011) Ainsi, pour des infections graves, il est parfois intéressant d'utiliser des perfusions continues d'antibiotiques ou d'augmenter la fréquence d'administration d'antibiotiques par jour pour optimiser l'efficacité de ces antibiotiques. Chez l'Homme, les données montrent par exemple que l'administration d'une perfusion continue de pipéracilline (beta-lactamine non utilisée en médecine

vétérinaire) est associée à un taux de guérison supérieur à celui suivant une administration discontinue. (MacGowan, 2011)

- *Spectre d'activité et usage thérapeutique*

Le spectre d'activité des pénicillines A telles que l'amoxicilline et l'ampicilline est un spectre large comprenant à la fois des germes Gram positif et négatif ainsi que des germes anaérobies. Plus en détail, il comprend des coques Gram positif telles que les bactéries du genre *Streptococcus* ou *Enterococcus* ou des pneumocoques. Il comprend également des bacilles Gram positif tels que *Listeria monocytogenes*, ou encore les bactéries du genre *Clostridium*.

Afin de contourner l'apparition de résistances chez certaines souches bactériennes, les pénicillines A sont fréquemment utilisées en association avec des inhibiteurs des beta-lactamases. Ces molécules ont été découvertes dans les années 1970. Ce sont des bêta-lactamines possédant une très faible activité antibiotique mais une très grande affinité pour les bêta-lactamases sécrétées par les bactéries. Par exemple, l'acide clavulanique est un inhibiteur à large spectre des pénicillinases staphylococciques et des pénicillinases des bactéries entériques. (Reading et Cole, 1977 ; Cole, 1982) Associé à l'amoxicilline, il permet donc de contourner les résistances développées par ces bactéries. Le sulbactam a été découvert à la fin des années 1970. C'est un autre inhibiteur de bêta-lactamases à large spectre. Il est associé à l'ampicilline dans le cadre d'un usage courant. (English et al., 1978 ; Neu, 1990) Le spectre d'activité des pénicillines A combinées à des inhibiteurs des beta-lactamases comprend également des bactéries Gram négatif telles que *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, les bactéries du genre *Yersinia*, du genre *Salmonella*, du genre *Shigella*, etc.

Ces deux associations, amoxicilline acide clavulanique et ampicilline sulbactam, sont couramment utilisées dans le traitement de nombreuses infections ou en prévention, en première intention.

- *Effets indésirables et toxicité*

La toxicité aiguë des pénicillines, du fait de leur mécanisme d'action très spécifique, est extrêmement faible après une administration unique. Les réactions défavorables pouvant être observées chez les carnivores domestiques sont une intolérance locale au point d'injection pour les injections sous cutanées ou intramusculaires. Le principal effet secondaire documenté avec les pénicillines est une réaction allergique pouvant se manifester par de l'urticaire et un prurit localisé ou généralisé, d'apparition immédiate ou retardée, une réaction anaphylactique, discrète ou violente immédiate, une réaction cutanée grave généralisée et tardive ou très rarement, un choc anaphylactique avec collapsus cardiovasculaire et œdème aigu pulmonaire et laryngé. Ces divers troubles peuvent apparaître soit lors d'administration générale, soit lors d'administration locale de n'importe quelle pénicilline. Comme tout phénomène d'hypersensibilité, l'allergie aux pénicillines résulte généralement d'une sensibilisation préalable lors de traitements antérieurs avec une pénicilline. (Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, U.C. Infectiologie Clinique II, 2016) Les pénicillines A telles que l'amoxicilline et l'ampicilline peuvent également causer des troubles digestifs se manifestant par des nausées ou de la diarrhée. (Lindsay Grayson, 2010)

b. Céphalosporines

Les céphalosporines sont des antibiotiques élaborés totalement ou partiellement à partir de champignons du genre *Cephalosporium acremonium*. (Abraham, 1971) Elles ont été découvertes dans les années 1950, dans l'objectif de traiter les infections à germes pénicillase positif tels que

Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, et d'autres entérobactéries bêta-lactamase négatif. (Bush et Bradford, 2016) Elles sont classées en 4 générations, en suivant l'ordre chronologique de leur découverte et leur activité sur les germes Gram négatif. Les céphalosporines de 4^e génération ne comprennent pas de principe actif à usage vétérinaire. Nous détaillerons dans ce paragraphe les céphalosporines de 1^{ère} génération, notamment la céfalexine, car c'est un antibiotique couramment utilisé en soins intensifs chez les carnivores domestiques. Les autres générations ne seront pas détaillées car elles ne sont pas ou très peu utilisées dans le cadre des soins intensifs chez les carnivores domestiques. De plus les céphalosporines de 3^e et 4^e générations sont des antibiotiques d'importance critique, comme énoncé précédemment, donc d'utilisation restreinte.

La céfalexine est antibiotique semi-synthétique prévue pour être utilisée par administration orale. C'est un antibiotique bactéricide temps-dépendant.

- *Pharmacocinétique*

- Absorption

La céfalexine est absorbée en quasi-totalité après administration orale chez le chien (91% de biodisponibilité) et de façon plus modérée chez le chat (56% de biodisponibilité). (Meyers *et al.*, 1969)

- Distribution

Le taux de liaison de la céfalexine aux protéines plasmatiques est faible : il est de l'ordre de 15 %. Les concentrations les plus importantes de céfalexine sont atteintes dans les reins (Griffith et Black, 1971), puis dans les sécrétions bronchiques en cas d'inflammation. (Halprin et McMahon, 1973)

- Élimination

70 à 100 % de la céfalexine est éliminé par voie urinaire sous forme active (*via* les transporteurs d'anions organiques) et inchangée. (Griffith, 1983) Elle s'accumule dans le tissu rénal chez les patients atteints d'insuffisance rénale. (Kabins *et al.*, 1970) Moins d'1% de la céfalexine est éliminée dans la bile.

- *Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques*

Tout comme les pénicillines A, la céfalexine étant un antibiotique temps-dépendant, le paramètre le mieux corrélé à son efficacité est la durée pendant laquelle sa concentration plasmatique est supérieure à la CMI. De plus, lorsque cette concentration est légèrement au-dessus de la CMI, les effets de la céfalexine sont bactériostatiques tandis qu'ils sont bactéricides lorsque cette concentration est largement supérieure à la CMI. (Craig, 1998 ; Craig, 2003)

- *Spectre d'activité et usage thérapeutique*

Le spectre d'activité de la céfalexine comprend des bactéries Gram positif responsables d'infections de la peau ou des tissus mous telles que staphylocoques ou des streptocoques (Jones et Sader, 2006) et des entérobactéries Gram négatif telles que *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Salmonella spp.* (Jones et Sader, 2006)

- *Effets indésirables et toxicité*

La céfalexine, tout comme les autres céphalosporines, peut engendrer des troubles digestifs tels que de la diarrhée, des vomissements ou une douleur abdominale. Elle peut également, tout comme les pénicillines, être responsable de réaction d'hypersensibilité pouvant se manifester par des éruptions cutanées. Les céphalosporines présentent une sensibilité croisée avec les pénicillines : ainsi des patients allergiques aux pénicillines ont environ quatre fois plus de risque de présenter des phénomènes d'hypersensibilité aux céphalosporines.

C. Nitroimidazolés

Les nitroimidazolés sont des dérivés nitrés de l'imidazole, un antibiotique produit par un champignon du genre *Streptomyces*. Ils possèdent une activité marquée sur les bactéries anaérobies Gram positif et Gram négatif et sur les protozoaires. Ces substances sont des prodrogues ciblées qui doivent être activées dans le parasite (bactéries anaérobies et protozoaires) par une réductase spécifique. La réduction du groupement nitré du nitroimidazole prend alors le pas sur la réduction des coenzymes bactériens, conduisant à une diminution du stock des enzymes réduits importants pour le métabolisme du parasite/bactérie. Par ailleurs, certains des radicaux libres et produits intermédiaires sont très réactifs et susceptibles de causer directement des lésions de l'ADN et d'autres macromolécules de l'agent pathogène.

Nous détaillerons dans ce paragraphe le métronidazole, seul nitroimidazolé utilisé couramment en soins intensifs chez les carnivores domestiques. C'est un dérivé synthétique de l'azomycine, découverte à partir de cultures de *Streptomyces spp* dans les années 1950. (Maeda *et al.*, 1953 ; Cosar et Julou, 1959) Comme les autres imidazolés, c'est une prodrogue ; il est donc inactif tant qu'il n'a pas subi une réduction. La réduction du groupement nitré du métronidazole peut se faire de deux façons : elle peut soit aboutir à l'activation du métronidazole par fragmentation de l'imidazole et être à l'origine d'une cytotoxicité, soit aboutir à un dérivé aminé non toxique. (Dingsdag et Hunter, 2018) Son action est bactériostatique à faible dose et bactéricide à forte dose (concentration équivalente à 10 fois la CMI), concentration-dépendante.

C'est également un antibiotique liposoluble.

a. Pharmacocinétique

- *Absorption*

Les nitroimidazolés étant des molécules liposolubles et non ionisés, ils ont une absorption quasi complète après administration orale, entre 60 et 100% chez le chien.

- *Distribution*

Le taux de liaison du métronidazole aux protéines plasmatiques est inférieur à 20%. Il est largement distribué à tous les tissus de l'organisme et fluides organiques (salive, lait, sécrétions vaginales, liquide séminal, bile). (Lindsay Grayson, 2010) Les concentrations maximales sont atteintes dans le foie, la vessie, les reins, le vagin et le tube digestif. (Manthei *et al.*, 1969 ; Placidi *et al.*, 1970 ; Ings *et al.*, 1975) La distribution est intracellulaire.

- *Biotransformation*

Environ 90% du métronidazole est métabolisé par le foie en produits oxydatifs. Le métabolite hydroxylé représente 30 à 65% de l'activité antibactérienne du métronidazole et le métabolite acide représente 5% de l'activité antibactérienne du métronidazole. (Lindsay Grayson, 2010)

- *Elimination*

Le métronidazole est majoritairement éliminé par voie urinaire (environ 75%) et en petite partie (environ 15%) dans les selles, sous forme inchangée et sous forme de métabolites (hydroxylé et acide). Des taux importants ont également été détectés dans la bile. (Lindsay Grayson, 2010)

b. Critères pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Le métronidazole a une action bactéricide concentration-dépendante. (Craig et Ebert, 1990 ; Stratton *et al.*, 1991 ; Nix *et al.*, 1995 ; Svensson *et al.*, 2002 ; Odenholt *et al.*, 2007) Son activité antibactérienne est donc d'autant plus forte que sa concentration maximale est élevée. Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques les mieux corrélés à l'efficacité du métronidazole est donc le ratio C_{max} / CMI . (Craig, 1998 ; Drusano, 2004) Certains auteurs considèrent cependant que le métronidazole appartient à la catégorie des antibiotiques présentant un critère pharmacocinétique/pharmacodynamique mixte et suggèrent d'utiliser le rapport AUC/CMI comme élément prédictif de l'efficacité.

De plus, il semble que le métronidazole soit à l'origine d'un effet post-antibiotique *in vitro* contre les souches de *Clostridium difficile* (Odenholt *et al.*, 2007) et *Bacteroides fragilis*. (Valdimarsdóttir *et al.*, 1997)

c. Spectre d'activité et usage thérapeutique

Le spectre d'activité du métronidazole est centré sur les bactéries anaérobies Gram négatif et Gram positif, ainsi que des protozoaires. Parmi les bactéries anaérobies Gram négatif, on retrouve les bactéries du genre *Bacteroides spp* et *Fusobacterium spp* (Aldridge *et al.*, 2003 ; Ednie *et al.*, 2003), ou encore *Helicobacter pylori*, qui a une sensibilité variable au métronidazole. Parmi les bactéries Gram positif, on retrouve les bactéries du genre *Clostridium* : *C. difficile*, *C. perfringens*, ect. (Burdon *et al.*, 1979 ; Bannatyne et Jackowski, 1987) Pour finir, le spectre d'activité du métronidazole comprend des protozoaires tels que ceux du genre *Giardia* ou *Trichomonas*.

Le métronidazole était initialement utilisé dans le traitement de vaginites à *Trichomonas vaginalis*, ainsi que dans le traitement des gingivites. (Shinn, 1962 ; Dingsdag et Hunter, 2018) Il a ensuite été utilisé contre des germes microaérophiles tels que *Helicobacter pylori*, des protozoaires tels que *Entamoeba histolytica* et *Giardia lamblia* et contre des archées méthanogènes. (Ansorg *et al.*, 2003 ; Dridi *et al.*, 2011) Il est également utilisé dans le traitement de colite à *Clostridium difficile* (Johnson *et al.*, 2014 ; Leffler et Lamont, 2015) et dans le traitement des infections de la cavité buccale telles que les périodontites. (Teles *et al.*, 2006 ; Dingsdag *et al.*, 2016) En règle générale, il est utilisé contre des germes anaérobies responsables d'infections respiratoires, gastro-intestinales, ou du tractus génital.

d. Effets indésirables et toxicité

Les effets indésirables dus au métronidazole sont rares. Il peut provoquer des troubles digestifs se manifestant par de la nausée ou une douleur abdominale. (Lindsay Grayson, 2010) Le

métronidazole possède un goût amer extrêmement désagréable qui peut notamment compliquer son utilisation par voie orale chez le chat. Un traitement prolongé à forte concentration en métronidazole peut être à l'origine de neuropathie optique (McGrath *et al.*, 2007), de neuropathie périphérique (Ferroir *et al.*, 2009 ; Etxeberria *et al.*, 2012) ou d'encéphalopathie. (Hobbs *et al.*, 2015) Rarement, il peut également causer une pancréatite aiguë ou une hépatite fulminante. Il a aussi des propriétés mutagènes. (Lindsay Grayson, 2010) Chez le chien, il est recommandé de ne pas dépasser une dose maximale de 65 mg/kg/j mais des effets indésirables peuvent apparaître dès 30 mg/kg/j. En raison de ce risque mutagène existant aussi chez l'Homme, l'usage du métronidazole est interdit chez les animaux de production.

D. Tétracyclines

Les tétracyclines sont des antibiotiques élaborés à partir de champignons du genre *Streptomyces* ou obtenus par semi-synthèse. Les tétracyclines s'accumulent dans les bactéries et exercent leur action par inhibition de la fixation de l'acide aminé activé par l'ARNt sur l'ARNm au niveau du ribosome, conduisant ainsi à l'arrêt de la biosynthèse des protéines de la bactérie. Ce sont des antibiotiques bactériostatiques. (Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, U.C. Infectiologie Clinique II, 2016) Nous nous concentrerons dans cette partie sur la doxycycline, principale tétracycline utilisée en soins intensifs chez les carnivores domestiques. C'est une tétracycline de deuxième génération, avec une biodisponibilité orale et une liposolubilité plus importante que les tétracyclines découvertes plus tôt. Elle agit en inhibant la synthèse des protéines microbiennes par interaction avec les sous-unités 30S des ribosomes des bactéries. (Lindsay Grayson, 2010)

a. Pharmacocinétique

- *Absorption*

L'absorption après administration orale de la doxycycline est rapide et complète ; elle se fait en quasi-totalité dans le duodénum. (Cunha *et al.*, 1982) La biodisponibilité orale est très bonne chez le chien et chez le chat. (Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, U.C. Infectiologie Clinique II, 2016) Les concentrations plasmatiques en doxycycline suite à une administration intraveineuse ou une administration orale sont comparables. (Cunha *et al.*, 1982)

- *Distribution*

La doxycycline, comparée aux autres tétracyclines, a une liposolubilité plus importante, ce qui explique sa meilleure pénétration dans les tissus. Ainsi elle a un large volume de distribution malgré son fort taux de fixation aux protéines plasmatiques (environ 90% (Agwuh et MacGowan, 2006)). (Schach Von Wittenau et Yeary, 1963 ; Schach Von Wittenau et Delahunt, 1966 ; Barza *et al.*, 1975) Sa distribution est intracellulaire. Après une administration intraveineuse unique de doxycycline, la concentration plasmatique en doxycycline est plus importante chez le chat que chez le chien. De plus, le taux de liaison aux protéines plasmatiques, dont l'albumine, de la doxycycline est plus important chez le chat que chez le chien. Le volume de distribution de la doxycycline et la clairance sont plus importants chez le chien que chez le chat. Le taux d'élimination et la demi-vie de la doxycycline sont similaires chez le chat et chez le chien. (Riond *et al.*, 1990)

La distribution tissulaire de la doxycycline est excellente. On la retrouve dans les reins, les poumons, la vésicule biliaire, la prostate, le tractus digestif, le myocarde, les amygdales, l'humeur aqueuse et l'appareil reproducteur femelle. (Cunha *et al.*, 1982) Les concentrations les plus élevées sont

retrouvées dans les reins, la rate, le foie et les poumons. Les tétracyclines traversent le placenta. (Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, U.C. Infectiologie Clinique II, 2016)

- *Biotransformation*

Les tétracyclines sont partiellement métabolisées par le foie. L'élimination biliaire est intense. Une grande partie des tétracyclines est réabsorbée ; il s'établit un véritable cycle entéro-hépatique. La doxycycline atteint des concentrations dans la bile 20 à 50 fois supérieures à celles dans le sang. (Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, U.C. Infectiologie Clinique II, 2016)

- *Elimination*

La doxycycline est éliminée par voie urinaire, entre 30 et 65%, après une administration orale. (Steigbigel *et al.*, 1968 ; Alestig, 1973 ; Alestig, 1974) De grandes concentrations de doxycycline sont atteintes dans la bile, mais cette voie ne compte pas pour un grand pourcentage dans l'élimination de la doxycycline car la majeure partie est réabsorbée dans les intestins. (Mahon *et al.*, 1970 ; Alestig, 1974) Le reste de la doxycycline est éliminée dans les selles.

