




OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/> 25798

**To cite this version:**

Carayre, Lucille . *Bonnes pratiques d'antibiothérapie chez le chiot, le chaton et leurs mères*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2019, 210 p.

Any correspondence concerning this service should be sent  
to the repository administrator: [tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr](mailto:tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr)

ANNEE 2019 THESE : 2019 – TOU 3 – 4089

---

# BONNES PRATIQUES D'ANTIBIOTHERAPIE CHEZ LE CHIOT, LE CHATON ET LEURS MERES

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**Lucille CARAYRE**

Née, le 06 septembre 1994 à Avignon (84)

---

**Directeur de thèse : Mme Hanna MILA**

---

## JURY

PRESIDENT :

**Mr Roger LEANDRI**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESSEURS :

**Mme Hanna MILA**

**Mme Aude FERRAN**

Maitre de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Maitre de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :

**Mme Rachel LAVOUE**

Maitre de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation  
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

**Directeur** : Professeur Pierre SANS

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

**PROFESSEURS 1° CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

**PROFESSEURS 2° CLASSE**

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*

**PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE**

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES HORS CLASSE**

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*

Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*  
Mme **PRYMENKO Nathalie**, *Alimentation*  
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

#### **MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)**

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*  
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*  
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*  
Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*  
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*  
Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*  
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*  
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*  
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie - Analgésie*  
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*  
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*  
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*  
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*  
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*  
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*  
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*  
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales réglementées*  
Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

#### **ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS**

M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des aliments*  
M. **LEYNAUD Vincent**, *Médecine interne*  
Mme **ROBIN Marie-Claire**, *Ophthalmologie*  
Mme **ROMANOS Lola**, *Pathologie des ruminants*  
M. **TOUITOU Florian**, *Alimentation animale*

#### **ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS**

Mme **BLONDEL Margaux**, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*  
M. **COMBARROS-GARCIA Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*  
M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*  
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
M. **LESUEUR Jérémy**, *Gestion de la santé des ruminants – Médecine collective de précision*

## **REMERCIEMENTS**

### **A Monsieur le Professeur Roger LEANDRI,**

Professeur au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse (hôpital Paule de Viguer)  
*Médecine de la reproduction,*

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,  
Hommage respectueux

### **A Madame le Docteur Hanna MILA,**

Maitre de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
*Elevage des carnivores domestiques,*

Qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse,  
Pour son accompagnement, sa disponibilité et son aide précieuse,  
Profonde gratitude.

### **A Madame le Docteur Aude FERRAN,**

Maitre de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,  
*Physiologie et thérapeutique*

Qui m'a fait l'honneur d'encadrer cette thèse,  
Pour son accompagnement, sa disponibilité et son aide précieuse,  
Profonde gratitude.

### **A Madame le Docteur Rachel LAVOUE,**

Maitre de conférences de l'Ecole Nationale vétérinaire de Toulouse,  
*Médecine interne des carnivores domestiques,*

Qui a aimablement accepté d'être invité à ce jury de thèse,  
Sincère reconnaissance.



## TABLE DES MATIERES

POINTS FORTS.....	9
LISTE DES ANNEXES .....	10
LISTE DES ABBREVIATIONS .....	11
TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	13
INTRODUCTION.....	19
L'ANTIBIOTHERAPIE.....	21
<b>1. Pendant la gestation et lors de la mise-bas.....</b>	<b>21</b>
1.1. Indications .....	21
1.1.1. Anticiper ou prévenir une affection néonatale à la naissance .....	21
1.1.2. Traiter une infection maternelle per ou post-partum .....	27
1.2. Modifications pharmacocinétiques.....	41
1.2.1. Absorption .....	43
1.2.2. Distribution .....	45
1.2.3. Métabolisation.....	60
1.2.4. Elimination .....	61
1.3. Choix de l'antibiotique.....	65
1.3.1. Selon le risque toxique .....	65
1.3.2. Selon l'indication .....	67
1.4. Posologies.....	67
<b>2. Pendant la période néonatale, le présevrage et la lactation.....</b>	<b>69</b>
2.1. Indications .....	69
2.1.1. Données épidémio-cliniques.....	69
2.1.2. La septicémie néonatale .....	73
2.1.3. Omphalite .....	76
2.1.4. L'abcès hépatique.....	77
2.1.5. L'appareil respiratoire .....	77
2.1.6. Le tractus gastro-intestinal.....	81
2.1.7. Le système nerveux central.....	84
2.1.8. Le tractus uro-génital .....	84
2.1.9. La sphère cutanée .....	85
2.1.10. La sphère oculaire .....	87
2.1.11. L'appareil ostéo-articulaire.....	87
2.1.12. Pathologies de la lactation.....	89
2.2. Modifications pharmacocinétiques.....	91
2.2.1. Absorption .....	91
2.2.2. Distribution .....	116



2.2.3.	<i>Métabolisation</i> .....	118
2.2.4.	<i>Elimination</i> .....	120
2.2.5.	<i>Impact de la lactation</i> .....	125
2.3.	Choix de l'antibiotique .....	130
2.3.1.	<i>Quelques études d'intérêt en médecine vétérinaire</i> .....	131
2.3.2.	<i>Quelques études d'intérêt en médecine humaine</i> .....	132
2.3.3.	<i>Choisir selon le risque toxique</i> .....	135
2.3.4.	<i>Choisir selon l'indication</i> .....	136
2.4.	Posologies.....	136
3.	<b>Synthèse des recommandations</b> .....	139
DISCUSSION .....		141
1.	<b>Précautions et particularités de la pharmacocinétique vétérinaire</b> .....	141
2.	<b>L'échec thérapeutique</b> .....	145
3.	<b>Microbiote et antibiothérapie</b> .....	147
CONCLUSION .....		161
BIBLIOGRAPHIE .....		163
ANNEXES .....		182