En raison de la longue demi-vie de la doxycycline (15-20h), une administration par jour est suffisante. (Cunha *et al.*, 1982)

b. Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

La pharmacodynamie de la doxycycline a été peu étudiée en médecine vétérinaire mais les données actuelles suggèrent que son effet sur les souches de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Escherichia coli* est associé à un critère PK/PD de type mixte. On considère ainsi que le ratio AUC/MIC doit être supérieur à 25 chez la plupart des souches bactériennes anaérobies. De plus, elle a un effet post-antibiotique sur ces souches. (Cunha *et al.*, 2000)

Etant un antibiotique bactériostatique, le temps d'action de la doxycycline est long et la guérison bactériologique des animaux traités suppose que ceux-ci soient immunocompétents. En effet, les tétracyclines empêchent la croissance de l'innoculum bactérien mais seul le système immunitaire de l'hôte infecté va permettre la régression du nombre de bactéries impliquées.

c. Spectre d'activité et usage thérapeutique

La doxycycline est active contre la plupart des germes Gram positif et Gram négatif (Cunha *et al.*, 1982) mais bien souvent, d'autres antibiotiques sont utilisés en première intention car la doxycycline n'a qu'une action bactériostatique. Les mycoplasmes, les spirochètes telles que les leptospires, les *Chlamydia* ou les *Rickettsia* sont sensibles à la doxycycline.

La doxycycline est efficace pour le traitement de l'éhrlichiose chez le chien (Van Heerden et Immelman, 1979). Elle est utilisée dans le traitement de la leptospirose ou des infections causées par des bactéries du genre *Rickettsia*. Elle est également efficace dans le traitement des prostatites bactériennes chez le chien (Baumueller et Madsen, 1977)

La doxycycline est efficace dans le traitement des infections de voies respiratoires, y compris les pneumonies atypiques, des infections de la peau et des tissus mous, des infections du tractus urogénital, des infections intra abdominales (suite à une intervention chirurgicale). (Cunha *et al.*, 1982)

d. Effets indésirables et toxicité

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés après une administration de doxycycline sont une œsophagite ou des ulcères œsophagiens, notamment chez le chat. (Smith et Leyden, 2005) C'est pourquoi il est recommandé de l'administrer avec un peu d'eau. La doxycycline est aussi photosensibilisante et peut provoquer de l'érythème, de l'œdème, ou des papules sur les zones ayant été exposées au soleil (Bethell, 1977 ; Glette et Sandberg, 1986) Egalement, les tétracyclines se fixent fortement sur les tissus osseux et dentaires en voie de minéralisation du fœtus et du jeune dans toutes les espèces, colorent les dents en jaune brunâtre et fragilisent ces tissus. La doxycycline est moins concernée par cet effet indésirable que les autres tétracyclines. Finalement, les tétracyclines qui passent la barrière placentaire sont tératogènes chez la chienne à partir de 20,75 mg/kg/j. Ces antibiotiques sont donc contre indiquées chez la chienne en gestation.

E. Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques dérivés de la quinolone. Les quinolones présentent historiquement un spectre d'activité étroit, dirigé contre les bactéries Gram négatif. L'élargissement de ce spectre aux germes Gram positif a été obtenu par l'adjonction d'un atome de fluor sur la molécule (suffixe -floxacin) pour les composés les plus récents. Ces derniers appartiennent donc à la sous-famille des fluoroquinolones.

Suite à leur découverte, en raison de leurs nombreuses propriétés intéressantes et de leur faible toxicité, les fluoroquinolones ont été largement utilisées, entraînant l'apparition de nombreuses résistances. Dans les années 2000, seulement 75% des souches d'*Escherichia coli* étaient encore sensibles à l'enrofloxacin contre 95% 6 ans auparavant (Walker et Thornsberry, 1998) La résistance des souches de *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus intermedius* aux fluoroquinolones est passée de 0% à 12% dans les années 2000, en l'espace de seulement 8 ans. (Prescott *et al.*, 2002) Étant donné que les quinolones représentent le dernier groupe d'antibactériens de synthèse apparu sur le marché depuis les années 1960, il convient de préserver leur efficacité, c'est-à-dire de limiter le développement de résistances bactériennes, en les utilisant à bon escient, si possible en seconde intention. C'est pourquoi elles sont classées parmi les antibiotiques dits d'importance critique depuis 2016.

Nous ne détaillerons que la pharmacologie relative aux fluoroquinolones dans ce paragraphe car ce sont celles qui sont utilisées dans le cadre des soins intensifs chez les carnivores domestiques, notamment la marbofloxacin et l'enrofloxacin. Ces deux molécules sont à usage exclusivement vétérinaire. Mise sur le marché en 1990, l'enrofloxacin est la première fluoroquinolone à usage vétérinaire à voir le jour. La marbofloxacin est introduite quelques années plus tard, en 1995. (Spreng *et al.*, 1995)

Les quinolones ont une action bactéricide par altération de la synthèse d'ADN des bactéries. (Farca *et al.*, 2007)

Ce sont des antibiotiques concentration-dépendants.

a. Pharmacocinétique

- *Absorption*

La biodisponibilité orale est excellente pour la plupart des quinolones (> 95 %) (Wolfson et Hooper, 1991a). Chez le chien elle est de 100 %. (Schneider *et al.*, 1996 ; Cester *et al.*, 1996) Elle est également proche de 100 % chez le chat. (Wolfson et Hooper, 1991a) Après administration parentérale, la biodisponibilité est de 62-100% pour la marbofloxacin et de 53% pour l'enrofloxacin. (Schneider *et al.*, 1996)

- *Distribution*

Les quinolones de 3^{ème} génération ont un volume de distribution important et un taux de liaison aux protéines plasmatiques faible. Elles ont donc une large distribution dans l'organisme. (Wolfson et Hooper, 1991a) Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 15-25% pour l'enrofloxacin et de 9% pour la marbofloxacin (Petzinger, 1991) Ce sont des molécules liposolubles. Elles ont une distribution de type intracellulaire. Les concentrations en antibiotique dans les urines, les reins, les poumons, la prostate, les selles, la bile, les macrophages et les neutrophiles sont supérieures à la concentration en antibiotique dans le sérum. (Farca *et al.*, 2007)

- *Biotransformation*

Environ 40% de l'enrofloxacin est transformé en ciprofloxacin, un métabolite actif ensuite métabolisé en plusieurs métabolites. (Cester et Toutain, 1997) Chez les chiens, la marbofloxacin est partiellement métabolisée par le foie en deux métabolites inactifs (Lefebvre *et al.*, 1998) Il y a moins de 5% de métabolites formés à partir de la marbofloxacin.

- *Elimination*

La voie majeure d'élimination des quinolones est la voie urinaire. (Schneider *et al.*, 1996) La marbofloxacin est majoritairement éliminée sous sa forme inchangée par voie urinaire. (Schneider *et al.*, 1996 ; Frazier *et al.*, 2000)

b. Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Les quinolones étant des antibiotiques concentration-dépendants, le paramètre le mieux corrélé à leur efficacité est la concentration plasmatique en antibiotique maximale atteinte.

La marbofloxacin et l'enrofloxacin possèdent également un effet post-antibiotique similaire contre les souches de *Staphylococcus intermedius* et *Escherichia coli* chez le chien, et contre les souches de *Staphylococcus aureus* et de *Pasteurella multocida* chez le chat. Cet effet est d'autant plus important que la dose d'antibiotique administrée est élevée. (Spreng *et al.*, 1995)

c. Spectre d'activité et usage thérapeutique

La marbofloxacin, comme la plupart des fluoroquinolones, a un large spectre d'activité, comprenant des bactéries aérobies gram négatif telles que *Escherichia coli*, des entérobactéries, des pasteurelles, ou encore des bactéries du genre *Pseudomonas*, et des bactéries gram positif telles que les bactéries du genre *Staphylococcus*. Les bactéries du genre *Streptococcus* sont quant à elles moins sensibles. (Spreng *et al.*, 1995 ; Walker, 2000) L'enrofloxacin a un spectre d'activité similaire à la marbofloxacin.

L'enrofloxacin est utilisée chez les carnivores domestiques dans le traitement des infections du haut et du bas appareil urinaire et dans le traitement des pyodermites chez le chien, et dans le traitement des infections des voies respiratoires hautes chez le chat. La marbofloxacin, de même que l'enrofloxacin, est utilisée dans le cadre d'infections respiratoires, du tractus urinaire et d'infection de la peau chez les animaux de compagnie (Brown, 1996 ; Ihrke *et al.*, 1999 ; Sarkozy, 2001)

d. Effets indésirables et toxicité

Les fluoroquinolones entraînent peu d'effets indésirables et sont bien tolérées par l'organisme. (Lipsky et Baker, 1999) Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), des arthropathies érosives non inflammatoires chez les animaux en croissance, et des réactions allergiques (urticaire, œdème de Quincke). (Norrby, 1991 ; Wolfson et Hooper, 1991b ; Hayem *et al.*, 1994 ; Burkhardt *et al.*, 1997) Rarement, des signes d'atteinte du système nerveux central peuvent être observés tels que des étourdissements, de l'agitation, une dépression, de la somnolence, de l'anxiété, des myoclonies ou des tremblements. L'enrofloxacin peut augmenter la fréquence et l'intensité des crises chez les chiens épileptiques (Vancutsem *et al.*, 1990) L'administration parentérale d'enrofloxacin peut être à l'origine d'une cécité aiguë par dégénérescence rétinienne chez certains chats. (Gelatt *et al.*, 2001 ; Wiebe et Hamilton, 2002)

F. Aminosides

La gentamicine, principal aminoside utilisé en soins intensifs chez les carnivores domestiques, résulte de l'association de 3 aminosides naturels, produits à partir du champignon *Micromonospora purpurea*. (Weinstein *et al.*, 1963) Durant environ une décennie après sa découverte, la gentamicine a largement été utilisée dans le traitement des infections sévères causées par des germes Gram négatif aérobies, notamment en hospitalisation. Puis, depuis les années 1970, son utilisation s'est restreinte en raison de l'apparition de germes résistants ainsi que de la forte toxicité associée à leur utilisation. De plus, de nouveaux antibiotiques plus efficaces ont depuis vu le jour tels que les céphalosporines de 3^e et 4^e générations ou les fluoroquinolones.

La gentamicine est un antibiotique bactéricide, concentration-dépendant. Elle agit en inhibant la croissance bactérienne par inhibition de la synthèse de protéines nécessaires à leur croissance : elle se lie à une des protéines de la sous unité 30S des ribosomes et entraîne ainsi une mauvaise lecture du code génétique. (Hahn et Sarre, 1969 ; Davis, 1987) La gentamicine interagit également avec la paroi des bactéries telles que *Pasteurella aeruginosa* et d'autres bacilles Gram négatif, entraînant une rupture de la paroi de ces bactéries et une lyse bactérienne. Finalement, il semble que la gentamicine interagisse avec les cations métalliques essentiels de la membrane extérieure des bactéries, ce qui entraîne une perméabilité anormale de la bactérie à l'antibiotique. (Hancock *et al.*, 1981 ; Martin et Beveridge, 1986)

C'est de plus un antibiotique hydrosoluble.

a. Pharmacocinétique

- *Absorption*

L'absorption de la gentamicine après administration orale est quasi nulle (environ 1%). Elle est bien absorbée après une administration par voie intramusculaire ou intraveineuse (80-90%).

- *Distribution*

La gentamicine est une molécule hydrosoluble et polaire : ainsi elle traverse difficilement les barrières biologiques et sa répartition est limitée aux territoires extracellulaires (liquides synoviaux, péritonéaux et pleuraux). Son taux de liaison aux protéines plasmatiques est très faible (0-25%). (Black *et al.*, 1963 ; Ralph C. Gordon *et al.*, 1972 ; Bailey et Briggs, 2004) Ainsi, la distribution tissulaire de la gentamicine est faible. Il a été observé qu'en cas d'hypocalcémie ou d'hypomagnésémie, le taux de liaison de la gentamicine aux protéines plasmatiques pouvait augmenter jusqu'à 70%. (Ramirez-Ronda *et al.*, 1975) Les taux les plus élevés de gentamicine sont retrouvés dans les reins, les poumons, le cœur et les muscles squelettiques. (Phillips et Milner, 1984)

En cas d'insuffisance rénale, la concentration atteinte en gentamicine dans les reins est plus élevée que chez les patients sains en raison de la diminution de l'élimination de la gentamicine : ainsi celle-ci peut être bénéfique dans le cadre de pyélonéphrite car elle s'accumule dans le parenchyme rénal. (Curtis *et al.*, 1967 ; Riff et Jackson, 1971 ; Auclair *et al.*, 1988)

La gentamicine passe peu la barrière hémato-méningée. On peut retrouver de faibles concentrations de gentamicine dans le LCR chez des patients atteints de méningite. (Gerding *et al.*, 1977 ; Richey et Schlepner, 1981) (Riff et Jackson, 1971)

Finalement, la gentamicine pénètre dans les fluides de l'oreille interne des animaux (endolymphe et périlymphe). (Tran-Ba-Huy *et al.*, 1979 ; Tran Ba Huy *et al.*, 1983)

- *Elimination*

La gentamicine est éliminée par voie urinaire dans sa quasi-totalité, sous forme active. (Black *et al.*, 1963) La concentration en gentamicine dans les urines varie de façon inversement proportionnelle au volume d'urine produit, et est donc très importante chez les patients oligo-anuriques. (Riff et Jackson, 1971)

b. Critères pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

La gentamicine, comme les autres aminoglycosides, est un antibiotique concentration dépendant : son effet est d'autant plus important que sa concentration maximale est élevée.

De plus, à la dose de 6 à 12 mg/kg, elle produit un effet postantibiotique de quelques heures sur des souches de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, et *Klebsiella pneumoniae* (McDonald *et al.*, 1981 ; Vogelmann *et al.*, 1988) En effet, sa liaison aux protéines de la sous-unité 30 S des ribosomes étant irréversible, son effet persiste même lorsque sa concentration sanguine est faible.

De surcroît, une courte exposition des souches d'*Escherichia coli* à la gentamicine favorise leur destruction par les leucocytes. (McDonald *et al.*, 1981)

Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques les mieux corrélés à l'efficacité de la gentamicine est le ratio C_{max} / CMI . (Moore *et al.*, 1987)

c. Spectre d'activité et usage thérapeutique

La gentamicine est active contre les bactéries Gram négatif telles que *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Samonella*, *Shigella*, ect. (Weinstein *et al.*, 1963 ; Jao et Jackson, 1964 ; John *et al.*, 1982 ; Guimaraes *et al.*, 1985) Les différentes souches de *Yersinia* sont également sensibles à la gentamicine (Butler *et al.*, 1976 ; Hammerberg *et al.*, 1977 ; Soriano et Vega, 1982 ; Jn *et al.*, 1991) ainsi que *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter spp.* (Obana *et al.*, 1985 ; Anstey *et al.*, 1992 ; Tilley et Roberts, 1994)

La gentamicine peut également être active contre les bactéries Gram positif telles que les souches de *Staphylococcus aureus* (Barber et Waterworth, 1966 ; Hoeprich, 1969 ; Jordan et Hoeprich, 1977) et les bactéries du genre *Streptococcus*. La plupart de ces bactéries étant fréquemment résistantes à la gentamicine, une association gentamicine - ampicilline est plus appropriée car elle a une action synergique contre ces bactéries. (Schauf *et al.*, 1976 ; Baker *et al.*, 1981) Cette association est également efficace contre *Enterococcus faecalis* (Patterson et Zervos, 1990 ; Leclercq *et al.*, 1992) et *Listeria monocytogenes*. (Azimi *et al.*, 1979) Une association gentamicine - clindamycine a une action synergique contre la bactérie *Bacillus cereus*. (Gigantelli *et al.*, 1991)

En général, les bactéries anaérobies ne sont pas sensibles à la gentamicine comme aux autres aminoglycosides.

d. Effets indésirables et toxicité

La gentamicine présente une néphrotoxicité. Elle est sélectivement concentrée dans les cellules corticales rénales et peut causer des lésions structurales et fonctionnelles des tubules proximaux. Elle peut de plus engendrer une nécrose aiguë des tubules (Appel et Neu, 1977 ; Bennett *et al.*, 1977 ; Luft *et al.*, 1983) La manifestation clinique la plus courante de la néphrotoxicité de la gentamicine est l'apparition progressive d'une insuffisance rénale protéinurique, dépendante de la dose de gentamicine administrée, et réversible. (Appel et Neu, 1977 ; Lietman et Smith, 1983) Chez les animaux, l'administration concomitante de furosémide (Adelman *et al.*, 1979) ou d'hydrocortisone (Beauchamp et Pettigrew, 1988) aggrave la néphrotoxicité de la gentamicine. En revanche, il semble que l'administration concomitante de céphalosporines protège les reins de la gentamicine. (Luft *et al.*, 1976 ; Bloch *et al.*, 1979)

A des doses élevées, la gentamicine présente également une ototoxicité en pénétrant dans la périlymphe et dans le tissu vestibulaire et cochléaire. (Dulon *et al.*, 1986) Elle peut à la fois causer une toxicité vestibulaire et cochléaire ; l'appareil vestibulaire étant deux fois plus vulnérable que la cochlée. (Wersall *et al.*, 1969 ; Brummett, 1983 ; Hinojosa et Lerner, 1987 ; Tran Ba Huy et Deffrennes, 1988) La manifestation clinique de l'ototoxicité de la gentamicine se traduit par des troubles de l'audition et/ou de l'équilibre car elle engendre des lésions irréversibles de l'oreille interne.

La gentamicine est couramment utilisée dans le cadre d'infections urinaires, notamment des infections causées par des germes résistants aux antibiotiques couramment utilisés. (Chisholm, 1974) On l'utilise aussi fréquemment dans le cadre de septicémie ou d'infection grave à bacille Gram négatif aérobie en combinaison avec un autre antibiotique (Hathorn et Pizzo, 1986 ; Young, 1986 ; Klastersky, 1989 ; Kalman et Barriere, 1991 ; Feld, 2000), ou encore en cas de péritonite (Bartlett *et al.*, 1977) ou de pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ou *Klebsiella*, en combinaison avec une bêta-lactamine. (Donowitz et Mandell, 1983)

2. Utilisation optimisée des antibiotiques en soins intensifs chez les carnivores domestiques

A. Utilisation actuelle des antibiotiques ; les enjeux d'une utilisation optimisée

Une utilisation adéquate des antibiotiques en médecine vétérinaire est un des points clés du succès thérapeutique, notamment dans le cadre d'une utilisation chez des patients hospitalisés en soins intensifs. (Arnold *et al.*, 2011 ; Laxminarayan *et al.*, 2013 ; Leuthner et Doern, 2013) En effet, la mise en place d'un traitement antibiotique inapproprié ou encore un sous-dosage des antibiotiques administrés peut mener à l'apparition d'infections à germes multi-résistants, à une durée d'hospitalisation plus longue ou à une mortalité accrue. Les patients admis en soins intensifs et souffrant de sepsis grave ou de choc septique sont d'autant plus à risque d'un échec thérapeutique car plus sensibles au développement d'infections secondaires. Les études indiquent que 30 à 60% des antibiotiques prescrits en soins intensifs chez l'Homme ne sont pas nécessaires ou inappropriés ou sous-dosés. (Bergmans *et al.*, 1997 ; Kollef et Fraser, 2001 ; Kollef, 2001 ; Kollef, 2001) Ainsi la marge de progression est importante. Une bonne gestion des antibiotiques en soins intensifs doit donc inclure une identification rapide des patients présentant ou susceptibles de présenter une infection bactérienne, une sélection empirique du traitement le plus efficace en s'appuyant sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques utilisés pour optimiser la dose prescrite et les modalités d'administration, une adaptation du traitement antibiotique dès que les résultats de culture bactérienne sont disponibles, une évaluation de la réponse clinique du patient quotidienne, et une durée de prescription la plus courte possible. (Luyt *et al.*, 2014 ; Campion et Scully, 2018)

Un dernier enjeu essentiel dans l'utilisation optimisée des antibiotiques est de limiter l'apparition de germes multi-résistants aux antibiotiques.

B. Identification rapide des patients en soins intensifs présentant une infection bactérienne

La première étape de la mise en place d'un protocole thérapeutique antibiotique chez des patients admis en soins intensifs est l'identification précoce des animaux présentant ou susceptibles de présenter une infection bactérienne. En effet, le délai entre l'admission d'un patient critique présentant une infection bactérienne grave et l'administration d'un antibiotique approprié est un facteur pronostique déterminant. Chez des patients en choc septique, chaque heure qui s'écoule sans administration d'un antibiotique approprié est associée à une mortalité croissante. (Kollef *et al.*, 1999 ; Kollef, 2000 ; Kollef, 2001 ; Kumar *et al.*, 2006 ; Kumar, 2010 ; Kumar *et al.*, 2010a) Ainsi, l'attente des résultats de cultures bactériennes ne doit pas être un facteur retardant l'administration d'antibiotiques chez des patients en sepsis grave ou en choc septique. (American Thoracic Society et Infectious Diseases Society of America, 2005 ; Masterton *et al.*, 2008 ; Muscedere *et al.*, 2008 ; Dellinger *et al.*, 2013) En revanche, chez des patients hémodynamiquement stables et susceptibles de présenter une infection bactérienne, retarder l'administration des antibiotiques jusqu'à l'obtention des résultats de culture bactérienne ne semble pas influencer le taux de mortalité. Cette approche permet de plus la mise en place d'un traitement antibiotique approprié dès le début de la prise en charge et une durée de prescription plus courte. (Hranjec *et al.*, 2012)

Pour identifier de façon précoce les patients nécessitant un traitement antibiotique, l'utilisation de certains marqueurs biologiques tels que la protéine C réactive (CRP) chez le chien ou la pro-calcitonine en médecine humaine est intéressante. (Luyt *et al.*, 2014 ; Campion et Scully, 2018) Par exemple, la valeur de la pro-calcitonine est augmentée chez les patients humains présentant une infection bactérienne. (Bouadma *et al.*, 2010) De plus, la valeur de la pro-calcitonine est un indicateur de l'efficacité du traitement mis en place et de sa durée nécessaire : il est conseillé d'arrêter le traitement antibiotique lorsque le taux de pro-calcitonine a chuté de 80% par rapport à son taux maximal ou lorsqu'il est inférieur à 0,5 µg/mL. (Heredia-Rodríguez *et al.*, 2017)

Un autre outil en terme de diagnostic précoce est l'étalement sur lame d'un prélèvement sur le site supposé de l'infection et une coloration de Gram. Cette coloration est en effet très rapide et peu permettre de visualiser dès l'admission du patient la présence ou non de bactéries. En revanche, elle garde ses limites dans le diagnostic précis en raison d'une mauvaise reproductibilité de la préparation et de l'interprétation subjective des lames. (Blot *et al.*, 2000 ; Samuel *et al.*, 2016) Ainsi, elle ne peut servir de diagnostic de certitude mais permet d'orienter précocement le diagnostic et donc la prise en charge thérapeutique.

Pour un diagnostic plus précis, il est intéressant d'effectuer des tests moléculaires. (Hill *et al.*, 2014 ; Neuner *et al.*, 2016 ; Marschal *et al.*, 2017) Ces tests permettent la mise en place précoce d'une antibiothérapie adaptée, avec une diminution significative du temps de mise en place de ce traitement. (Clerc *et al.*, 2014 ; Hill *et al.*, 2014 ; Walker *et al.*, 2016 ; Neuner *et al.*, 2016 ; Romero-Gómez *et al.*, 2017) Le diagnostic peut se faire sur plusieurs types d'échantillons : écouvillons nasaux, sang, liquide céphalo-rachidien (LCR), selles etc. De plus ils peuvent à la fois détecter des germes Gram négatifs et des germes Gram positifs. Pour exemple de l'utilisation de ces tests moléculaires, une étude en médecine humaine concernant des patients admis en soins intensifs et susceptibles de présenter une pneumonie, l'utilisation d'une PCR dans les 48 premières heures d'hospitalisation, en l'absence de culture sur expectorations, peut permettre de décider la mise en place d'un traitement empirique à base de vancomycine ou de linezolid (Dangerfield *et al.*, 2014 ; Chalmers *et al.*, 2014 ; Minejima *et al.*, 2014)

C. Choix du traitement antibiotique initial

La seconde étape déterminante dans la mise en place d'un protocole thérapeutique antibiotique pour des patients admis en soins intensifs est le choix du traitement antibiotique initial administré. L'administration d'un antibiotique approprié est une des clés pour réduire la mortalité chez les patients en sepsis grave ou en choc septique. (Leibovici *et al.*, 1997 ; Rivers *et al.*, 2001 ; Vallés *et al.*, 2003 ; Kumar *et al.*, 2006 ; Rizk *et al.*, 2017) Il est important de prendre en compte dans le choix initial du traitement antibiotique les germes les plus fréquemment rencontrés dans le type d'infection identifié, la sensibilité supposée des germes en cause à l'antibiotique choisi, les effets indésirables de l'antibiotique, les antibiotiques ayant déjà été administrés précédemment au patient ainsi que les facteurs de risque associés au patient pouvant expliquer la présence de germes inhabituels ou résistants aux antibiotiques couramment utilisés. Concernant ces facteurs de risque, une immunodépression, une défaillance multi-organique, la mise en place d'un cathéter invasif, des antécédents médicaux, ou encore une administration récente d'antibiotique, sont des éléments indiquant la nécessité de mettre en place une couverture antibiotique étendue. (Rivers *et al.*, 2001 ; Vasudevan *et al.*, 2013 ; Rhodes *et al.*, 2017 ; Razazi *et al.*, 2017)

L'utilisation en première intention d'antibiotiques à spectre large est justifiée dans la plupart des cas. (Chastre et Fagon, 2002 ; American Thoracic Society et Infectious Diseases Society of America, 2005 ; Kumar *et al.*, 2010a ; Dellinger *et al.*, 2013) Il faut tout de même faire attention à ne pas confondre traitement antibiotique à spectre large avec traitement antibiotique empirique. En effet, l'administration d'un traitement antibiotique à spectre large ne sera pas suffisante si les germes en cause ne sont pas inclus dans ce spectre. (Rhodes *et al.*, 2017 ; Septimus *et al.*, 2017)

Seuls les patients présentant une infection débutante modérée ou grave, sans facteur de risque spécifique (hospitalisation prolongée, immunodépression, traitement antibiotique récent de longue durée) peuvent recevoir un antibiotique à spectre étroit. (Luyt *et al.*, 2014)

En raison de la diminution de sensibilité des germes aux antibiotiques et de l'émergence de germes résistants aux antibiotiques, l'utilisation d'une association de deux antibiotiques présentant des mécanismes d'action différents est de plus en plus courante. (Micek *et al.*, 2010 ; Petrosillo *et al.*, 2010) Par exemple, il a été montré que l'association d'une bêta-lactamine avec un aminoglycoside augmentait le nombre de patients traités de façon adéquate en comparaison avec une prescription initiale d'une monothérapie ou d'une association d'une bêta-lactamine avec une fluoroquinolone (Martínez *et al.*, 2010 ; Micek *et al.*, 2010) Egalement, l'association de deux antibiotiques est plus efficace dans le cadre d'infections nosocomiales, le plus souvent causées par des germes multi-résistants. (Leibovici *et al.*, 1997 ; Kumar *et al.*, 2006)

En raison des nombreux signes non spécifiques d'une infection systémique, de nombreux patients critiques reçoivent des antibiotiques alors qu'ils ne présentent pas de réel sepsis. Dans une étude menée chez des patients présentant une suspicion de pneumonie associée à une ventilation artificielle, il a été montré que l'administration d'antibiotiques basée sur des résultats d'analyse bactériologique et non uniquement sur les signes cliniques permettait de diminuer significativement le nombre de patients recevant des antibiotiques à spectre étroit et donc de limiter la toxicité induite par ces antibiotiques et l'émergence de souches résistantes. (Fagon *et al.*, 2000)

Egalement, pour les patients hospitalisés en soins intensifs et présentant un sepsis, il est important de s'assurer de l'efficacité des antibiotiques administrés envers les germes en cause de l'infection, par l'intermédiaire d'un antibiogramme. De plus, il convient de réajuster le traitement antibiotique si le germe isolé est non sensible ou résistant à l'antibiotique déjà administré. (Chastre et Fagon, 2002 ; American Thoracic Society et Infectious Diseases Society of America, 2005 ; Dellinger *et al.*, 2013)

La prescription d'une association d'antibiotiques n'est justifiée que lorsque cette association a une action synergique ou lorsqu'elle permet de limiter l'émergence de germes résistants. Une monothérapie est souvent suffisante pour être efficace. (Dupont *et al.*, 2000 ; Furno *et al.*, 2002 ; Bliziotis *et al.*, 2005 ; Heyland *et al.*, 2008 ; Kumar *et al.*, 2010b ; Marcus *et al.*, 2011 ; Paul *et al.*, 2014)

D. Adaptations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez des patients critiques

Chez les patients présentant un état critique, de nombreux paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont modifiés. (Pea *et al.*, 2005 ; Rizk *et al.*, 2017 ; Economou *et al.*, 2017) Il est ainsi important d'adapter les protocoles thérapeutiques à ces patients pour espérer la meilleure évolution clinique possible. (Petrosillo *et al.*, 2010 ; Rizk *et al.*, 2017) En effet, le développement de nouvelles molécules antibiotiques est difficile et ne sera à terme pas une solution face à la diminution

de sensibilité des germes aux antibiotiques ou à l'émergence de résistances bactériennes. (Boucher *et al.*, 2013)

a. Modifications du volume de distribution des antibiotiques à distribution extracellulaire

Chez les patients présentant une inflammation systémique, une hypoalbuminémie, une ascite, un épanchement pleural, un œdème important, une insuffisance rénale, une hypoperfusion, ou encore chez les patients recevant une fluidothérapie ou mis sous ventilation artificielle, on observe une augmentation du volume de distribution des antibiotiques à distribution extracellulaire. Ainsi, chez ces patients, les doses standards d'antibiotiques tels que les bêta-lactamines ou les aminoglycosides sont insuffisantes. (Pea *et al.*, 2005 ; Taccone *et al.*, 2010 ; Duszynska *et al.*, 2013 ; Roberts *et al.*, 2014a) En effet, ces antibiotiques ont de faibles volumes de distribution extracellulaires, ce qui explique que leur concentration au site d'infection peut être largement impactée par un changement de volémie chez le patient. A l'inverse, les concentrations en antibiotiques pour les antibiotiques à large volume de distribution tels que les fluoroquinolones ou les macrolides sont peu impactées par les dysvolémies. (Pea *et al.*, 2005) Il a été évalué que 20 à 40% des patients critiques présentant un sepsis ne recevaient pas des doses d'antibiotique adéquates. (Roberts *et al.*, 2014a) Des doses plus élevées sont alors indiquées en ce qui concerne les antibiotiques à faible volume de distribution.

b. Voies d'administrations alternatives

Il est aussi possible, pour des patients ventilés artificiellement, de réaliser une administration d'antibiotique par voie aérosol, de façon synchrone avec les inspirations. Cette méthode permet d'atteindre des concentrations en antibiotiques au-dessus de la CMI de la plupart des germes, y compris des germes multi-résistants. (Chastre *et al.*, 2008 ; Palmer *et al.*, 2008 ; Luyt *et al.*, 2011 ; Niederman *et al.*, 2012)

c. Modification de l'élimination

Chez certains patients, la clairance rénale des antibiotiques est modifiée et nécessite un ajustement des doses thérapeutiques administrées.

Initialement, cet ajustement était recommandé seulement chez les patients présentant une insuffisance rénale et traités par des antibiotiques à élimination majoritairement rénale, en raison du risque de toxicité accru des médicaments administrés chez ces patients.