## POINTS FORTS

- Le chiot, le chaton et leurs mères pendant la gestation présentent des caractéristiques physiologiques différentes de l'adulte. Elles sont à l'origine d'une pharmacocinétique particulière pour un antibiotique donné chez l'individu et impliquent donc certaines adaptations posologiques spécifiques par rapport à l'adulte.
- Les bêta-lactamines, en particulier l'amoxicilline et l'acide clavulanique, les macrolides et les lincosamides sont actuellement les molécules de premier choix dans le cadre de la prescription antibiotique chez la chienne gestante et le chiot. Cela semble aussi être le cas chez la chatte gestante et le chaton, bien que le nombre de données spécifiques soit encore plus restreint dans la littérature.
- Le recours à d'autres familles antibiotiques peut être nécessaire dans certaines situations. L'emploi des aminoglycosides et des fluoroquinolones pourrait ainsi être envisagé en deuxième intention, sous réserve du contrôle et de la surveillance rapprochée de l'individu. Le chloramphénicol et les tétracyclines devraient être évités dans tous les cas. S'ils sont nécessaires, c'est uniquement en dernier recours.
- Les antibiotiques les plus toxiques ou dont le taux de transfert placentaire, hémato-méningé ou mammaire est important devraient si possibles être écartés de l'arsenal thérapeutique chez ces individus. En l'absence d'alternatives, la mise à l'écart de la portée devrait être envisagée pour les chiots ou les chatons allaités et le propriétaire devrait être informé du risque encouru par son animal.
- L'antibiothérapie peut également être impliquée dans l'apparition de complications ou de pathologies secondaires parfois sévères, à court et long terme. Ces dernières sont la plupart du temps secondaires à l'altération de l'équilibre de l'écosystème du microbiote.

Quel que soit l'antibiotique choisi, la sensibilité bactérienne devrait être investiguée le plus fréquemment possible afin d'anticiper l'émergence et la propagation de germes résistants à multi-résistants.

## LISTE DES ANNEXES

**Annexe 1 :** Principales caractéristiques pharmacologiques des familles d'antibiotiques

**Annexe 2 :** Classification de la FDA de 1972 à 2015 (sécurité d'emploi des antibiotiques pendant la gestation)

**Annexe 3 :** Antibiotiques considérés sans risque pendant la gestation

**Annexe 4 :** Antibiotiques déconseillés ou contre-indiqués pendant la gestation

**Annexe 5 :** Antibiotiques référencés dans la littérature selon les indications chez la mère

**Annexe 6 :** Antibiotiques conseillés en première intention chez le chiot et le chaton

**Annexe 7 :** Antibiotiques déconseillés en première intention chez le chiot et le chaton

**Annexe 8 :** Antibiotiques fortement déconseillés chez le chiot et/ou le chaton

**Annexe 9 :** Antibiotiques référencés dans la littérature selon les indications chez le nouveau-né

**Annexe 10 :** Posologies référencées dans la littérature lors d'antibiothérapie chez le nouveau-né (données issues de la médecine humaine et vétérinaire)

**Annexe 11 :** Posologies référencées chez le chien et le chat adulte (absence de considération particulière pour la gestation)

**Annexe 12 :** Diagramme relatif à l'investigation de l'échec thérapeutique

## LISTE DES ABBREVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché d'un médicament  
APM : âge post-menstruel (= âge gestationnel + âge post-natal du nouveau-né)  
AUC : aire totale sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps pour une molécule donnée chez un individu donné (*area under curve*)  
BCRP : groupe des protéines de résistance au cancer du sein  
BHM : barrière hémato-méningée  
C1G, C2G, C3G : céphalosporines de 1ère, 2ème ou 3ème génération  
Cl : clairance (CL<sub>S</sub> ou Cl<sub>T</sub> : clairance corporelle totale)  
CMB : concentration minimale bactéricide (plus petite concentration d'antibiotique permettant de tuer le pathogène).  
CMI : concentration minimale inhibitrice (plus petite concentration d'antibiotique inhibant la croissance du pathogène)  
C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximale (pic de la courbe des concentrations plasmatiques obtenue en fonction du temps chez un individu pour une molécule donnée)  
CYP450 : famille des cytochromes hépatiques, inclut plusieurs sous-familles enzymatiques (CYP1A2, CYP2E1 ... par exemple)  
Da : Dalton, unité de masse des atomes, équivalent à des g/mol  
FDA : *Food and drug administration* (agence de la santé de l'alimentation et des médicaments aux Etats-Unis)  
IM : intramusculaire  
IO : intra-osseux, intra-osseuse  
ITU : infection du tractus urinaire  
IV : intraveineux, intraveineuse  
LCS : liquide cérébro-spinal (céphalo-rachidien)  
MODS : syndrome de défaillance multi-organique  
MRSP : *Staphylococcus pseudointermedius* résistants à la méthicilline  
MRP, MDR : groupe des protéines de résistance multiple aux médicaments  
MRT : temps de persistance moyenne (paramètre pharmacocinétique)  
NS : non significative  
OAT : transporteurs d'anions organiques, inclut plusieurs sous-familles (OAT1 par exemple)  
OCT : transporteurs de cations organiques, inclut plusieurs sous-familles (OCT3 par exemple)  
OCTN : nouveaux OCT  
PCR : réaction en chaîne par polymérase (qPCR : PCR quantitative)  
PO : par voie orale (per os)  
RCP : résumé des caractéristiques d'un produit  
SID, BID, TID ou QID : une, deux, trois ou quatre fois par jour (équivalent à q24h, q12h, q8h ou q6h : toutes les 24, 12, 8 ou 6 heures)  
SC : sous-cutanée  
SD : dérivé standard  
SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique  
T<sub>1/2</sub> ou t<sub>1/2</sub><sub>vie</sub> : temps nécessaire à l'élimination de 50% des concentrations plasmatiques de la molécule administrée (« temps de demi-vie »)  
T<sub>max</sub> : temps nécessaire pour atteindre C<sub>max</sub> pour une molécule donnée chez un individu  
TMPS : triméthoprim et sulfamides

UDP, UGT : famille des uridine diphosphate glucuronosyltransferases, famille des uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases hépatiques. Elles incluent plusieurs sous-familles enzymatiques (UGT1A4 par exemple)

VD : volume de distribution ( $VD_{area}$  : VD déterminé par la méthode des aires,  $V_{ss}$  : VD à l'état d'équilibre des concentrations)

$\lambda$  ou  $K_{el}$ : constante de vitesse d'élimination (paramètre pharmacocinétique)