Puis les recherches ont permis de décrire une augmentation de la clairance rénale des médicaments à élimination rénale chez de nombreux patients critiques, notamment chez les patients ne présentant pas d'élévation de la valeur de la créatininémie. Elle est rapportée dans 30 à 65% des patients hospitalisés en soins intensifs. (Fuster-Lluch *et al.*, 2008 ; Udy *et al.*, 2014) Elle est décrite notamment chez des patients présentant un traumatisme sévère, un sepsis (principalement dans sa phase précoce), des brûlures, un traumatisme crânien, une hémorragie sous-arachnoïdienne, une infection du système nerveux central, une pneumonie liée à une ventilation artificielle, une chirurgie importante, ou encore une tumeur des lignées hématopoïétiques. (Fuster-Lluch *et al.*, 2008 ; Udy *et al.*, 2010 ; Ambrose *et al.*, 2010 ; Lautrette *et al.*, 2012 ; Grootaert *et al.*, 2012 ; Udy *et al.*, 2012a ; Claus *et al.*, 2013 ; Udy *et al.*, 2013 ; Roberts *et al.*, 2014b ; Campassi *et al.*, 2014) Ces pathologies peuvent toutes être à l'origine d'un syndrome à réponse inflammatoire systémique chez le patient,

ayant pour conséquence une augmentation du débit cardiaque et de la perméabilité capillaire ; ces deux éléments étant responsables d'une augmentation de la perfusion rénale et donc de la clairance des médicaments hydrophiles. (Udy *et al.*, 2010 ; Campassi *et al.*, 2014) On observe également une augmentation de la clairance rénale de ces médicaments chez les patients recevant des cristalloïdes ou des vasopresseurs. Ainsi, il existe une association significative entre l'augmentation de la clairance rénale chez ces patients et un sous-dosage des antibiotiques, pouvant conduire à un échec thérapeutique. Les antibiotiques concernés sont les antibiotiques hydrophiles tels que les bêta-lactamines ou les aminosides. (Kumar *et al.*, 2006 ; Udy *et al.*, 2012b ; Roberts *et al.*, 2014a ; Huttner *et al.*, 2015)

d. Diminution de l'effet bactéricide chez les patients immunodéprimés

Chez les patients immunodéprimés, le traitement d'une infection est souvent plus difficile. En effet, les antibiotiques ont en premier lieu un rôle d'appui, visant à diminuer l'inoculum bactérien et permettant aux défenses immunitaires de l'hôte de détruire les pathogènes en cause. Chez un patient immunodéprimé, l'absence de défenses immunitaires entraîne fréquemment un échec thérapeutique. Chez ces patients, il est conseillé de privilégier les antibiotiques bactéricides face aux antibiotiques bactériostatiques qui ne peuvent être efficaces que lorsque l'hôte est immunocompétant. Mais il faut également prendre en compte que chez ces patients, l'effet bactéricide de certains antibiotiques comme les aminosides ou les fluoroquinolones peut être diminué et peut donc nécessiter l'association à un autre antibiotique. (Pajot et Regnier, 2007)

e. Effet inoculum

En cas de processus infectieux, notamment cavitaire, la sensibilité du germe à l'antibiotique choisi peut être différente *in vivo* comparé à la sensibilité *in vitro*, en raison de la charge bactérienne plus importante *in vivo*. En effet, une collection suppurée peut contenir plus de 10^9 bactéries / mL de pus, concentration bien supérieure à celle utilisée pour réaliser un antibiogramme (10^5 bactéries / mL). Ainsi, la CMI obtenue par l'antibiogramme peut être sous-évaluée. Ce phénomène, appelé effet inoculum, se retrouve notamment pour les beta-lactamines, dont la CMI augmente avec l'inoculum bactérien. L'association à un antibiotique n'ayant pas d'effet inoculum est alors nécessaire. (Pajot et Regnier, 2007)

f. Adaptation posologique aux critères PK/PD

Pour les antibiotiques temps dépendants, l'utilisation d'une perfusion continue d'antibiotique chez des patients présentant un sepsis grave est associée à une diminution significative du taux de mortalité et à une meilleure efficacité du traitement, en comparaison avec une administration d'antibiotiques en boli. (Lodise et Drusano, 2011 ; Dulhunty *et al.*, 2013 ; Shiu *et al.*, 2013 ; Falagas *et al.*, 2013 ; Teo *et al.*, 2014) Il a notamment été montré qu'une perfusion d'antibiotique (une bêta-lactamine) sur 3-4 heures, ou une perfusion continue sur 24 heures, chez des patients hospitalisés en soins intensifs et présentant un sepsis, avait des résultats similaires voire meilleurs qu'une administration intermittente, sans majoration des effets indésirables des antibiotiques. (Teo *et al.*, 2014)

E. Adaptation du traitement antibiotique

L'adaptation du traitement antibiotique basée sur les paramètres cliniques et biologiques du patient est associée à un taux de mortalité équivalent voire moins important que chez les patients recevant

un traitement antibiotique sans ajustement du traitement sur la base de données biologiques et cliniques. (Turza *et al.*, 2016)

Un des paramètres de monitoring du traitement antibiotique est la concentration plasmatique en antibiotique, notamment chez des antibiotiques tels que les aminoglycosides qui ont une haute variabilité pharmacocinétique individuelle. (Economou *et al.*, 2017)

Le monitoring des concentrations plasmatiques en antibiotique permet de construire des modèles pharmacocinétique pour décrire le comportement des antibiotiques selon les caractéristiques des animaux traités. Cela permet éventuellement ensuite de développer des algorithmes calculant la dose optimale à administrer afin d'améliorer les concentrations plasmatiques.

Le développement d'algorithmes de doses d'antibiotique à administrer aux patients critiques présentant un sepsis, comprenant la CMI de l'antibiotique utilisé, la clairance de la créatinine du patient, le poids du patient et l'AUC, devrait améliorer la prise en charge thérapeutique. Ce monitoring du traitement antibiotique permet non seulement d'optimiser les taux d'antibiotiques reçus mais également de prévenir les effets indésirables dus à des doses toxiques d'antibiotique. (Grill et Maganti, 2011)

F. Réduction de la durée d'administration des antibiotiques

Un dernier élément à prendre en compte dans une utilisation optimisée des antibiotiques chez les patients hospitalisés en soins intensifs est la durée de prescription du traitement antibiotique. Diminuer la durée du traitement antibiotique chez les patients critiques représente une des stratégies les plus efficaces pour réduire l'émergence de germes résistants, sans impacter l'efficacité thérapeutique du traitement antibiotique. (Dellinger *et al.*, 2013) En effet, les patients atteints d'une infection systémique et recevant un traitement antibiotique approprié, présentent une bonne réponse clinique dans les six premiers jours de traitement. A l'inverse, des traitements prolongés favorisent l'apparition de germes résistants et des infections récurrentes. (Dennesen *et al.*, 2001 ; Luna *et al.*, 2003 ; Combes *et al.*, 2007) Mais de nombreux cliniciens restent réticents à une prescription d'antibiotiques de courte durée pour des patients en sepsis grave et préfèrent adapter la durée du traitement antibiotique à l'évolution clinique et/ou en utilisant des biomarqueurs.

Deuxième partie : étude rétrospective

1. Introduction

Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique introductive de ce manuscrit, l'antibiothérapie constitue la pierre angulaire des infections bactériennes en médecine vétérinaire. Dans le contexte des soins intensifs, l'utilisation de ces antibiotiques revêt une importance toute particulière puisque l'infection en cause est généralement sévère et constitue une co-morbidité importante vis-à-vis du pronostic. Les carnivores domestiques hospitalisés en soins intensifs présentent généralement une altération de l'état général avec des troubles associés comme une altération de la fonction cardiovasculaire, du débit de perfusion rénal ainsi que certaines défaillances d'organes (hépatique notamment).

Chez l'Homme, il est aujourd'hui admis que l'utilisation des antibiotiques dans un contexte de soins intensifs nécessite une adaptation particulière à l'état du patient pour maximiser les chances de réussite du traitement. D'une part, la mise en place d'un traitement antibiotique doit être réservée aux patients présentant une infection bactérienne, ce qui nécessite une identification rapide et fiable de ces derniers. D'autre part, l'antibiotique doit être adapté au germe en cause, ce qui est généralement réalisé au moyen d'un antibiogramme. Enfin, le traitement antibiotique suppose de prendre en compte les altérations des paramètres physiologiques des patients afin d'adapter au mieux le choix de l'antibiotique, la posologie, la voie et la fréquence d'administration de ces molécules.

En médecine des carnivores, les données spécifiques à l'administration d'antibiotiques chez les animaux hospitalisés en soins intensifs sont très rares. L'objectif du présent projet est donc de caractériser les pratiques actuelles d'antibiothérapies aux soins intensifs à l'EnvA afin de dresser un bilan de ces dernières en vue d'une évaluation des possibilités d'adaptation.

Notre étude a donc consisté à évaluer l'utilisation des antibiotiques chez les carnivores domestiques (chiens et chats) hospitalisés en soins intensifs au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort (CHUVA) entre 2016 et 2019. Le recueil de ces données a permis de décrire les protocoles thérapeutiques antibiotiques utilisés actuellement en médecine vétérinaire chez des patients hospitalisés en soins intensifs et présentant un sepsis.

Au cours d'une discussion ultérieure, ces protocoles seront comparés aux données actuelles de la littérature et afin d'en tirer des perspectives quant à leur optimisation éventuelle.

2. Matériels et méthodes

A. Origine des données

Le recueil des données a été réalisé *via* le logiciel Clovis qui archive l'ensemble des consultations ayant eu lieu au CHUVA. Cette base de données répertorie les comptes-rendus de consultations, d'hospitalisations, les résultats des examens complémentaires et les ordonnances des animaux ayant été consultés au CHUVA.

B. Critères d'inclusion

Les animaux inclus dans l'étude étaient les carnivores domestiques (chiens et chats) ayant été admis en soins intensifs au CHUVA entre le 1^{er} avril 2016 et le 1^{er} octobre 2019 et ayant reçu des antibiotiques au cours de leur hospitalisation.

C. Critères d'exclusion

Les animaux ayant reçu des antibiotiques à but préventif dans le cadre d'une intervention chirurgicale ont été exclus de l'étude, de même que les animaux dont les dossiers incomplets n'ont pas permis de recueillir l'ensemble des paramètres étudiés.

D. Paramètres étudiés

Sur l'ensemble des carnivores domestiques ayant été hospitalisés en soins intensifs au CHUVA entre 2016 et 2019 et ayant reçu un antibiotique à visée thérapeutique, les données suivantes ont été recueillies :

- Identifiant de l'animal : numéro de dossier Clovis
- Date du début d'hospitalisation en soins intensifs
- Espèce : chien ou chat
- Race
- Sexe
- Statut reproducteur : animal entier ou stérilisé
- Age
- Pathologie suspectée ou avérée et appareil concerné par l'infection
- Antibiotique administré (molécule et nom déposé)
- Dose administrée
- Voie d'administration
- Fréquence d'administration

Des données supplémentaires ont été recueillies sur un sous-ensemble de cas parmi l'ensemble des cas sélectionnés afin d'affiner les résultats de cette étude :

- Le temps entre le début du traitement antibiotique et le début des symptômes (en jours)
- Le temps entre le début du traitement antibiotique et le début d'hospitalisation en soins intensifs (en jours)
- Pour les animaux étant décédés : le temps de mort après le début d'hospitalisation (en jours) et le temps de mort après le début du traitement antibiotique (en jours)
- La réalisation d'examens complémentaires de recherche de l'agent infectieux en cause
- La réalisation éventuelle d'un antibiogramme

- L'identification de germes résistants

E. Groupes d'affections

En se basant sur le modèle de la classification internationale des maladies, l'ensemble des pathologies suspectées ou avérées répertoriées ont été classées en 6 grands groupes d'affections selon l'appareil concerné :

- affections digestives : syndrome d'occlusion intestinale (corps étranger digestif, intussusception, syndrome de dilatation-torsion de l'estomac chez le chien, ect...), perforation digestive, gastro-entérite hémorragique, parvovirose, hernie diaphragmatique, affections des annexes digestives : pancréatite, hépatite, cholangite, et cholécystite ;
- affections respiratoires : bronchopneumonie (infectieuse, par fausse déglutition), bronchite, pyothorax, brèche trachéale, calicivirus, syndrome coryza ;
- affections génitales : pyomètre (à col fermé ou à col ouvert), métrite, prostatite, abcès prostatique
- affections urinaires : obstruction du bas appareil urinaire, obstruction urétérale, pyélonéphrite, cystite bactérienne, leptospirose, chambre de dérivation urétérale ;
- plaies : plaies de morsure, plaies traumatiques, abcès, fractures ouvertes ;
- affections hématologiques : anémie.

F. Tests statistiques

L'ensemble des données de survie ont été exprimées sous la forme d'une médiane des premiers et derniers quartiles. Afin de comparer les pourcentages d'animaux pour lesquels l'agent infectieux a été recherché, une analyse par un test du Khi-deux a été réalisée et les résultats ont été présentés sous la forme d'Odds-ratio. Les Odds-ratio étaient considérés comme statistiquement significatifs lorsque l'intervalle de confiance 95% ne comprenait pas la valeur 1.

L'influence de la réalisation d'un antibiogramme sur la durée de survie après la mise en place d'un traitement antibiotique a été comparée à l'aide d'un test non paramétrique de Mann-Whitney.

Pour l'ensemble des tests, le risque d'erreur alpha a été fixé à $p=0,05$.

3. Résultats

A. Identification des patients présentant une infection bactérienne

Comme vu dans la première partie bibliographique, la première étape de la mise en place d'une antibiothérapie est l'identification rapide des patients présentant une infection bactérienne. Nous nous sommes donc intéressés dans cette partie au pourcentage de patients hospitalisés en soins intensifs et présentant une suspicion d'infection, chez lesquels une recherche de l'agent infectieux en cause a été réalisée.

a. Pathologie digestive

Sur 92 patients, une recherche de l'agent infectieux en cause a été effectuée chez 26 patients soit 28,3 %.

b. Pathologie respiratoire

Sur 43 patients, une recherche de l'agent infectieux en cause a été effectuée chez 11 patients soit 25,6 %.

c. Pathologie génitale

Sur 29 patients, une recherche de l'agent infectieux en cause a été effectuée chez 8 patients soit 27,6 %.

d. Pathologie urinaire

Sur 40 patients, une recherche de l'agent infectieux en cause a été effectuée chez 38 patients soit 95 %.

e. Plaie

Sur 22 patients, une recherche de l'agent infectieux en cause a été effectuée chez 6 patients soit 27,3 %.

f. Affection hématologique

Sur 30 patients, une recherche de l'agent infectieux en cause a été effectuée chez 17 patients soit 56,7 %.

g. Influence de l'affection sur l'identification du germe

Nous avons cherché à évaluer si l'affection présentée pouvait influencer la mise en place d'une recherche de germes par culture bactérienne. Pour cela, nous avons réalisé un tableau de contingence représentant le nombre de cas pour lequel le germe a été recherché en fonction de l'affection considérée.

		Recherche de germe		total
		oui	non	
Appareil	Digestif	26	66	92
	Respiratoire	11	32	43
	Génital	8	21	29
	Urinaire	38	2	40
	Plaie	6	16	22
	Sang	17	13	30
	Total	106	150	256

Tableau 2 : Table de contingence de la recherche de germe ou non en fonction de l'appareil en cause

Pour ce tableau de contingence, un test de Khi-deux à 5 degrés de liberté a été réalisé et la valeur de $p=9,6.10^{-13}$ a été obtenue. Cela suggère l'existence d'une association significative entre la recherche de germe et l'appareil en cause. Afin d'identifier les affections pour lesquelles la recherche de germe était significativement plus ou moins fréquente, un calcul d'Odds-ratio a été réalisé.

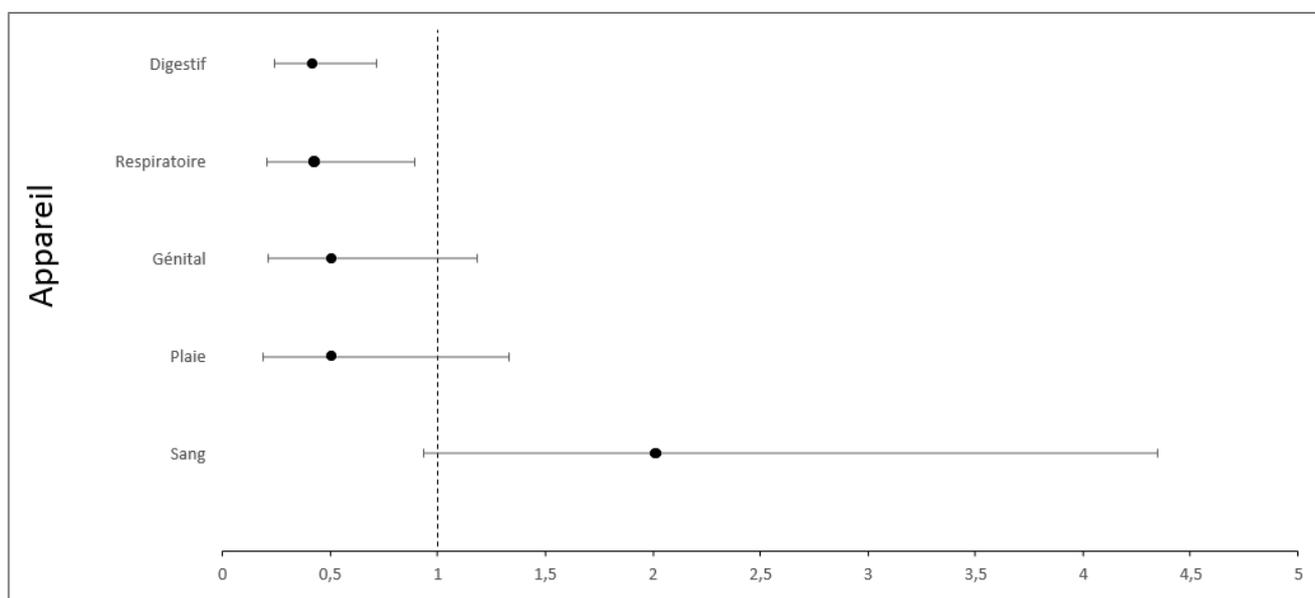


Figure 3 : Odds ratio sur les chances d'avoir effectué une recherche de l'agent pathogène en cause de l'affection selon la catégorie d'affection

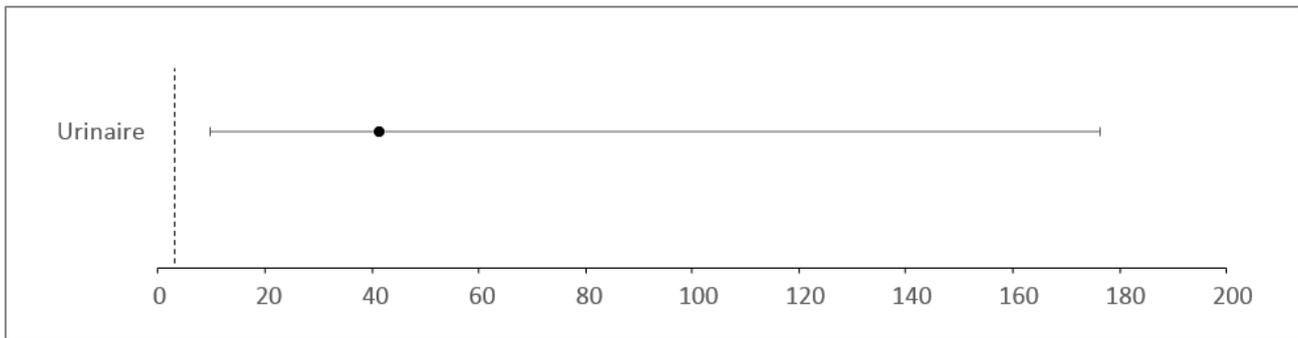


Figure 4 : Odds ratio sur les chances d'avoir effectué une recherche de l'agent pathogène en cause de l'affection pour les cas de pathologie urinaire

Ainsi, on observe qu'une recherche de l'agent pathogène en cause de l'affection est effectuée de façon significativement plus importante pour les cas de pathologie urinaire que pour les cas des autres affections.

A l'inverse, la recherche de l'agent pathogène en cause de l'affection est effectuée de façon significativement moins importante pour les cas de pathologie digestive ainsi que pour les cas de pathologie respiratoire par rapport aux cas des autres affections. Pour les autres catégories d'affections (génital, plaie, sang), aucune différence significative dans la fréquence de la recherche de l'agent pathogène en cause n'a pu être observée.

B. Choix du traitement antibiotique initial

La deuxième étape de la mise en place d'une antibiothérapie est le choix de l'antibiotique initial administré. Nous allons étudier dans ce paragraphe quels ont été les antibiotiques administrés en première intention en soins intensifs chez les carnivores domestiques et les protocoles thérapeutiques réalisés, selon la catégorie d'affection.

a. Pathologie digestive

- pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse deux à trois fois par jour associé à du métronidazole à la dose de 12,5 à 15 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour : 39 cas sur 90 soit 43,3 %
- pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse deux à trois fois par jour : 35 cas sur 90 soit 38,9 %
- métronidazole à la dose de 12,5 à 15 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour : 8 cas sur 90 soit 8,9 %
- pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse deux à trois fois par jour associé à du métronidazole à la dose de 12,5 à 15 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour associé à de la marbofloxacin à la dose de 4 mg/kg par voie intraveineuse une fois par jour : 6 cas sur 90 soit 6,7%
- pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse deux à trois fois par jour associé à de la marbofloxacin à la dose de 4 mg/kg par voie intraveineuse une fois par jour : 2 cas sur 90 soit 2,2 %

Pénicilline A 20 mg/kg IV BID à TID + Métronidazole 12,5 à 15 mg/kg IV BID	43,3 %
Pénicilline A 20 mg/kg IV BID à TID	38,9 %
Métronidazole 12,5 à 15 mg/kg IV BID	8,9 %
Pénicilline A 20 mg/kg IV BID à TID + Métronidazole 12,5 à 15 mg/kg IV BID + Marbofloxacin 4 mg/kg IV SID	6,7 %
Pénicilline A 20 mg/kg IV BID à TID + Marbofloxacin 4 mg/kg IV SID	2,2 %

Tableau 3 : Protocoles antibiotiques réalisés en cas de pathologie digestive chez les carnivores domestiques admis en soins intensifs

b. Pathologie respiratoire

- pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse deux à trois fois par jour : 29 cas sur 43 soit 67,4 %
- pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse deux à trois fois par jour associé à une fluoroquinolone (marbofloxacin à la dose de 4 mg/kg ou enrofloxacin à la dose de 5 mg/kg) par voie intraveineuse une fois par jour : 7 cas sur 43 soit 16,4 %
- pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse deux à trois fois par jour associé à du métronidazole à la dose de 12,5 à 15 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour : 5 cas sur 43 soit 11,6 %
- pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse deux à trois fois par jour associé à de la doxycycline à la dose de 10 mg/kg par voie orale une fois par jour : 1 cas sur 43 soit 2,3 %
- pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse deux à trois fois par jour associé à du métronidazole à la dose de 12,5 à 15 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour associé à de la marbofloxacin à la dose de 4 mg/kg par voie intraveineuse une fois par jour : 1 cas sur 43 soit 2,3 %

Pénicilline A 20 mg/kg IV BID à TID	67,4 %
Pénicilline A 20 mg/kg IV BID à TID + Fluoroquinolone 4 ou 5 mg/kg IV SID	16,4 %
Pénicilline A 20 mg/kg IV BID à TID + Métrondazole 12,5 à 15 mg/kg IV BID	11,6 %
Pénicilline A 20 mg/kg IV BID à TID + Métrondazole 12,5 à 15 mg/kg IV BID + Marbofloxacin 4 mg/kg IV SID	2,3 %
Pénicilline A 20 mg/kg IV BID à TID + Doxycycline 10 mg/kg PO SID	2,3 %

Tableau 4 : Protocoles antibiotiques réalisés en cas de pathologie respiratoire chez les carnivores domestiques hospitalisés en soins intensifs

c. Pathologie génitale

• *Affections de la prostate*

- pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse deux à trois fois par jour associé à de la marbofloxacin à la dose de 4 mg/kg par voie intraveineuse une fois par jour : 3 cas sur 6 soit 50 %
- marbofloxacin à la dose de 4 mg/kg par voie intraveineuse une fois par jour : 1 cas sur 6 soit 16,7 %
- autres associations : 2 cas sur 6 soit 33,3 %

Pénicilline A 20 mg/kg IV BID à TID + Marbofloxacin 4 mg/kg IV SID	50 %
Marbofloxacin 4 mg/kg IV SID	16,7 %
Autres associations	33,3 %

Tableau 5 : Protocoles antibiotiques réalisés en cas de pathologie prostatique chez les carnivores domestiques hospitalisés en soins intensifs

- *Affections de l'appareil génital femelle*

- pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse deux à trois fois par jour : 19 cas sur 23 soit 82,6 %

- pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse deux à trois fois par jour associé à du métronidazole à la dose de 12,5 à 15 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour : 4 cas sur 23 soit 17,4 %

Pénicilline A 20 mg/kg IV BID à TID	82,6 %
Pénicilline A 20 mg/kg IV BID à TID + Métronidazole 12,5 à 15 mg/kg IV BID	17,4 %

Tableau 6 : Protocoles antibiotiques réalisés en cas de pathologie génitale chez les carnivores domestiques femelles hospitalisés en soins intensifs

d. Pathologie urinaire

- pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse deux à trois fois par jour : 22 cas sur 40 soit 55 %

- pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse deux à trois fois par jour associé à de la marbofloxacin à la dose de 4 mg/kg par voie intraveineuse une fois par jour : 5 cas sur 40 soit 12,5 %

- marbofloxacin à la dose de 4 mg/kg par voie intraveineuse une fois par jour : 5 cas sur 40 soit 12,5 %

- pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse deux à trois fois par jour associé à de la doxycycline à la dose de 10 mg/kg par voie orale une fois par jour : 3 cas sur 40 soit 7,5 %

- autres associations : 5 cas sur 40 soit 12,5 %

Pénicilline A 20 mg/kg IV BID à TID	55 %
Pénicilline A 20 mg/kg IV BID à TID + Marbofloxacin 4 mg/kg IV SID	12,5 %
Marbofloxacin 4 mg/kg IV SID	12,5%
Pénicilline A 20 mg/kg IV BID à TID + Doxycycline 10 mg/kg PO SID	7,5 %
Autres associations	12,5 %

Tableau 7 : Protocoles antibiotiques réalisés en cas de pathologie urinaire chez les carnivores domestiques hospitalisés en soins intensifs

e. Plaie

-- pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse deux à trois fois par jour : 17 cas sur 22 soit 77,3 %

- pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse deux à trois fois par jour associé à du métronidazole à la dose de 12,5 à 15 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour : 2 cas sur 22 soit 9,1 %

- autres associations : 3 cas sur 22 soit 13,6 %

Pénicilline A 20 mg/kg IV BID à TID	77,3 %
Pénicilline A 20 mg/kg IV BID à TID + Métronidazole 12,5 à 15 mg/kg IV BID	9,1 %
Autres associations	13,6 %

Tableau 8 : Protocoles antibiotiques réalisés en cas de plaie chez les carnivores domestiques hospitalisés en soins intensifs

f. Affection hématologique

- doxycycline à la dose de 10 mg/kg par voie orale une fois par jour : 14 cas sur 30 cas soit 46,6 %

- doxycycline à la dose de 10 mg/kg par voie orale une fois par jour associée à une pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse deux à trois fois par jour : 5 cas sur 30 cas soit 16,7 %

- pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse deux à trois fois jour : 4 cas sur 30 soit 13,3 %

- doxycycline à la dose de 10 mg/kg par voie orale une fois par jour associée à une fluoroquinolone (enrofloxacin à la dose de 5 mg/kg ou marbofloxacin à la dose de mg/kg) par voie intraveineuse une fois par jour : 3 cas sur 30 soit 10 %

- pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à la dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse deux à trois fois jour associée à du métronidazole à la dose de 12,5 à 15 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour : 2 cas sur 44 cas soit 6,7 %

- autres associations : 2 cas sur 44 soit 6,7 %

Doxycycline 10 mg/kg PO SID	46,6 %
Doxycycline 10 mg/kg PO SID + Pénicilline A 20 mg/kg IV BID à TID	16,7 %
Pénicilline A 20 mg/kg IV BID à TID	13,3%
Doxycycline 10 mg/kg PO SID + Fluoroquinolone IV SID	10 %
Pénicilline A 20 mg/kg IV BID à TID + Métronidazole 12,5 à 15 mg/kg IV BID	6,7 %
Autres associations	6,7 %

Tableau 9 : Protocoles antibiotiques réalisés en cas d'affection hématologique chez les carnivores domestiques hospitalisés en soins intensifs

C. Pertinence de la réalisation d'un antibiogramme

Une des recommandations dans l'établissement d'un protocole antibiotique est la réalisation d'un antibiogramme au préalable, afin d'ajuster au mieux le traitement administré au patient. Dans ce paragraphe, nous allons nous intéresser à la pertinence de la réalisation d'un antibiogramme ainsi qu'à son influence ou non sur le taux de guérison et sur la durée de survie des patients.

Afin d'évaluer si la réalisation d'un antibiogramme était associée à une amélioration des chances de survie, un tableau de contingence a été réalisé afin de documenter le nombre de guérisons rapportées en fonction de la réalisation d'un antibiogramme.

		Réalisation d'un antibiogramme		Total
		Oui	Non	
Guéri	Oui	28	150	178
	Non	36	126	162
	Total	64	276	340

Tableau 10 : Table de contingence de la réalisation d'un antibiogramme en fonction de la guérison rapportée.

Pour cette table de contingence, le test de Khi-deux à 1 degré de liberté donne une valeur de $p=0,164$. Cela suggère donc qu'il n'y a pas d'effet significatif de la réalisation d'un antibiogramme sur les chances de guérisons aux soins intensifs. De la même façon, différents tests de Khi-deux ont été réalisés pour chacun des appareils en cause mais aucune influence de l'antibiogramme sur les chances de guérison n'a pu être rapportée.

Afin d'évaluer si la réalisation d'un antibiogramme a une influence sur la durée de survie, nous avons réalisé un test de Mann-Whitney portant sur la survie des animaux dans le groupe ayant reçu un antibiogramme par rapport à celle dans le groupe n'ayant pas reçu d'antibiogramme. Dans le groupe ayant reçu un antibiogramme, la durée de survie médiane était de 5 jours [2 ;11] alors qu'elle était de 3 jours [2 ; 6] dans le groupe n'ayant pas reçu d'antibiogramme. Le résultat est présenté sur la figure suivante.

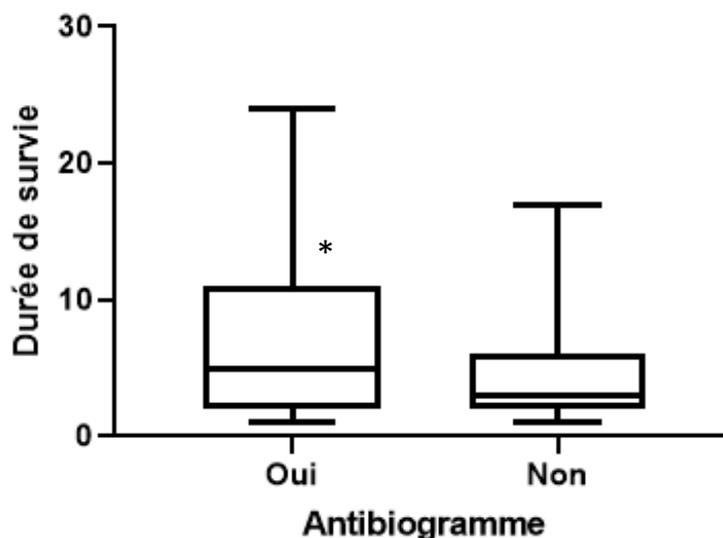


Figure 5 : Odds ratio sur les chances d'avoir effectué une recherche de l'agent pathogène en cause de l'affection selon la catégorie d'affection

Comme nous pouvons l'observer sur cette figure, la durée survie des animaux recevant un antibiogramme toute affection confondue était significativement plus élevée que celle des animaux n'ayant pas reçu d'antibiogramme.

Un test de Mann-Whitney a aussi été réalisé dans les différents sous-groupes classés selon les appareils considérés et une augmentation significative du nombre de jours de survie a été rapportée pour les affections génitales et les infections associées à des plaies.

4. Discussion

A. Identification des patients présentant une infection bactérienne

Nous avons exposé dans les paragraphes ci-avant l'importance de la recherche de l'agent pathogène en cause pour l'élaboration d'un protocole antibiotique chez des patients hospitalisés en soins intensifs et présentant une infection. Nous avons pu observer que l'identification de l'agent pathogène en cause était faite de façon significativement plus importante dans le cadre des infections urinaires et de façon significativement moins importante dans le cadre des affections respiratoires et chez les animaux présentant une plaie traumatique.

En ce qui concerne les cas de pathologie urinaire, le fort taux de recherche de l'agent infectieux en cause de l'affection est probablement lié à la facilité de réalisation d'un prélèvement urinaire chez les carnivores domestiques et de la mise en culture de ce prélèvement, ainsi qu'au coût modéré de la technique.

A l'inverse, en ce qui concerne les cas de pathologie digestive, une des explications probables du faible taux de recherche de l'agent pathogène en cause de l'affection pourrait être liée à la raison de l'utilisation des antibiotiques dans le cadre de ces affections. En effet, de nombreuses affections digestives ne sont pas liées à une infection bactérienne réelle mais peuvent être responsables de translocation bactérienne secondaire (notamment dans les cas d'occlusion intestinale lors de corps étrangers ou d'invaginations digestives). A ce titre, un traitement antibiotique est mis en place pour prévenir cette translocation, mais n'est pas destiné à traiter une infection bactérienne réelle.

Également, en ce qui concerne les cas de pathologie respiratoire, le faible taux de recherche de l'agent infectieux en cause de l'affection est probablement lié à la difficulté de réalisation de prélèvement comme le lavage broncho-alvéolaire, notamment chez des animaux instables cliniquement. En effet, cette technique nécessite une anesthésie générale, difficile à mettre en oeuvre lorsque les animaux ne sont pas stabilisés.

Pour conclure, il serait intéressant de systématiser la recherche de l'agent pathogène en cause pour optimiser la prise en charge thérapeutique.

B. Choix du traitement antibiotique initial

En ce qui concerne les affections digestives, le protocole antibiotique le plus couramment utilisé est l'association d'une pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam) à un nitroimidazolé (métronidazole). Cette association se justifie par la complémentarité des spectres de chacune de ces familles d'antibiotiques. En effet, les pénicillines A ont un spectre d'activité large qui contient des bactéries anaérobies mais elles ne sont pas très efficaces contre ces dernières. Le métronidazole est quant à lui efficace contre les bactéries anaérobies, ainsi que sur les protozoaires.

En ce qui concerne les affections respiratoires, les affections de l'appareil génital femelle ou les plaies, le protocole antibiotique le plus couramment utilisé est un antibiotique à spectre large telle qu'une pénicilline A (amoxicilline acide clavulanique ou ampicilline sulbactam). L'utilisation de ce protocole semble pouvoir être relié au fait qu'une recherche de l'agent pathogène en cause de l'infection est rarement effectuée dans le cadre de ces affections. Ainsi une antibiothérapie uniquement probabiliste est mise en place.