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

### **Graphiques :**

- Graphique 1 : Modifications diurnes de la fréquence cardiaque moyenne suivie par la surveillance sur 24h par ECG (Holter) de 5 chiennes Beagle pendant l'anoestrus, la gestation et la lactation ..... **page 44**
- Graphique 2 : Profil (concentrations sériques moyennes de céfatrizine +/- SD, µg/mL) et paramètres (AUC, Cmax, Tmax, t1/2 vie) pharmacocinétiques de 20 femmes volontaires et 20 femmes enceintes de 23 semaines après l'administration de 3 doses de 1g de céfatrizine par voie orale q12h ..... **page 45**
- Graphiques 3 : Profils des concentrations allantoïques et plasmatiques en pénicilline chez 5 juments saines, obtenues par microdialyse in vivo au cours du temps ..... **page 52**
- Graphiques 4 : Profils des concentrations allantoïques et plasmatiques en gentamicine chez 5 juments saines, obtenues par microdialyse in vivo au cours du temps ..... **page 53**
- Graphiques 5 : Profils des concentrations allantoïques en pénicilline chez 2 juments infectées par *S.zooepidemicus*, obtenues par microdialyse in vivo au cours du temps ..... **page 53**
- Graphiques 6 : Profils des concentrations allantoïques en pénicilline et en gentamicine chez 2 juments infectées par *S.zooepidemicus*, obtenues par microdialyse in vivo au cours du temps ..... **page 53**
- Graphique 7 : Concentration sériques moyennes fœtales et maternelles de céfatrizine après l'administration de 3 doses de 1g par voie orale q12h à 20 femmes enceintes de 23 semaines ..... **page 54**
- Graphiques 8, 9 et 10 : Modélisation de la pharmacocinétique de l'amoxicilline chez la femme enceinte ..... **page 63**
- Graphique 11 : Pourcentage de chatons par tranche d'âge et par cause de mortalité ..... **page 72**
- Graphique 12 : Pourcentage de chatons par tranche d'âge et par type d'agent infectieux impliqué ..... **page 73**
- Graphique 13 : Profils pharmacocinétiques de l'enrofloxacin et de la ciprofloxacine après l'administration intraveineuse d'enrofloxacin (5mg/kg) chez l'adulte ..... **page 92**
- Graphiques 14, 15, 16 et 17 : Profils pharmacocinétiques de l'enrofloxacin et de la ciprofloxacine après l'administration intraveineuse d'enrofloxacin (5mg/kg) chez le chaton âgé de 2 semaines (graphique 14), 4 semaines (graphique 15), 6 semaines (graphique 16) et 8 semaines (graphique 17) ..... **page 93**
- Graphique 18 : Profil pharmacocinétiques des concentrations plasmatiques et intra-osseuses obtenues après l'administration de 50mg/kg d'ampicilline à 5 chiots ..... **page 94**
- Graphique 19 : Profil des concentrations plasmatiques et intra-osseuses obtenus après l'administration de 50mg/kg d'ampicilline à 6 chatons ..... **page 95**
- Graphiques 20, 21, 22 et 23 : Concentrations moyennes plasmatiques de ceftriaxone, de céfotaxime, d'ampicilline et de gentamicine en fonction du temps suite à leur administration (à t = 0min) intraveineuse et intra-osseuse chez le porcelet ..... **page 96**

- Graphique 24 : Concentrations plasmatiques moyennes en fonction du temps suite à l'administration intra-osseuse et intraveineuse d'amikacine (7mg/kg) à 6 poulains âgés de 3 à 5 jours ..... **page 97**
- Graphique 25 : Modification des proportions de fluides extra- et intracellulaires au cours du développement du chiot ..... **page 99**
- Graphique 26 : Profils pharmacocinétiques de l'enrofloxacin et de la ciprofloxacine après l'administration sous-cutanée d'enrofloxacin (5mg/kg) chez le chaton âgé de 2 semaines (A), 4 semaines (B), 6 semaines (C) et 8 semaines (D) ..... **page 99**
- Graphique 27 : Suivi du pH du contenu gastrique (mesures réalisées entre 3 et 6h post-prandiales) sur 15 chiots beagles de la naissance à la 3ème semaine d'âge puis sur 7 chiots beagles de la 4ème à la 5ème semaine ..... **page 103**
- Graphique 28 : Profils pharmacocinétiques de l'enrofloxacin et de la ciprofloxacine après l'administration orale d'enrofloxacin (5mg/kg) chez le chaton âgé de 2 semaines (A), 4 semaines (B), 6 semaines (C) et 8 semaines (D) ..... **page 105**
- Graphique 29 : Profils de concentrations sériques de ceftiozime obtenus chez la après son administration (25mg/kg) intra-rectale, intraveineuse ou sous-cutanée ..... **page 108**
- Graphique 30 : Profils de concentrations sériques de ceftiozime obtenus chez le rat après son administration (25mg/kg) intra-rectale, intraveineuse ou intramusculaire .... **page 108**
- Graphique 31 : Profils de concentrations sériques de ceftiozime obtenus chez le chien après son administration (25mg/kg) intra-rectale, intraveineuse ou intramusculaire ..... **page 109**
- Graphique 32 : Profil de concentrations sériques de ceftiozime chez le chien après augmentation progressive de la dose administrée (12,5, 25 puis 50mg/kg) par voie rectale ..... **page 109**
- Graphique 33 : Mesure des niveaux sériques lors d'administrations répétées de ceftiozime par voie rectale trois fois par jour pendant 10 jours chez le chien ..... **page 110**
- Graphique 34 : Profil de concentrations sériques après l'administration rectale de ceftiozime (12,5mg/kg) chez le chien à 1, 3, 6, 9, 12 puis 15 mois d'âge ..... **page 110**
- Graphique 35 : Comparaison des concentrations plasmatiques moyennes de bacampicilline et d'ampicilline de 3 à 4 lapins après l'administration rectale (bacampicilline et ampicilline), orale (bacampicilline) ou intraveineuse (ampicilline) ..... **page 110**
- Graphique 36 : Profil des concentrations plasmatiques moyennes obtenues après une injection unique de 20mg/kg de métronidazole par voie intraveineuse, orale ou intra-rectale chez 6 chevaux ..... **page 112**
- Graphique 37 : Concentrations plasmatiques de métronidazole obtenues chez 8 patients de 27 à 76 ans ayant subi des chirurgies abdominales (avec ou sans complications chirurgicales ou organiques) après son administration rectale (suppositoire) ou intraveineuse (perfusion) ..... **page 113**
- Graphique 38 : Profil des concentrations plasmatiques d'azithromycine obtenues chez le lapin (5 individus adultes) après administration par voie rectale (suspension huileuse ou suppositoire solide, 20mg/kg) ou intraveineuse (10mg/kg) ..... **page 113**
- Graphique 39 : Impact de l'âge post-ménstruel sur la clairance de la ciprofloxacine chez le nouveau-né prématuré (A) ou à terme (B) ..... **page 123**

- Graphique 40 : Evolution des concentrations de l'amoxicilline dans le plasma et le lait au cours du temps après son administration intramusculaire à 14mg/kg chez 5 vaches ..... **page 126**
- Graphique 41 : Courbe de concentrations plasmatiques en fonction du temps obtenues à partir de 8 veaux nourris deux fois par jour (7 jours ou 168h au total) avec le lait des mères traitées par perfusion continue à la ciprofloxacine ..... **page 127**
- Graphique 42 : Calcul de la dose absolue par l'enfant allaité (avec 150 ml/kg/j de lait) pour 57 antibiotiques (A) puis évaluation de l'équivalence en pourcentage de la dose thérapeutique ainsi administrée en mg/kg/j pour 20 antibiotiques différents (B) ..... **pages 129 et 130**
- Graphique 43 : Pourcentage de chiots (351 individus entre 1 et 28 jours d'âge) traités avec des antibiotiques fréquemment utilisés (ampicilline, gentamicine, chloramphénicol, amoxicilline seule ou potentialisée, céphalexine) et caractérisation du résultat clinique associé (succès ou un échec) ..... **page 131**
- Graphique 44 : Courbe de temps concentration chez le rat mâle et la femelle âgés de 6 jours après une administration unique de 4mg/kg de gentamicine ..... **page 135**
- Graphique 45 : Variabilité interindividuelle du profil bactérien fécal de 30 chiots âgés de 2, 21, 42 et 56 jours et de leurs 16 mères dans les 24h suivant la mise-bas (établie sur la base du pourcentage de séquences appartenant à un même phylum bactérien) .... **page 149**
- Graphiques 46 et 47 : Abondance relative des embranchements (phylum, graphique 46) et des familles (graphique 47) bactériennes isolés des selles de 30 chiennes au 42ème jour de gestation, à la mise-bas et à la 7ème semaine post-partum ; et des selles de leurs 184 chiots à 7 semaines, 12-13 mois et 15-18 mois d'âge ..... **page 150**

#### **Tableaux :**

- Tableau 1: Bactéries fréquemment isolées du prépuce et du vagin du chien et du chat cliniquement sain dans la littérature en médecine vétérinaire ..... **page 22**
- Tableau 2 : Pourcentage d'échantillons vaginaux totaux au sein desquels chaque bactérie a été isolée chez la chienne ..... **page 22**
- Tableau 3 : Pourcentage de bactéries isolées des échantillons vaginaux de la chienne (28 mères) dont les portées sont en bonne santé ..... **page 23**
- Tableau 4 : Pourcentage de bactéries isolées des échantillons vaginaux de la chienne (23 mères) dont les portées ont souffert de mortalité néonatale ..... **page 23**
- Tableau 5 : Pourcentage de chiennes (51 mères) ayant eu des souches de streptocoques bêta-hémolytiques isolées de leurs échantillons vaginaux ..... **page 23**
- Tableau 6 : Nombre, pourcentage et taux de croissance des isolats bactériens obtenus suite à la culture d'échantillons utérins obtenus chez 50 chiennes après une césarienne en urgence ..... **page 29**
- Tableau 7: Bactéries isolées des cultures de prélèvements vaginaux chez la chienne saine ou atteinte d'endométrite, d'hyperplasie, d'atrophie ou d'une fibrose de l'endomètre ..... **page 30**
- Tableau 8 : Principales espèces bactériennes décrites dans la littérature en médecine vétérinaire lors de culture bactérienne chez la chienne et la chatte atteintes d'un pyomètre ..... **page 32**



- Tableau 9 : Principales situations pathologiques ou physiologique maternelles (pré-éclampsie, pertes protéiques, hypertension, diabète, travail actif, hypotension), fœtales (hypoxémie, acidose, œdème généralisé, prématurité) et propriétés physico-chimiques des xénobiotiques pouvant impacter le passage transplacentaire de ces derniers au fœtus pendant la gestation (données issues de la médecine humaine) ..... **page 47**
- Tableau 10 : Modifications physiologiques survenant chez la femme enceinte proche du terme par rapport aux autres individus ..... **page 62**
- Tableau 11 : Synthèse et cohérence des études ayant analysé l'impact de la gestation sur la pharmacocinétique de l'individu pour un antibiotique donné en médecine humaine : modifications pharmacocinétiques cohérentes (confirmées par plusieurs études) ou rapportées une seule fois (non confirmées par d'autres études) ..... **page 63**
- Tableau 12 : Synthèse et cohérence des études ayant analysé l'impact de la gestation sur la pharmacocinétique de l'individu pour un antibiotique donné en médecine humaine : modifications pharmacocinétiques incohérentes (modifications pharmacocinétiques contradictoires selon les études) ..... **page 64**
- Tableau 13 : Synthèse et cohérence des études ayant analysé l'impact de la gestation sur la pharmacocinétique de l'individu pour un antibiotique donné en médecine humaine : modifications pharmacocinétiques non significatives ..... **page 64**
- Tableau 14 : Distribution des espèces bactériennes majoritaire chez le chiot sur la base de l'analyse des isolats post-mortem (254 isolats bactériens issus de différents organes prélevés sur 171 chiots) ..... **page 71**
- Tableau 15 : Association entre la mise en évidence de *Streptococcus* sp et la présence d'une pathologie chez 393 chiens (sur la base de l'évaluation pathologique de chaque individu) ..... **page 71**
- Tableau 16 : Principales bactéries pathogènes du tractus respiratoire chez le chien et le chat ..... **page 79**
- Tableau 17 : Prévalence des pathogènes chez le jeune chien âgé de moins de 12 mois diarrhéique (113 individus) ou asymptomatique (56 individus) ..... **page 82**
- Tableau 18 : Synthèse de l'implication entéropathogène bactérienne primaire chez le chien et le chat (Marks et al., 2011) ..... **page 83**
- Tableau 19 : Variables pharmacocinétiques obtenues après l'administration intraveineuse d'enrofloxacin (5mg/kg) chez l'adulte et le chaton âgé de 2, 4, 6 et 8 semaines ... **page 93**
- Tableau 20 : Paramètres pharmacocinétiques obtenus après l'administration de 50mg/kg d'ampicilline à 5 chiots ..... **page 94**
- Tableau 21 : Tableau des valeurs pharmacocinétiques obtenus après l'administration de 50mg/kg d'ampicilline à 6 chatons ..... **page 95**
- Tableau 22 : Facteurs influençant l'administration de molécules thérapeutiques par voie intra-péritonéale ..... **page 101**
- Tableau 23 : Tableau des paramètres pharmacocinétiques obtenus à partir des mesures sériques après une injection unique de ceftiofur chez la souris, le rat et le chien ..... **page 107**
- Tableau 24 : Paramètres pharmacocinétiques obtenus après une injection unique de 20mg/kg de métronidazole par voie intraveineuse, orale ou intra-rectale chez 6 chevaux ..... **page 111**