En ce qui concerne les affections prostatiques ainsi que les affections urinaires, on note que les fluoroquinolones sont utilisées de façon importante par rapport aux autres catégories d'affections. L'utilisation de ces antibiotiques, d'importance critique est donc usuellement moins répandue chez les carnivores domestiques, dans le cadre de ces affections, peut se justifier par le fait que de nombreuses infections prostatiques ou urinaires sont des infections à germes multirésistants.

Finalement, en ce qui concerne les affections hématologiques, l'antibiotique le plus utilisé est la doxycycline. Cette utilisation se justifie par le fait que la doxycycline a une activité sur les germes intracellulaires, germes souvent en cause dans le cadre des affections hématologiques.

Il est intéressant de noter que seuls le choix de l'antibiotique semble être adapté dans le cadre de chaque catégorie d'affection, mais que les posologies et modes d'administration de l'antibiotique utilisé sont toujours les mêmes et qu'aucune adaptation individuelle n'est réalisée.

En revanche, on remarque que les antibiotiques à faible volume de distribution sont administrés à des doses et fréquences plus importantes que les recommandations faites sur le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Par exemple, les pénicillines A sont utilisés à une dose de 20 à 30 mg/kg au lieu de 12,5 mg/kg dans le cadre d'une utilisation chez un patient stable, et à une fréquence de deux à trois fois voire parfois quatre fois par jour au lieu de deux fois par jour chez un patient stable. Egalement, l'ensemble des antibiotiques administrés en soins intensifs sont administrés par voie intraveineuse (en dehors de la doxycycline dont la forme intraveineuse est peu disponible), voie préférentielle pour permettre de majorer la biodisponibilité des antibiotiques administrés. Cela est peut-être aussi lié à la difficulté de l'administration orale chez les animaux débilisés.

C. Pertinence de la réalisation d'un antibiogramme

L'absence d'association significative entre le taux de survie des animaux et la réalisation d'un antibiogramme nous permet de conclure que la réalisation d'un antibiogramme, bien que décrite dans la littérature comme un des éléments clés de la réussite d'un traitement antibiotique, ne permet pas d'améliorer la prise en charge des carnivores domestiques qui sont hospitalisés en soins intensifs et traités pour une infection. Il est possible que la réalisation d'un antibiogramme soit plus pertinente en ce qui concerne des cas moins critiques que ceux hospitalisés en soins intensifs. Il serait également intéressant d'analyser la présence ou non d'une association significative entre la réalisation d'un antibiogramme et le taux de survie des animaux en fonction du moment où l'antibiogramme a été réalisé. Il est probable aussi qu'il existe un biais dans le fait que les animaux pour lesquels l'affection est la moins sévère ont plus de chances de guérison et que la décision de réaliser un antibiogramme ne soit donc pas prise dans ce contexte.

Finalement, il existe une association significative entre la réalisation d'un antibiogramme et une durée plus importante de survie des animaux. On peut suggérer que l'attente des résultats de l'antibiogramme prolonge la durée de survie simplement par le fait qu'elle retarde une euthanasie. Il serait également intéressant d'analyser la présence ou non d'une association significative entre la réalisation d'un antibiogramme et les moyens financiers des propriétaires, qui peuvent être un facteur limitant de la durée de survie des animaux.

Conclusion

L'état des lieux fait au cours de cette étude à propos des protocoles antibiotiques réalisés chez les carnivores domestiques hospitalisés en soins intensifs à l'ENVA permet de souligner l'importance de l'identification de l'agent pathogène en cause de l'infection ainsi que la réalisation d'un antibiogramme chez les carnivores domestiques présentant un processus infectieux. Cette étude permet également de mettre en évidence une marge de progression encore importante en ce qui concerne l'optimisation des protocoles antibiotiques chez les patients admis en soins intensifs. En effet, hormis quelques adaptations posologiques et quelques adaptations dans les modalités d'administration des antibiotiques, on remarque que les mêmes protocoles antibiotiques sont toujours appliqués et qu'il n'y a pas d'adaptation du protocole antibiotique à l'individu. Il y a tout un aspect de ces adaptations thérapeutiques décrites dans les données bibliographiques de la médecine humaine qui n'est pas encore appliquée en médecine vétérinaire.

Liste des références bibliographiques

- ABRAHAM E.P. (1971) Penicillins and cephalosporins. *Pure and Applied Chemistry*, 28, 399- 412
- ADELMAN R.D., SPANGLER W.L., BEASOM F., ISHIZAKI G., CONZELMAN G.M. (1979) Furosemide Enhancement of Experimental Gentamicin Nephrotoxicity: Comparison of Functional and Morphological Changes with Activities of Urinary Enzymes. *J. Infect. Dis.* 140(3), 342-352
- AGWUH K.N., MACGOWAN A. (2006) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines. *J. Antimicrob. Chemother.* 58(2), 256-265
- AL-DORZI H.M., AL HARBI S.A., ARABI Y.M. (2013) Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient : dosing and delivery. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 27(2), 165-173
- ALDRIDGE K.E., ASHCRAFT D., O'BRIEN M., SANDERS C.V. (2003) Bacteremia Due to *Bacteroides fragilis* Group : Distribution of Species, β -Lactamase Production, and Antimicrobial Susceptibility Patterns. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47(1), 148-153
- ALESTIG K. (1973) Studies on doxycycline during intravenous and oral treatment with reference to renal function. *Scand. J. Infect. Dis.* 5(3), 193-198
- ALESTIG K. (1974) Studies on the intestinal excretion of doxycycline. *Scand. J. Infect. Dis.* 6(3), 265-271
- AMBROSE P.G., BHAVNANI S.M., ELLIS-GROSSE E.J., DRUSANO G.L. (2010) Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations in the design of hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia studies : look before you leap! *Clin. Infect. Dis.* 51 Suppl 1, S103-S110
- AMERICAN THORACIC SOCIETY, INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 171(4), 388-416 doi: 10.1164/rccm.200405-644ST. PMID: 15699079.
- ANSORG R., RATH P.-M., RUNDE V., BEELEN D.W. (2003) Influence of intestinal decontamination using metronidazole on the detection of methanogenic Archaea in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 31(2), 117-119
- ANSTEY N.M., CURRIE B.J., WITHNALL K.M. (1992) Community-acquired *Acinetobacter* pneumonia in the Northern Territory of Australia. *Clin. Infect. Dis.* 14(1), 83-91
- APPEL G.B., NEU H.C. (1977) The nephrotoxicity of antimicrobial agents (second of three parts). *N. Engl. J. Med.* 296(13), 722-728
- ARNOLD H.M., MICEK S.T., SKRUPKY L.P., KOLLEF M.H. (2011) Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 32(2), 215-227
- AUCLAIR P., LESSARD C., BERGERON M.G. (1988) Renal pharmacokinetic changes of gentamicin during enterococcal pyelonephritis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 32(5), 736-739
- AZIMI P.H., KORANYI K., LINDSEY K.D. (1979) *Listeria monocytogenes*: synergistic effects of ampicillin and gentamicin. *Am. J. Clin. Pathol.* 72(6), 974-977
- BAILEY D.N., BRIGGS J.R. (2004) Gentamicin and tobramycin binding to human serum in vitro. *J. Anal. Toxicol.* 28(3), 187-189
- BAKER C.N., THORNSBERRY C., FACKLAM R.R. (1981) Synergism, killing kinetics, and antimicrobial susceptibility of group A and B streptococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19(5), 716-725
- BANNATYNE R., JACKOWSKI J. (1987) Susceptibility of *Clostridium difficile* to metronidazole, its bioactive metabolites and tinidazole. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 6(4), 505-506
- BARBER M., WATERWORTH P.M. (1966) Activity of gentamicin against *Pseudomonas* and hospital Staphylococci. *Br. Med. J.* 1(5481), 203-205
- BARTLETT J.G., MIAO P.V., GORBACH S.L. (1977) Empiric treatment with clindamycin and gentamicin of suspected sepsis due to anaerobic and aerobic bacteria. *J. Infect. Dis.* 135 Suppl, S80-S85

- BARZA M., BROWN R.B., SHANKS C., GAMBLE C., WEINSTEIN L. (1975) Relation Between Lipophilicity and Pharmacological Behavior of Minocycline, Doxycycline, Tetracycline, and Oxytetracycline in Dogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 8(6), 713-720
- BAUMUELLER A., MADSEN P.O. (1977) Secretion of various antimicrobial substances in dogs with experimental bacterial prostatitis. *Urol. Res.* 5(4), 215-218
- BEAUCHAMP D., PETTIGREW M. (1988) Influence of hydrocortisone on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Antimicrob. Agents Chemother.* 32(7), 992-996
- BENGTSSON L.P., DICZFALUSY E., FUCHS F. (1968) Penicillins and cephalosporins. *Br. Med. J.* 2(5604), 542-545
- BENNETT W.M., PLAMP C., PORTER G.A. (1977) Drug-related syndromes in clinical nephrology. *Ann. Intern. Med.* 87(5), 582-590
- BERGMANS D.C., BONTEN M.J., GAILLARD C.A., *et al.* (1997) Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. *J. Antimicrob. Chemother.* 39(4), 527-535
- BETHELL H.J. (1977) Photo-onycholysis caused by demethylchlortetracycline. *Br. Med. J.* 2(6079), 96
- BLACK J., CALESNICK B., WILLIAMS D., WEINSTEIN M.J. (1963) Pharmacology of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 161, 138-147
- BLIZIOTIS I.A., SAMONIS G., VARDAKAS K.Z., CHRYSANTHOPOULOU S., FALAGAS M.E. (2005) Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin. Infect. Dis.* 41(2), 149-158
- BLOCH R., LUFT F.C., RANKIN L.I., *et al.* (1979) Protection from Gentamicin Nephrotoxicity by Cephalothin and Carbenicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15(1), 46-49
- BLOT F., RAYNARD B., CHACHATY E., *et al.* (2000) Value of gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162(5), 1731-1737
- BOUADMA L., LUYT C.-E., TUBACH F., *et al.* (2010) Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 375(9713), 463-474
- BOUCHER H.W., TALBOT G.H., BENJAMIN D.K., *et al.* (2013) 10 x '20 Progress--development of new drugs active against gram-negative bacilli : an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 56(12), 1685-1694
- BROWN S.A. (1996) Fluoroquinolones in animal health. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 19(1), 1-14
- BRUMMETT R.E. (1983) Animal Models of Aminoglycoside Antibiotic Ototoxicity. *Rev. Infect. Dis.* 5, S294-S303
- BURDON D.W., BROWN J.D., YOUNGS D.J., *et al.* (1979) Antibiotic susceptibility of *Clostridium difficile*. *J. Antimicrob. Chemother.* 5(3), 307-310
- BURKHARDT J.E., WALTERSPIEL J.N., SCHAAD U.B. (1997) Quinolone Arthropathy in Animals Versus Children. *Clin. Infect. Dis.* 25(5), 1196-1204
- BUSH K., BRADFORD P.A. (2016) β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors : An Overview. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 6(8), a025247
- BUTLER T., LEVIN J., NGUYEN N.L., *et al.* (1976) *Yersinia pestis* Infection in Vietnam. II. Quantitative Blood Cultures and Detection of Endotoxin in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Meningitis. *J. Infect. Dis.* 133(5), 493-499
- CAMPASSI M.L., GONZALEZ M.C., MASEVICIUS F.D., *et al.* (2014) Augmented renal clearance in critically ill patients : incidence, associated factors and effects on vancomycin treatment. *Rev. Bras. Ter. Intensiva* 26(1), 13-20
- CAMPION M., SCULLY G. (2018) Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-escalation. *J. Intensive Care Med.* 33(12), 647-655
- CESTER C.C., SCHNEIDER M., TOUTAIN P.-L. (1996) Comparative kinetics of two orally administered fluoroquinolones in dog : Enrofloxacin versus Marbofloxacin. *Rev. Med. Vet.* 147, 703-716
- CESTER C., TOUTAIN P.-L. (1997) A comprehensive model for enrofloxacin to ciprofloxacin transformation and disposition in dog. *J. Pharm. Sci.* 86, 1148-55

- CHALMERS J.D., ROTHER C., SALIH W., EWIG S. (2014) Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 58(3), 330-339
- CHASTRE J., CORKERY K., WOOD C., *et al.* (2008) High epithelial lining fluid concentrations of NKTR-061 (inhaled amikacin) twice daily achieved in pneumonic portions of lung. *Crit. Care* 12(Suppl 2), P41
- CHASTRE J., FAGON J.-Y. (2002) Ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165(7), 867-903
- CHISHOLM G.D. (1974) The use of gentamicin in urinary tract infections with special reference to drug levels in complicated (urological) infections. *Postgrad. Med. J.* 50 Suppl 7, 23-31
- CLAUS B.O.M., HOSTE E.A., COLPAERT K., *et al.* (2013) Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *J. Crit. Care* 28(5), 695-700
- CLERC O., PROD'HOM G., SENN L., *et al.* (2014) Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry and PCR-based rapid diagnosis of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin. Microbiol. Infect.* 20(4), 355-360
- COLE M. (1982) Biochemistry and Action of Clavulanic Acid. *Scott. Med. J.* 27(1_suppl), S10-S16
- COMBES A., LUYT C.-E., FAGON J.-Y., *et al.* (2007) Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.* 35(1), 146-154
- COSAR C., JULOU L. (1959) Activity of (Hydroxy-2'Ethyl)-1 Methyl- 2 Nitro-5 Imidazole (8823, R.P.) in Experimental *Trichomonas vaginalis* Infections. *Ann Inst Pasteur* 96(2), 238-41
- CRAIG W.A. (1998) Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin. Infect. Dis.* 26(1), 1-10; quiz 11-12
- CRAIG W.A. (2003) Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 17(3), 479-501
- CRAIG W.A., EBERT S.C. (1990) Killing and regrowth of bacteria in vitro : a review. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 74, 63-70
- CUNHA B., CM S., AM R. (1982) Doxycycline. *Ther. Drug Monit.* 4(2), 115-135
- CUNHA B.A., DOMENICO P., CUNHA C.B. (2000) Pharmacodynamics of doxycycline. *Clin. Microbiol. Infect.* 6(5), 270-273
- CURTIS J.R., MCDONALD S.J., WESTON J.H. (1967) Parenteral administration of gentamicin in renal failure : patients undergoing intermittent haemodialysis. *Br. Med. J.* 2(5551), 537-539
- DANGERFIELD B., CHUNG A., WEBB B., SEVILLE M.T. (2014) Predictive Value of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Nasal Swab PCR Assay for MRSA Pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 58(2), 859-864
- DAVIS B.D. (1987) Mechanism of bactericidal action of aminoglycosides. *Microbiol. Rev.* 51(3), 341-350
- DELLINGER R.P., LEVY M.M., RHODES A., *et al.* (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2012. *Crit. Care Med.* 41(2), 580-637
- DENNESEN P.J., VAN DER VEN A.J., KESSELS A.G., RAMSAY G., BONTEN M.J. (2001) Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 163(6), 1371-1375
- DINGS DAG S., NELSON S., COLEMAN N.V. (2016) Bacterial communities associated with apical periodontitis and dental implant failure. *Microb. Ecol. Health Dis.* 27
- DINGS DAG S.A., HUNTER N. (2018) Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. *J. Antimicrob. Chemother.* 73(2), 265-279
- DONOWITZ G.R., MANDELL G.L. (1983) Empiric therapy for pneumonia. *Rev. Infect. Dis.* 5 Suppl 1, S40-54
- DRIDI B., FARDEAU M.-L., OLLIVIER B., RAOULT D., DRANCOURT M. (2011) The antimicrobial resistance pattern of cultured human methanogens reflects the unique phylogenetic position of archaea. *J. Antimicrob. Chemother.* 66(9), 2038-2044
- DRUSANO G.L. (2004) Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of « bug and drug ». *Nat. Rev. Microbiol.* 2(4), 289-300