- Tableau 25 : Paramètres pharmacocinétiques obtenus chez le lapin (5 individus adultes) après l'administration par voie rectale d'azithromycine (suspension huileuse ou suppositoire solide, 20mg/kg) ou intraveineuse (10mg/kg) ..... **page 114**
- Tableau 26 : Paramètres pharmacocinétiques de la gentamicine obtenus chez 5 rats après son administration intramusculaire ou transdermique (à faible, moyenne ou forte dose) ..... **page 115**
- Tableau 27 : Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de 8 veaux nourris deux fois par jour (7 jours ou 168h au total) avec le lait des mères traitées par perfusion continue à la ciprofloxacine ..... **page 126**
- Tableau 28 : Antibiotiques considérés sans danger pendant la gestation et la lactation selon la FDA ..... **page 128**
- Tableau 29 : Facteurs influençant la quantité de molécule excrétée dans le lait chez la femme ..... **page 128**
- Tableau 30 : Synthèse des effets secondaires selon la classe antibiotique et le compartiment organique considérés (effets secondaires systémiques, néphrotoxiques, ototoxiques, gastro-intestinaux, neurologiques, respiratoires, dermatologiques et musculo-squelettiques) ..... **page 133**
- Tableau 31 : Posologie de la gentamicine recommandée chez le nouveau-né (selon l'âge et le poids) en médecine humaine ..... **page 138**
- Tableau 32 : Posologie de l'ampicilline recommandée chez le nouveau-né (selon l'âge et le poids) en médecine humaine ..... **page 138**
- Tableau 33 : Posologie de la céfotaxime recommandée chez le nouveau-né (selon l'âge et le poids) en médecine humaine ..... **page 138**
- Tableau 34 : Synthèse des caractéristiques propres à chaque classe d'antibiotique dans le cadre de la gestation, de la lactation et du développement du jeune animal chez le chien et le chat ..... **page 142**
- Tableau 35 : Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique en fonction de la classe d'antibiotiques ..... **page 140**
- Tableau 36 : Quelques exemples de l'impact de l'antibiothérapie sur le microbiote chez l'Homme ..... **page 156**

#### **Figures :**

- Figure 1 : Schématisation et illustration de la placentation zonaire chez la chienne et la chatte ..... **page 48**
- Figure 2 : Classification de la placentation basée sur le type de séparation tissulaire présent entre la vascularisation maternelle et fœtale ..... **page 49**
- Figure 3 : Synthèse schématique de la distribution maternelle et fœtale d'une molécule thérapeutique administrée à la mère pendant la gestation ..... **page 50**
- Figure 4 et 5 : Transporteurs d'influx et d'efflux présents au niveau des cellules endothéliales de la barrière hémato-méningée au cours du développement fœtal ..... **page 59**
- Figure 6 : Bilan des effets de la gestation sur la fonction hépatique et gastro-intestinale ..... **page 60**

- *Figure 7: Bilan des effets de la gestation sur la fonction rénale ..... page 65*
- *Figure 8: Critères potentiellement en cause de la mortalité néonatale du chiot au cours de la première semaine ..... page 70*
- *Figure 9: Illustration schématique des lésions tubulaires proximales suite à une antibiothérapie à base d'aminoglycosides ..... page 124*
- *Figure 10: Effet du stress gestationnel maternel sur la translocation du microbiote, l'inflammation de l'organisme et le neuro-développement fœtal ..... page 148*
- *Figure 11: Modèle schématique de l'induction iatrogène (antibiothérapie) de la translocation bactérienne digestive et de l'inflammation qui en résulte ..... page 154*

## INTRODUCTION

L'utilisation des antibiotiques est actuellement peu suivie en médecine vétérinaire selon les pays. Au Royaume-Uni par exemple, 19,6 à 25% des chiens et 20% des chats ont reçu un antibiotique systémique entre 2012 et 2014 ; les bêtalactamines comptant parmi les plus utilisés avec 44% des prescriptions chez le chien (l'amoxicilline et l'acide clavulanique en chef de file) et 70% chez le chat (la céfovécine en chef de file) (Buckland et al., 2016; Singleton et al., 2017). En Australie, l'antibiothérapie impliquerait respectivement 5,8 et 3,1 prescriptions par tranches de 10 ans d'âge chez le chien et chez le chat d'après l'analyse de données d'assurances vétérinaires entre 2013 et 2017 (Hardefeldt et al., 2018). En médecine vétérinaire, l'incidence de la prescription antibiotique n'a jamais été étudiée de façon spécifique à un stade physiologique particulier (comme la gestation ou la croissance du jeune par exemple). En médecine humaine, les antibiotiques font partie des premiers médicaments prescrits à la femme enceinte. Ils représentent ainsi 80% de tous les médicaments utilisés pendant la grossesse. Selon les pays, 20 à 49% des femmes enceintes recevraient un antibiotique pendant la gestation (Bookstaver et al., 2015; Stockholm et al., 2013). Une étude menée dans le sud de la France en 2000 a rapporté un taux d'exposition des femmes pendant la gestation proche de 60% pour les antibiotiques systémiques parmi toutes les molécules thérapeutiques étudiées (Lacroix et al., 2000).

Certaines situations peuvent effectivement motiver l'initiation d'une antibiothérapie chez la femelle gravide. Elles sont spécifiques à l'appareil reproducteur (avortement, résorption embryonnaire, infection du tractus génital concomitante) ou non (infection ou pathologie externe au tractus reproducteur, mammite, ...). Le taux d'avortement atteint par exemple une moyenne de 7 et 8% respectivement chez la chienne et la chatte reproductrices dans les élevages français, toutes causes confondues (Chastant-Maillard et al., 2017; Fournier et al., 2017). Chez la femme enceinte, l'incidence de l'infection post-opératoire du tractus urogénital a été estimée à 20 - 25% des cas, et la césarienne en est le facteur de risque le plus important. Dans ce contexte, l'administration prophylactique d'antibiotiques réduirait le risque de complications infectieuses post-opératoire de 60 à 70% (Mohamed-Ahmed et al., 2019; Smaill and Grivell, 2014).

Quand à la période post-natale, les pathologies infectieuses bactériennes constituent la seconde cause majeure de mortalité chez le nouveau-né, après les problèmes de mise-bas. Les études menées dans les élevages de race français ont par exemple mis en évidence un taux de mortalité avant le sevrage de 13,4% chez le chiot et de 15,7% chez le chaton (Chastant-Maillard et al., 2017; Fournier et al., 2017). Dans le reste de la littérature vétérinaire, les premières semaines de vie sont associées chez le chiot et le chaton à un taux de mortalité néonatale et pédiatrique plus élevé, proche des 20% en moyenne. Or dans ce contexte, la mort du jeune animal survient dans 75 à 90% des cas au cours des 3 premières semaines de vie et le plus souvent suite à une septicémie (Meloni et al., 2014; Münnich and Küchenmeister, 2014; Zakošek Pipan et al., 2019).

L'utilisation des antibiotiques reste donc importante pendant la période périnatale. Néanmoins, la prescription antibiotique n'est pas sans risque, surtout pendant cette période. Le risque toxique qu'elle implique chez la femelle gravide et le nouveau-né à court et à long terme doit donc toujours être considéré.

L'utilisation des antibiotiques pendant la période périnatale est également un sujet d'intérêt dans le contexte actuel de l'émergence et du développement de l'antibiorésistance bactérienne au niveau mondial. L'emploi d'une antibiothérapie raisonnée commence en effet dès le plus jeune âge.

Il est donc important d'établir des protocoles hiérarchisés d'utilisation des antibiotiques chez le chien et le chat pendant la période périnatale.

Ce travail de thèse s'intéresse ainsi à la réalisation d'une synthèse des données actuelles en médecine vétérinaire et en médecine humaine à ce sujet. Le but est de proposer un guide des bonnes pratiques de l'antibiothérapie qui permettraient de prendre en compte les paramètres subjacents les plus importants chez le chiot, le chaton et leurs mères. Il se construit en deux parties distinctes : l'antibiothérapie pendant la gestation chez la femelle gravide et le fœtus, puis l'antibiothérapie après la naissance chez le nouveau-né et la femelle allaitante.

Pour le développement de ce guide, plusieurs questions doivent être prises en considération : Quels sont les paramètres physiologiques à considérer chez ces individus avant toute prescription, pour un type d'antibiotique donné ? Quelles en sont les raisons ?

Quels sont les risques toxiques pour la mère, le fœtus ou le jeune ? Peut-on les éviter ou les minimiser ?

Quelles conséquences sont induites par l'antibiothérapie au long terme chez le jeune individu ou la femelle gestante ?

# L'ANTIBIOTHERAPIE

## **1. Pendant la gestation et lors de la mise-bas**

### **1.1. Indications**

Le vétérinaire est souvent amené à prescrire des antibiotiques lors de la gestation chez la chienne ou la chatte (plus particulièrement en élevage). Certaines infections spécifiques de l'appareil reproducteur peuvent en effet mettre en danger l'évolution et le terme de la gestation chez la mère (risque d'avortement, de mortalité néonatale, de mammites notamment). Les principaux grands syndromes concernés sont donc évoqués dans ce travail de thèse. Cependant des infections non spécifiques peuvent aussi survenir pendant la gestation : elles peuvent donc justifier une antibioprescription, mais ne sont pas évoquées ici.

#### *1.1.1. Anticiper ou prévenir une affection néonatale à la naissance*

##### **a) La flore maternelle peut présenter un risque pour le fœtus et le nouveau-né**

###### *i) Étiologie*

L'antibioprophylaxie constitue une des premières indications de l'utilisation des antibiotiques pendant la gestation chez la femelle. La présence de certaines bactéries per-partum peut en effet nuire à la survie du nouveau-né après la naissance. Elles font le plus souvent partie de la flore de l'appareil génital de la mère.

Watts et al. (1996) ont étudié la flore de l'appareil génital de la chienne entière en bonne santé à tous les stades du cycle reproductif (anaérobies et mycoplasmes incluses). Un échantillonnage a été réalisé pour cela par endoscopie sur 32 chiennes de race variable et par prélèvements post-mortem sur l'utérus, le col et le vagin (19 cultures post-mortem, échantillonnage réalisé 10 minutes après l'euthanasie). Leurs résultats montrent que le nombre moyen d'isolats bactériens de l'utérus est toujours plus important pendant l'oestrus et le pro-oestrus, quand les autres périodes du cycle en comptent très peu. Cette présence bactérienne est physiologique à ce moment du cycle et ne doit pas orienter vers une pathologie utérine (Watts et al., 1996). *E.coli*, *Haemophilus* sp., *Streptocoques* sp, *Corynebacterium* sp., *Streptococcus canis*, *Alcaligenes faecalis*, *Bacteroides* sp, *Pasteurella* sp sont les bactéries le plus souvent isolées dans l'utérus (du plus fréquent au moins fréquent). Aucun mycoplasme n'a été obtenu lors de la mise en culture, quel que soit le prélèvement. Enfin, la flore commensale de l'utérus (toujours chez la chienne en bonne santé) semble similaire à celle du col ou du vagin. Cela est probablement une conséquence de l'accès favorisé à l'utérus pendant les chaleurs.