- DULHUNTY J.M., ROBERTS J.A., DAVIS J.S., *et al.* (2013) Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 56(2), 236-244
- DULON D., ARAN J.M., ZAJIC G., SCHACHT J. (1986) Comparative uptake of gentamicin, netilmicin, and amikacin in the guinea pig cochlea and vestibule. *Antimicrob. Agents Chemother.* 30(1), 96-100
- DUPONT H., CARBON C., CARLET J. (2000) Monotherapy with a Broad-Spectrum Beta-Lactam Is as Effective as Its Combination with an Aminoglycoside in Treatment of Severe Generalized Peritonitis: a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44(8), 2028-2033
- DUSZYNSKA W., TACCONE F.S., HURKACZ M., *et al.* (2013) Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit. Care* 17(4), R165
- ENRIQUEZ B. (2016) Les antibiotiques en médecine vétérinaire. *Polycopié Pharmacologie et Toxicologie. U.C. Infectiologie clinique II, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort*
- ECONOMOU C.J.P., WONG G., MCWHINNEY B., *et al.* (2017) Impact of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring on dose adjustments in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int. J. Antimicrob. Agents* 49(5), 589-594
- EDNIE L.M., RATTAN A., JACOBS M.R., APPELBAUM P.C. (2003) Antianaerobe Activity of RBX 7644 (Ranbezolid), a New Oxazolidinone, Compared with Those of Eight Other Agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47(3), 1143-1147
- ENGLISH A.R., RETSEMA J.A., GIRARD A.E., LYNCH J.E., BARTH W.E. (1978) CP-45,899, a Beta-Lactamase Inhibitor That Extends the Antibacterial Spectrum of Beta-Lactams: Initial Bacteriological Characterization. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14(3), 414-419
- ETXEBERRIA A., LONNEVILLE S., RUTGERS M.P., GILLE M. (2012) Metronidazole-cerebellopathy associated with peripheral neuropathy, downbeat nystagmus, and bilateral ocular abduction deficit. *Rev. Neurol. (Paris)* 168(2), 193-195
- FAGON J.Y., CHASTRE J., WOLFF M., *et al.* (2000) Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 132(8), 621-630
- FALAGAS M.E., TANSARLI G.S., IKAWA K., VARDAKAS K.Z. (2013) Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 56(2), 272-282
- FARCA A.M., CAVANA P., ROBINO P., NEBBIA P. (2007) In vitro antimicrobial activity of marbofloxacin and enrofloxacin against bacterial strains isolated from companion animals. *Schweiz. Arch. Für Tierheilkd.* 149(6), 265-271
- FELD R. (2000) Multinational cooperation in trials and guidelines dealing with febrile neutropenia. *Int. J. Antimicrob. Agents* 16(2), 185-187
- FERROIR J.-P., CORPECHOT C., FREUDENREICH A., KHALIL A. (2009) Metronidazole-related polyneuritis, convulsive seizures, and cerebellar syndrome. Contribution of MRI. *Rev. Neurol. (Paris)* 165(10), 828-830
- FRAZIER D.L., THOMPSON L., TRETTIEN A., EVANS E.I. (2000) Comparison of fluoroquinolone pharmacokinetic parameters after treatment with marbofloxacin, enrofloxacin, and difloxacin in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 23(5), 293-302
- FURNO P., BUCANEVE G., DEL FAVERO A. (2002) Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2(4), 231-242
- FUSTER-LLUCH O., GERÓNIMO-PARDO M., PEYRÓ-GARCÍA R., LIZÁN-GARCÍA M. (2008) Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. *Anaesth. Intensive Care* 36(5), 674-680
- GELATT K.N., WOERDT A.V.D., KETRING K.L., *et al.* (2001) Enrofloxacin-associated retinal degeneration in cats. *Vet. Ophthalmol.* 4(2), 99-106
- GERDING D.N., HALL W.H., SCHIERL E.A. (1977) Antibiotic Concentrations in Ascitic Fluid of Patients with Ascites and Bacterial Peritonitis. *Ann. Intern. Med.* 86(6), 708-713

- GIGANTELLI J.W., GOMEZ J.T., OSATO M.S. (1991) In vitro susceptibilities of ocular *Bacillus cereus* isolates to clindamycin, gentamicin, and vancomycin alone or in combination. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35(1), 201-202
- GILBERT D.N. (1991) Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35(3), 399-405
- GLETTTE J., SANDBERG S. (1986) Phototoxicity of tetracyclines as related to singlet oxygen production and uptake by polymorphonuclear leukocytes. *Biochem. Pharmacol.* 35(17), 2883-2885
- GORDON R. C., REGAMEY C., KIRBY W.M.M. (1972) Comparative Clinical Pharmacology of Amoxicillin and Ampicillin Administered Orally. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1(6), 504-507
- GORDON Ralph C., REGAMEY C., KIRBY W.M.M. (1972) Serum Protein Binding of the Aminoglycoside Antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2(3), 214-216
- GRIFFITH R.S. (1983) The pharmacology of cephalexin. *Postgrad. Med. J.* 59 Suppl 5, 16-27
- GRIFFITH R.S., BLACK H.R. (1971) Blood, urine and tissue concentrations of the cephalosporin antibiotics in normal subjects. *Postgrad. Med. J.* 47, Suppl:32-40
- GRILL M.F., MAGANTI R.K. (2011) Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 72(3), 381-393
- GROOTAERT V., WILLEMS L., DEBAVEYE Y., MEYFROIDT G., SPRIET I. (2012) Augmented renal clearance in the critically ill: how to assess kidney function. *Ann. Pharmacother.* 46(7-8), 952-959
- GUIMARAES M.A., SAGE R., NOONE P. (1985) The comparative activity of eleven aminocyclitol antibiotics against 773 aerobic gram-negative rods and staphylococci isolated from infected hospitalized patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 16(5), 555-561
- HAHN F.E., SARRE S.G. (1969) Mechanism of Action of Gentamicin. *J. Infect. Dis.* 119(4-5), 364-369
- HALPRIN G.M., MCMAHON S.M. (1973) Cephalexin concentrations in sputum during acute respiratory infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 3(6), 703-707
- HAMMERBERG S., SORGER S., MARKS M.I. (1977) Antimicrobial Susceptibilities of *Yersinia enterocolitica* Biotype 4, Serotype O:3. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11(3), 566-568
- HANCOCK R.E., RAFFLE V.J., NICAS T.I. (1981) Involvement of the outer membrane in gentamicin and streptomycin uptake and killing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19(5), 777-785
- HATHORN J.W., PIZZO P.A. (1986) Is there a role for monotherapy with beta-lactam antibiotics in the initial empirical management of febrile neutropenic cancer patients? *J. Antimicrob. Chemother.* 17 Suppl A, 41-54
- HAYEM G., PETIT P.X., LEVACHER M., *et al.* (1994) Cytofluorometric analysis of chondrotoxicity of fluoroquinolone antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38(2), 243-247
- HEREDIA-RODRÍGUEZ M., BUSTAMANTE-MUNGUIRA J., LORENZO M., *et al.* (2017) Procalcitonin and white blood cells, combined predictors of infection in cardiac surgery patients. *J. Surg. Res.* 212, 187-194
- HEYLAND D.K., DODEK P., MUSCEDERE J., *et al.* (2008) Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.* 36(3), 737-744
- HILL J.T., TRAN K.-D.T., BARTON K.L., LABRECHE M.J., SHARP S.E. (2014) Evaluation of the nanosphere Verigene BC-GN assay for direct identification of gram-negative bacilli and antibiotic resistance markers from positive blood cultures and potential impact for more-rapid antibiotic interventions. *J. Clin. Microbiol.* 52(10), 3805-3807
- HINOJOSA R., LERNER S.A. (1987) Cochlear neural degeneration without hair cell loss in two patients with aminoglycoside ototoxicity. *J. Infect. Dis.* 156(3), 449-455
- HOBBS K., STERN-NEZER S., BUCKWALTER M.S., FISCHBEIN N., FINLEY CAULFIELD A. (2015) Metronidazole-induced encephalopathy: not always a reversible situation. *Neurocrit. Care* 22(3), 429-436
- HOEPRICH P.D. (1969) Gentamicin versus *Staphylococcus aureus*. *J. Infect. Dis.* 119(4-5), 391-392

- HRANJEC T., ROSENBERGER L.H., SWENSON B., *et al.* (2012) Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 12(10), 774-780
- HUTTNER A., VON DACH E., RENZONI A., *et al.* (2015) Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *Int. J. Antimicrob. Agents* 45(4), 385-392
- IHRKE P.J., PAPICH M.G., DEMANUELLE T.C. (1999) The use of fluoroquinolones in veterinary dermatology. *Vet. Dermatol.* 10(3), 193-204
- INGS R.M., MCFADZEAN J.A., ORMEROD W.E. (1975) The fate of metronidazole and its implications in chemotherapy. *Xenobiotica Fate Foreign Compd. Biol. Syst.* 5(4), 223-235
- JAO R.L., JACKSON G.G. (1964) Gentamicin Sulfate, New Antibiotic Against Gram-Negative Bacilli: Laboratory, Pharmacological, and Clinical Evaluation. *JAMA* 189(11), 817-822
- JN P., SM B., JY L. (1991) Biotype and antibiotic sensitivity of 100 clinical isolates of *Yersinia enterocolitica*. *J. Antimicrob. Chemother.* 28(1), 13-18
- JOHN J.F., SHARBAUGH R.J., BANNISTER E.R. (1982) *Enterobacter cloacae*: bacteremia, epidemiology, and antibiotic resistance. *Rev. Infect. Dis.* 4(1), 13-28
- JOHNSON S., LOUIE T.J., GERDING D.N., *et al.* (2014) Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin. Infect. Dis.* 59(3), 345-354
- JONES R.N., SADER H.S. (2006) Update on the cefdinir spectrum and potency against pathogens isolated from uncomplicated skin and soft tissue infections in North America: are we evaluating the orally administered cephalosporins correctly? *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 55(4), 351-356
- JORDAN G.W., HOEPRICH P.D. (1977) Susceptibility of Three Groups of *Staphylococcus aureus* to Newer Antimicrobial Agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11(1), 7-12
- KABINS S.A., KELNER B., WALTON E., GOLDSTEIN E. (1970) Cephalexin therapy as related to renal function. *Am. J. Med. Sci.* 259(2), 133-142
- KALMAN D., BARRIERE S.L. (1991) Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J. Infect. Dis.* 163(1), 201-203
- KERČ J., OPARA J. (2007) A new amoxicillin/clavulanate therapeutic system: Preparation, in vitro and pharmacokinetic evaluation. *Int. J. Pharm.* 335(1-2), 106-113
- KLASTERSKY J. (1989) A review of chemoprophylaxis and therapy of bacterial infections in neutropenic patients. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 12(4, Supplement 1), 201-207
- KOLLEF M.H., SHERMAN G., WARD S., FRASER V.J. (1999) Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 115(2), 462-474
- KOLLEF M.H. (2000) Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin. Infect. Dis.* 31 Suppl 4, S131-138
- KOLLEF M.H. (2001) Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Crit. Care* 5(4), 189-195
- KOLLEF M.H., FRASER V.J. (2001) Antibiotic Resistance in the Intensive Care Unit. *Ann. Intern. Med.* 134(4), 298-314
- KUMAR Anand, ROBERTS D., WOOD K.E., *et al.* (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.* 34(6), 1589-1596
- KUMAR A. (2010) Early antimicrobial therapy in severe sepsis and septic shock. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 12(5), 336-344
- KUMAR Anand, ZARYCHANSKI R., LIGHT B., *et al.* (2010a) Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit. Care Med.* 38(9), 1773-1785
- KUMAR A., SAFDAR N., KETHIREDDY S., CHATEAU D. (2010b) A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent

- only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit. Care Med.* 38(8), 1651-1664
- LAUTRETTE A., PHAN T.-N., OUCHCHANE L., *et al.* (2012) High creatinine clearance in critically ill patients with community-acquired acute infectious meningitis. *BMC Nephrol.* 13(1), 124
- LAXMINARAYAN R., DUSE A., WATTAL C., *et al.* (2013) Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect. Dis.* 13(12), 1057-1098
- LECLERCQ R., DUTKA-MALEN S., BRISSON-NOËL A., *et al.* (1992) Resistance of enterococci to aminoglycosides and glycopeptides. *Clin. Infect. Dis.* 15(3), 495-501
- LEFEBVRE, SCHNEIDER, DUPOUY, *et al.* (1998) Effect of experimental renal impairment on disposition of marbofloxacin and its metabolites in the dog. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 21(6), 453-461
- LEFFLER D.A., LAMONT J.T. (2015) Clostridium difficile Infection. *N. Engl. J. Med.* 372(16), 1539-1548
- LEIBOVICI L., DRUCKER M., KONIGSBERGER H., *et al.* (1997) Septic shock in bacteremic patients : risk factors, features and prognosis. *Scand. J. Infect. Dis.* 29(1), 71-75
- LEUTHNER K.D., DOERN G.V. (2013) Antimicrobial stewardship programs. *J. Clin. Microbiol.* 51(12), 3916-3920
- LIETMAN P.S., SMITH C.R. (1983) Aminoglycoside Nephrotoxicity in Humans [with Discussion]. *Rev. Infect. Dis.* 5, S284-S293
- LINDSAY GRAYSON M. (2010) Kucers' The Use of Antibiotics : a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs. 6th ed. CRC Press
- LIPSKY B.A., BAKER C.A. (1999) Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin. Infect. Dis.* 28(2), 352-364
- LODISE T.P., DRUSANO G.L. (2011) Pharmacokinetics and pharmacodynamics: optimal antimicrobial therapy in the intensive care unit. *Crit. Care Clin.* 27(1), 1-18
- LUFT F.C., PATEL V., YUM M.N., KLEIT S.A. (1976) Nephrotoxicity of Cephalosporin-Gentamicin Combinations in Rats. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9(5), 831-839
- LUFT F.C., BENNETT W.H., GILBERT D.N. (1983) Experimental Aminoglycoside Nephrotoxicity: Accomplishments and Future Potential. *Rev. Infect. Dis.* 5, S268-S283
- LUNA C.M., BLANZACO D., NIEDERMAN M.S., *et al.* (2003) Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit. Care Med.* 31(3), 676-682
- LUYT C.-E., ELDON M.A., STASS H., *et al.* (2011) Pharmacokinetics and Tolerability of Amikacin Administered as BAY41-6551 Aerosol in Mechanically Ventilated Patients with Gram-Negative Pneumonia and Acute Renal Failure. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 24(4), 183-190
- LUYT C.-E., BRÉCHOT N., TROUILLET J.-L., CHASTRE J. (2014) Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit. Care* 18(5), 480
- MACGOWAN A. (2011) Revisiting Beta-lactams – PK/PD improves dosing of old antibiotics. *Curr. Opin. Pharmacol., Anti-infectives/ New technologies* 11(5), 470-476
- MACKENZIE F.M., GOULD I.M. (1993) The post-antibiotic effect. *J. Antimicrob. Chemother.* 32(4), 519-537
- MAEDA K., OSATO T., UMEZAWA H. (1953) A new antibiotic, azomycin. *J. Antibiot. (Tokyo)* 6(4), 182
- MAHON W., WITTENBERG J., TUFFNEL P. (1970) Studies on the absorption and distribution of doxycycline in normal patients and in patients with severely impaired renal function. *Can. Med. Assoc. J.* 103(10), 1031-1034
- MANTHEI R.W., FEO L.G., STAMBAUGH J.E. (1969) Identification of the metabolites of metronidazole in the human vagina. *Wiad. Parazytol.* 15(3), 403-405
- MARCUS R., PAUL M., ELPHICK H., LEIBOVICI L. (2011) Clinical implications of β -lactam-aminoglycoside synergism: systematic review of randomised trials. *Int. J. Antimicrob. Agents* 37(6), 491-503
- MARSCHAL M., BACHMAIER J., AUTENRIETH I., *et al.* (2017) Evaluation of the Accelerate Pheno System for Fast Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing from Positive Blood

- Cultures in Bloodstream Infections Caused by Gram-Negative Pathogens. *J. Clin. Microbiol.* 55(7), 2116-2126
- MARTIN N.L., BEVERIDGE T.J. (1986) Gentamicin interaction with *Pseudomonas aeruginosa* cell envelope. *Antimicrob. Agents Chemother.* 29(6), 1079-1087
- MARTÍNEZ J.A., COBOS-TRIGUEROS N., SORIANO A., *et al.* (2010) Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to gram-negative microorganisms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54(9), 3590-3596
- MASTERTON R.G., GALLOWAY A., FRENCH G., *et al.* (2008) Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 62(1), 5-34
- MC KELLAR Q.A., SANCHEZ BRUNI S.F., JONES D.G. (2004) Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 27(6), 503-514
- MCDONALD P.J., WETHERALL B.L., PRUUL H. (1981) Postantibiotic leukocyte enhancement: increased susceptibility of bacteria pretreated with antibiotics to activity of leukocytes. *Rev. Infect. Dis.* 3(1), 38-44
- MCGRATH N.M., KENT-SMITH B., SHARP D.M. (2007) Reversible optic neuropathy due to metronidazole. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 35(6), 585-586
- MEYERS B.R., KAPLAN K., WEINSTEIN L. (1969) Cephalexin: microbiological effects and pharmacologic parameters in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 10(6), 810-816
- MICEK S.T., WELCH E.C., KHAN J., *et al.* (2010) Empiric Combination Antibiotic Therapy Is Associated with Improved Outcome against Sepsis Due to Gram-Negative Bacteria: a Retrospective Analysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54(5), 1742-1748
- MINEJIMA E., LOU M., NIEBERG P., WONG-BERINGER A. (2014) Patients presenting to the hospital with MRSA pneumonia: differentiating characteristics and outcomes with empiric treatment. *BMC Infect. Dis.* 14, 252
- MOORE R.D., LIETMAN P.S., SMITH C.R. (1987) Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J. Infect. Dis.* 155(1), 93-99
- MUSCEDERE J., DODEK P., KEENAN S., *et al.* (2008) Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia : prevention. *J. Crit. Care* 23(1), 126-137
- NEU H.C. (1990) Beta-lactamases, beta-lactamase inhibitors, and skin and skin-structure infections. *J. Am. Acad. Dermatol.* 22(5 Pt 1), 896-904
- NEUNER E.A., PALLOTTA A.M., LAM S.W., *et al.* (2016) Experience With Rapid Microarray-Based Diagnostic Technology and Antimicrobial Stewardship for Patients With Gram-Positive Bacteremia. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 37(11), 1361-1366
- NIEDERMAN M.S., CHASTRE J., CORKERY K., *et al.* (2012) BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med.* 38(2), 263-271
- NIX D.E., TYRRELL R., MÜLLER M. (1995) Pharmacodynamics of metronidazole determined by a time-kill assay for *Trichomonas vaginalis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39(8), 1848-1852
- NORRBY S.R. (1991) Side-effects of quinolones: Comparisons between quinolones and other antibiotics. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 10(4), 378-383
- OBANA Y., NISHINO T., TANINO T. (1985) In-vitro and in-vivo activities of antimicrobial agents against *Acinetobacter calcoaceticus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 15(4), 441-448
- ODENHOLT I., WALDER M., WULLT M. (2007) Pharmacodynamic Studies of Vancomycin, Metronidazole and Fusidic Acid against *Clostridium difficile*. *Chemotherapy* 53(4), 267-274
- PAINTAUD G., ALVÁN G., DAHL M.L., *et al.* (1992) Non linearity of amoxicillin absorption kinetics in human. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 43(3), 283-288
- PAJOT O., REGNIER B. (2007) Échec de l'antibiothérapie en réanimation. *Réanimation* 16(3), 179-192