Graham et Taylor (2012) puis Praderio et al. (2019) ont plus récemment confirmé que les bactéries les plus souvent rencontrées sur les échantillons vaginaux réalisés chez la chienne et la chatte étaient *Streptococcus* (dont les *Streptocoques* Beta-hémolytiques en majorité), *Staphylococcus* sp, *E.coli*, *Proteus* sp, *Corynebacterium* sp, *Klebsiella pneumoniae* et *Pasteurella* sp (voir le tableau 1 et le tableau 2).

Prepuce		Vagina	
Male Dog <sup>37</sup>	Tom <sup>37,103</sup>	Bitch <sup>3,37,104,105</sup>	Queen <sup>1,37,103</sup>
<i>Staphylococcus</i> spp	<i>Staphylococcus</i> spp	<i>Staphylococcus</i> spp	<i>Staphylococcus</i> spp
Coagulase-neg. staphylococci	Coagulase-neg. staphylococci	Coagulase-neg. staphylococci	Coagulase-neg. staphylococci
Coagulase-pos. staphylococci		Coagulase-pos. staphylococci	Coagulase-pos. staphylococci
<i>Streptococcus</i> spp	<i>Streptococcus</i> spp	<i>Streptococcus</i> spp	<i>Streptococcus</i> spp
β-hemolytic streptococci	β-hemolytic streptococci	β-hemolytic streptococci	β-hemolytic streptococci
α-hemolytic streptococci	α-hemolytic streptococci	α-hemolytic streptococci	α-hemolytic streptococci
Nonhemolytic streptococci	Nonhemolytic streptococci	Nonhemolytic streptococci	Nonhemolytic streptococci
<i>Corynebacterium</i> spp	<i>Corynebacterium</i> spp	<i>Corynebacterium</i> spp	<i>Corynebacterium</i> spp
<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Pasteurella</i> spp	<i>Pasteurella</i> spp	<i>Pasteurella</i> spp	<i>Pasteurella</i> spp
<i>Mycoplasma</i> spp	<i>Mycoplasma</i> spp	<i>Mycoplasma</i> spp	<i>Mycoplasma</i> spp
<i>Haemophilus</i> spp	<i>Moraxella/Brahamella</i> spp	<i>Haemophilus</i> spp	<i>Haemophilus</i> spp
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Bacteroides</i> spp	<i>Klebsiella</i> spp	<i>Klebsiella</i> spp
<i>Acinetobacter</i> spp	<i>Fusobacterium</i> spp	<i>Acinetobacter</i> spp	<i>Acinetobacter</i> spp
<i>Moraxella</i> spp	<i>Simonsiella</i> spp	<i>Moraxella</i> spp	<i>Bacteroides</i> spp
<i>Proteus</i> spp		<i>Bacteroides</i> spp	<i>Peptococcus</i> spp
<i>Bacillus</i> spp		<i>Fusobacterium</i> spp	<i>Arcanobacterium pyogenes</i>
<i>Pseudomonas</i> spp		<i>Peptostreptococcus</i> spp	<i>Lactobacillus</i> spp
<i>Enterococcus</i> spp		<i>Proteus</i> spp	
<i>Ureaplasma</i> spp		<i>Bacillus</i> spp	
<i>Flavobacterium</i> spp		<i>Pseudomonas</i> spp	
		<i>Enterococcus</i> spp	
		<i>Ureaplasma</i> spp	
		<i>Flavobacterium</i> spp	
		<i>Citrobacter</i> spp	
		<i>Clostridium</i> spp	
		<i>Neisseria</i> spp	
		<i>Enterobacter</i> spp	
		<i>Micrococcus</i> spp	
		<i>Alcaligenes faecalis</i>	
		<i>Prevotella</i> spp	

**Tableau 1 :** Bactéries fréquemment isolées du prépuce et du vagin du chien et du chat cliniquement sain dans la littérature en médecine vétérinaire (Graham and Taylor, 2012).

Bacteria	Percentage of samples
β hemolytic <i>Streptococcus</i>	46.42%
<i>Escherichia coli</i>	39,28%
<i>Staphylococcus</i> spp.	25.00%
NFGNB	10.71%
<i>Proteus</i> spp.	10.71%
<i>Klebsiella</i> spp.	3.57%
<i>Corynebacterium</i> spp.	3.57%

**Tableau 2 :** Pourcentage d'échantillons vaginaux totaux prélevés chez la chienne (sain ou atteinte d'une pathologie de l'endomètre), au sein desquels chaque bactérie a été isolée. NFGNB : bacilles à Gram négatif incapables de fermentation (Praderio et al., 2019).

### Cas particulier des Streptocoques

Guerrero et al. (2018) se sont intéressés à la présence des streptocoques beta-hémolytiques dans la flore vaginale de la chienne à deux occasions : lorsque la portée était en bonne santé après la mise-bas (28 chiennes, groupe 1) ou lorsqu'elle a souffert de mortalité néonatale (23 chiennes, groupe2). Pour cela, 2 échantillons vaginaux de chacun de ces 51 individus ont été analysés (un pendant le pro-oestrus et l'autre à la fin de la gestation).

Leurs résultats montrent que les streptocoques beta-hémolytiques ont été isolées de façon plus importante chez les chiennes dont la portée a souffert de mortalité néonatale (57% soit 16 des 28 chiennes du groupe 1, contre 91% soit 21 des 23 chiennes du groupe 2). Le pourcentage de streptocoques beta-hémolytique dénombré en fin de gestation chez les chiennes du groupe 2 représente par ailleurs près du double du total issus des chiennes du groupe 1 (voir les tableaux 3, 4 et 5).

L'administration d'un antibiotique (ici la pénicilline G auxquelles toutes les souches isolées dans l'étude étaient sensibles) dans ce contexte, à 10 chiennes du groupe 2 (à partir de 50 jours suivant la détection cytologique du dioestrus et jusqu'au 5ème jour post-partum) a permis la survie de 90% des chiots des portées obtenues. Un taux bien inférieur (25% de survie) a été relevé en l'absence d'antibioprophylaxie. Guerrero et al. ont ainsi suggéré que les streptocoques bêta-hémolytiques (en particulier *Streptococcus canis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus equi* subsp. *Zooepidemicus*, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae*) sont impliqués dans la mortalité néonatale canine, lorsque le vagin de la mère a été colonisé par ces derniers (Guerrero et al., 2018).