- PALMER L.B., SMALDONE G.C., CHEN J.J., *et al.* (2008) Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 36(7), 2008-2013
- PATTERSON J.E., ZERVOS M.J. (1990) High-level gentamicin resistance in *Enterococcus*: microbiology, genetic basis, and epidemiology. *Rev. Infect. Dis.* 12(4), 644-652
- PAUL M., LADOR A., GROZINSKY-GLASBERG S., LEIBOVICI L. (2014) Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst. Rev.* n°1, CD003344
- PEA F., VIALE P., FURLANUT M. (2005) Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin. Pharmacokinet.* 44(10), 1009-1034
- PETROSILLO N., CAPONE A., DI BELLA S., TAGLIETTI F. (2010) Management of antibiotic resistance in the intensive care unit setting. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 8(3), 289-302
- PETZINGER E. (1991) Gyrase inhibitors, a new class of therapeutic drugs. *Tierarztl. Prax.* 19(1), 14-20
- PHILLIPS A.M., MILNER R.D. (1984) Tissue concentrations of netilmicin and gentamicin in neonates. *J. Infect. Dis.* 149(3), 474
- PLACIDI G.F., MASUOKA D., ALCARAZ A., TAYLOR J.A., EARLE R. (1970) Distribution and metabolism of ¹⁴C-metronidazole in mice. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 188(1), 168-179
- POOLE J.W., OWEN G., SILVERIO J., FREYHOF J.N., ROSENMAN S.B. (1968) Physicochemical factors influencing the absorption of the anhydrous and trihydrate forms of ampicillin. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 10(6), 292-303
- PRESCOTT J.F., HANNA W.J.B., REID-SMITH R., DROST K. (2002) Antimicrobial drug use and resistance in dogs. *Can. Vet. J.* 43(2), 107-116
- RAMIREZ-RONDA C.H., HOLMES R.K., SANFORD J.P. (1975) Effects of Divalent Cations on Binding of Aminoglycoside Antibiotics to Human Serum Proteins and to Bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 7(3), 239-245
- RAZAZI K., MEKONTSO DESSAP A., CARTEAUX G., *et al.* (2017) Frequency, associated factors and outcome of multi-drug-resistant intensive care unit-acquired pneumonia among patients colonized with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Ann. Intensive Care* 7(1), 61
- READING C., COLE M. (1977) Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11(5), 852-857
- RHODES A., EVANS L.E., ALHAZZANI W., *et al.* (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016. *Intensive Care Med.* 43(3), 304-377
- RICHEY G.D., SCHLEUPNER C.J. (1981) Peritoneal fluid concentrations of gentamicin in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19(2), 312-315
- RIFF L.J., JACKSON G.G. (1971) Pharmacology of gentamicin in man. *J. Infect. Dis.* 124 Suppl, S98-105
- RIOND J.L., VADEN S.L., RIVIERE J.E. (1990) Comparative pharmacokinetics of doxycycline in cats and dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 13(4), 415-424
- RIVERS E., NGUYEN B., HAVSTAD S., *et al.* (2001) Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* 345(19), 1368-1377
- RIZK N.A., KANAFANI Z.A., TABAJA H.Z., KANJ S.S. (2017) Extended infusion of beta-lactam antibiotics: optimizing therapy in critically-ill patients in the era of antimicrobial resistance. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 15(7), 645-652
- ROBERTS J.A., PAUL S.K., AKOVA M., *et al.* (2014a) DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin. Infect. Dis.* 58(8), 1072-1083
- ROBERTS J.A., ABDUL-AZIZ M.H., LIPMAN J., *et al.* (2014b) Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect. Dis.* 14(6), 498-509

- ROMERO-GÓMEZ M.P., CENDEJAS-BUENO E., GARCÍA RODRIGUEZ J., MINGORANCE J. (2017) Impact of rapid diagnosis of Staphylococcus aureus bacteremia from positive blood cultures on patient management. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 36(12), 2469-2473
- SAMUEL L.P., BALADA-LLASAT J.-M., HARRINGTON A., CAVAGNOLO R. (2016) Multicenter Assessment of Gram Stain Error Rates. *J. Clin. Microbiol.* 54(6), 1442-1447
- SARKOZY G. (2001) Quinolones : A class of antimicrobial agents. *Vet. Med. (Praha)* 46(9-10),257-274
- SCHACH VON WITTENAU M., DELAHUNT C.S. (1966) The Distribution of Tetracyclines in Tissues of Dogs After Repeated Oral Administration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 152(1), 164-169
- SCHACH VON WITTENAU M., YEARY R. (1963) The excretion and distribution in body fluids of tetracyclines after intravenous administration to dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 140, 258-266
- SCHAUF V., DEVEIKIS A., RIFF L., SEROTA A. (1976) Antibiotic-killing kinetics of group B streptococci. *J. Pediatr.* 89(2), 194-198
- SCHNEIDER M., THOMAS V., BOISRAME B., DELEFORGE J. (1996) Pharmacokinetics of marbofloxacin in dogs after oral and parenteral administration. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 19(1), 56-61
- SEPTIMUS E.J., COOPERSMITH C.M., WHITTLE J., *et al.* (2017) Sepsis National Hospital Inpatient Quality Measure (SEP-1): Multistakeholder Work Group Recommendations for Appropriate Antibiotics for the Treatment of Sepsis. *Clin. Infect. Dis.* 65(9), 1565-1569
- SHINN D.L.S. (1962) Metronidazole in acute ulcerative gingivitis. *The Lancet* 279(7240), 1191
- SHIU J., WANG E., TEJANI A.M., WASDELL M. (2013) Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* n°3, CD008481
- SMITH K., LEYDEN J.J. (2005) Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. *Clin. Ther.* 27(9), 1329-1342
- SORIANO F., VEGA J. (1982) The susceptibility of Yersinia to eleven antimicrobials. *J. Antimicrob. Chemother.* 10(6), 543-547
- SPRENG M., DELEFORGE J., THOMAS V., BOISRAME B., DRUGEON H. (1995) Antibacterial activity of marbofloxacin. A new fluoroquinolone for veterinary use against canine and feline isolates. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 18(4), 284-289
- STEIGBIGEL N.H., REED C.W., FINLAND M. (1968) Absorption and excretion of five tetracycline analogues in normal young men. *Am. J. Med. Sci.* 255, 296-312
- STRATTON C.W., WEEKS L.S., ALDRIDGE K.E. (1991) Comparison of the bactericidal activity of clindamycin and metronidazole against cefoxitin-susceptible and cefoxitin-resistant isolates of the Bacteroides fragilis group. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 14(5), 377-382
- SVENSSON M., STRÖM M., NILSSON M., SÖRBERG M., NILSSON L.E. (2002) Pharmacodynamic Effects of Nitroimidazoles Alone and in Combination with Clarithromycin on Helicobacter pylori. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46(7), 2244-2248
- TACCONE F.S., LATERRE P.-F., DUGERNIER T., *et al.* (2010) Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care* 14(4), R126
- TELES R.P., HAFFAJEE A.D., SOCRANSKY S.S. (2006) Microbiological goals of periodontal therapy. *Periodontol.* 2000 42, 180-218
- TEO J., LIEW Y., LEE W., KWA A.L.-H. (2014) Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents* 43(5), 403-411
- TER BRAAK E.W., DE VRIES P.J., BOUTER K.P., *et al.* (1990) Once-daily dosing regimen for aminoglycoside plus β -Lactam combination therapy of serious bacterial infections: Comparative trial with netilmicin plus ceftriaxone. *Am. J. Med.* 89(1), 58-66
- TILLEY P. a. G., ROBERTS F.J. (1994) Bacteremia with Acinetobacter Species : Risk Factors and Prognosis in Different Clinical Settings. *Clin. Infect. Dis.* 18(6), 896-900
- TRAN BA HUY P., MEULEMANS A., WASSEF M., *et al.* (1983) Gentamicin persistence in rat endolymph and perilymph after a two-day constant infusion. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23(2), 344-346

- TRAN BA HUY P., DEFFRENNES D. (1988) Aminoglycoside binding sites in the inner ears of guinea pigs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 32(4), 467-472
- TRAN-BA-HUY P., MANUEL C., MEULEMANS A. (1979) Pharmacokinetics of gentamicin in perilymph and endolymph, studied in the rat by radioimmunoassay. *Arch. Otorhinolaryngol.* 224(1-2), 135-136
- TURZA K.C., POLITANO A.D., ROSENBERGER L.H., *et al.* (2016) De-Escalation of Antibiotics Does Not Increase Mortality in Critically Ill Surgical Patients. *Surg. Infect.* 17(1), 48-52
- UDY A.A., ROBERTS J.A., BOOTS R.J., PATERSON D.L., LIPMAN J. (2010) Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin. Pharmacokinet.* 49(1), 1-16
- UDY A.A., ROBERTS J.A., DE WAELE J.J., PATERSON D.L., LIPMAN J. (2012a) What's behind the failure of emerging antibiotics in the critically ill? Understanding the impact of altered pharmacokinetics and augmented renal clearance. *Int. J. Antimicrob. Agents* 39(6), 455-457
- UDY A.A., VARGHESE J.M., ALTUKRONI M., *et al.* (2012b) Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 142(1), 30-39
- UDY A.A., ROBERTS J.A., SHORR A.F., BOOTS R.J., LIPMAN J. (2013) Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients. *Crit. Care Lond. Engl.* 17(1), R35
- UDY A.A., BAPTISTA J.P., LIM N.L., *et al.* (2014) Augmented renal clearance in the ICU : results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *Crit. Care Med.* 42(3), 520-527
- VALDIMARSDÓTTIR M., ERLENDSDÓTTIR H., GUDMUNDSSON S. (1997) Postantibiotic effects with *Bacteroides fragilis* determined by viable counts and CO₂ generation. *Clin. Microbiol. Infect.* 3(1), 82-88
- VALLÉS J., RELLO J., OCHAGAVÍA A., GARNACHO J., ALCALÁ M.A. (2003) Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 123(5), 1615-1624
- VAN HEERDEN J., IMMELMAN A. (1979) The use of doxycycline in the treatment of canine ehrlichiosis. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 50(4), 241-244
- VANCUTSEM P.M., BABISH J.G., SCHWARK W.S. (1990) The fluoroquinolone antimicrobials: structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. *Cornell Vet.* 80(2), 173-186
- VASUDEVAN A., MUKHOPADHYAY A., GOH E.Y.-Y., LI J., TAMBYAH P.A. (2013) Risk factors for infection/colonization caused by resistant Gram negative bacilli in critically ill patients (an observational study of 1633 critically ill patients). *Prev. Med.* 57 Suppl, S70-73
- VOGELMAN B., GUDMUNDSSON S., TURNIDGE J., LEGGETT J., CRAIG W.A. (1988) In vivo postantibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice. *J. Infect. Dis.* 157(2), 287-298
- WALKER R.D. (2000) The use of fluoroquinolones for companion animal antimicrobial therapy. *Aust. Vet. J.* 78(2), 84-90
- WALKER T., DUMADAG S., LEE C.J., *et al.* (2016) Clinical Impact of Laboratory Implementation of Verigene BC-GN Microarray-Based Assay for Detection of Gram-Negative Bacteria in Positive Blood Cultures. *J. Clin. Microbiol.* 54(7), 1789-1796
- WALKER R.D., THORNSBERRY C. (1998) Decrease in antibiotic susceptibility or increase in resistance? *J. Antimicrob. Chemother.* 41(1), 1-4
- WEINSTEIN M.J., LUEDEMANN G.M., ODEN E.M., WAGMAN G.H. (1963) Gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic complex. *Antimicrob. Agents Chemother.* 161, 1-7
- WERSALL J., LUNDQUIST P.-G., BJÖRKROTH B. (1969) Ototoxicity of Gentamicin. *J. Infect. Dis.* 119(4/5), 410-416
- WIEBE V., HAMILTON P. (2002) Fluoroquinolone-induced retinal degeneration in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 221(11), 1568-1571
- WOLFSON J.S., HOOPER D.C. (1991a) Pharmacokinetics of quinolones: Newer aspects. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 10(4), 267-274

WOLFSON J.S., HOOPER D.C. (1991b) Overview of fluoroquinolone safety. *Am. J. Med.* 91(6A), 153S-161S
YOUNG L.S. (1986) Empirical antimicrobial therapy in the neutropenic host. *N. Engl. J. Med.* 315(9), 580-581

PERSPECTIVES D'OPTIMISATION PHARMACODYNAMIQUE DES ANTIBIOTIQUES EN SOINS INTENSIFS : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES ENTRE 2016 ET 2019 À L'ENVA

AUTEUR : Elisabeth KITSOS

RÉSUMÉ :

Les antibiotiques constituent l'une des classes médicamenteuses les plus prescrites en médecine vétérinaire. Ils sont largement utilisés chez les carnivores domestiques (chiens et chats), notamment lorsqu'ils sont admis en urgence ou hospitalisés en soins intensifs dans le cadre d'une infection associée à une dégradation de leur état général. Chez ces animaux, dans un état critique, il existe des troubles systémiques pouvant entraîner d'importantes modifications de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie des antibiotiques qui leur sont administrés, à l'origine d'une baisse de leur efficacité ou de l'apparition d'un risque de toxicité accru. Ainsi il est nécessaire d'adapter les différents protocoles d'administration des antibiotiques à ces animaux afin d'optimiser leur réponse au traitement. Une identification précoce de l'agent pathogène en cause de l'infection, un choix éclairé de l'antibiotique initialement administré, une adaptation des posologies administrées ainsi qu'une adaptation de la durée du traitement antibiotique sont les clés d'un succès thérapeutique. Par ailleurs, l'optimisation des traitements antibiotiques permet une utilisation plus ciblée et raisonnée de ces molécules, ce qui permet de limiter l'apparition de résistances bactériennes, qui sont de plus en plus préoccupantes.

MOTS CLÉS :

ANTIBIOTIQUE, PHARMACODYNAMIE, PROTOCOLE, POSOLOGIE, SOINS INTENSIFS, URGENCES, MEDECINE VETERINAIRE, CARNIVORE DOMESTIQUE, CHIEN, CHAT, ENVA

JURY :

Président : Pr Jorge Boczkowski

1^{er} Assesseur : Dr Matthias Kohlhauer

2nd Assesseur : Pr Patrick Verwaerde

PROSPECTS FOR PHARMACODYNAMIC OPTIMIZATION OF ANTIBIOTICS IN INTENSIVE CARE : RETROSPECTIVE STUDY IN DOMESTIC CARNIVORES BETWEEN 2016 AND 2019 AT ENVA

AUTHOR: Elisabeth KITSOS

SUMMARY:

Antibiotics are one of the most prescribed drugs in veterinary medicine. They are widely used in domestic carnivores (cats and dogs), especially when they are hospitalized in intensive care in the context of an infection, associated with a deterioration of their general condition. In these critical animals, there are systemic disorders that can lead to significant changes in the pharmacokinetics and the pharmacodynamics of the antibiotics administered to them, causing a decrease in their efficacy or an increase of their toxicity. Therefore, it is necessary to adapt the various antibiotic administration protocols in order to optimize the response to treatment. Early identification of the pathogen, informed choice of the first antibiotic prescribed and adjustment of the dosages administered as well as the duration of the antibiotic treatment are the keys to therapeutic success. Moreover, the optimization of antibiotic treatments allows a more reasoned use of these molecules, and subsequently to limit the appearance of bacterial resistance, which is of increasing concern.

KEYWORDS:

ANTIBIOTICS, PHARMACODYNAMIC, PROTOCOL, DOSAGE, INTENSIVE CARE, EMERGENCY, VETERINARY MEDICINE, DOMESTIC CARNIVORE, DOG, CAT, ENVA

JURY:

Chairperson: Pr Jorge Boczkowski

1st Assessor: Dr Matthias Kohlhauer

2nd Assessor: Pr Patrick Verwaerde