Bacteria	S1 <sup>A</sup>	S2 <sup>B</sup>
β-haemolytic <i>Streptococcus</i>	57.1%	35.7%
<i>Staphylococcus</i> spp.	42.8%	46.28%
<i>Escherichia coli</i>	21.42%	28.57%
NFGNB <sup>C</sup>	14.28%	14.28%
<i>Enterococcus</i> spp.	3.6%	3.6%
<i>Proteus</i> spp.	8.57%	5.71%

**Tableau 3 :** Pourcentage de bactéries isolées des échantillons vaginaux de la chienne (28 mères) dont les portées sont en bonne santé. S1<sup>A</sup> : échantillons prélevés pendant le proestrus, S2<sup>B</sup> : échantillons prélevés à la fin de la gestation. NFGNB<sup>C</sup> : bacilles à Gram négatif incapables de fermentation (Guerrero et al., 2018).

Bacteria	S1 <sup>A</sup>	S2 <sup>B</sup>
β-haemolytic <i>Streptococcus</i>	78.3%	69.6%
<i>Staphylococcus</i> spp.	43.47%	34.8%
<i>Escherichia. Coli</i>	21.7%	21.7%
NFGNB <sup>C</sup>	13.1%	4.3%
<i>Enterococcus</i> spp.	13.1%	13.1%
<i>Proteus</i> spp.	8.7%	8.7%

**Tableau 4 :** Pourcentage de bactéries isolées des échantillons vaginaux de la chienne (23 mères) dont les portées ont souffert de mortalité néonatale. S1<sup>A</sup> : échantillons prélevés pendant le proestrus, S2<sup>B</sup> : échantillons prélevés à la fin de la gestation. NFGNB<sup>C</sup> : bacilles à Gram négatif incapables de fermentation (Guerrero et al., 2018).

Bitches	β-hemolytic <i>Streptococcus</i>	<i>S. canis</i>	<i>S. dysgalactiae</i>
G1 <sup>A</sup> (n = 28)	57.14% (n = 16)	32.14% (n = 9)	25.00% (n = 7)
G2 <sup>B</sup> (n = 23)	91.3% (n = 21)	69.56% (n = 16)	21.73% 7 (n = 5)

**Tableau 5 :** Pourcentage de chiennes ayant eu des souches de streptocoques bêta-hémolytiques isolées de leurs échantillons vaginaux pour chaque groupe de mère (portées en bonne santé G1<sup>A</sup> ou portées avec mortalité néonatale G2<sup>B</sup>) (Guerrero et al., 2018).

En médecine humaine, le groupe des streptocoques B représente 10% des infections microbiennes responsables de la naissance prématurée chez l'Homme (Vornhagen et al., 2017). 20 à 40% des femmes enceintes présenteraient une colonisation vaginale et/ou rectale par les streptocoques bêta-hémolytiques. Le taux de colonisation vaginal reste très variable chez la femme selon les études et les méthodes de calculs (Braye et al., 2018; Guerrero et al.,



2018; Vornhagen et al., 2017) mais l'infection aurait été objectivée chez 75% des nouveau-nés concernés par le risque infectieux (Winn, 2007).

Le pourcentage de chiennes porteuses de Streptocoques beta-hémolytiques en fin de gestation (69,6%) est plus élevé que chez la femme (40%) selon Guerrero et al. (2018), mais la taille de l'échantillon considéré n'est pas du tout la même (taille restreinte de la population canine étudiée).

D'autres groupes de streptocoques ont aussi été rapportés en médecine humaine, bien que leur prévalence soit moins importante et leur implication clinique différente. Ainsi 2,9% des femmes enceintes testées entre 2012 et 2014 étaient colonisées par des streptocoques du groupe G ou C (Jaalama et al., 2018).

### *ii) Clinique associée*

D'après une étude rétrospective menée sur 393 chiens par Lamm et al. (2010), les streptocoques induisent un risque important d'infection et de mortalité pendant la gestation (mortalité fœtale in utero, avortement), mais aussi suite à la mise-bas après le contact avec le vagin de la mère (présence de souches pathogènes chez certains individus porteurs sains). La diffusion des streptocoques du vagin vers l'utérus est également possible : elle risque d'induire une endométrite, une métrite voire une placentite par extension (bien que peu de cas aient été mis en évidence dans l'étude) (Lamm et al., 2010).

En médecine humaine, la colonisation vaginale par le groupe des streptocoques B a déjà été identifiée comme un facteur de risque important d'infection ascendante (atteinte du compartiment placentaire) ou de transmission au nouveau-né lors de l'accouchement. Ce groupe exprime en effet un certain nombre de facteurs de virulence qui lui permettent la colonisation vaginale, l'adhésion et l'invasion des cellules de l'hôte ainsi que l'activation ou la suppression de la réponse inflammatoire. Or, l'inflammation des membranes placentaires qui suit l'invasion de la cavité amniotique ou le contact avec le pathogène est fréquemment associée à des naissances prématurées ou à de la mortinatalité (Vornhagen et al., 2017).

La colonisation vaginale par les streptocoques du groupe G ou C en médecine humaine est associée à une endométrite post-partum plutôt qu'à une bactériémie néonatale (Jaalama et al., 2018).

### *iii) Les points clés soulevés en médecine humaine*

Chez la femme, la mise en évidence de la colonisation vagino-rectale en fin de gestation (culture positive d'un écouvillon réalisé entre la 35 et 37ème semaine de gestation) et la présence de streptocoques B dans les urines, d'un facteur de risque infectieux (rupture prolongée des membranes par exemple) ou d'un antécédent d'infection périnatale justifient en général l'initiation d'une antibiothérapie préventive (Vornhagen et al., 2017).

La généralisation de l'antibioprophylaxie n'est pas recommandée chez toutes les mères du fait du risque d'acquisition et/ou d'aggravation d'une antibiorésistance : une antibioprophylaxie sélective doit toujours être privilégiée. Guerrero et al. (2018) proposent ainsi, que seules les mères qui sont à l'origine de portées ayant souffert de mortalité néonatale, et dont les échantillons vaginaux ont permis d'isoler des streptocoques beta-hémolytiques, peuvent être considérées comme candidates à l'antibiothérapie préventive (critères de sélection correspondant à ceux évoqués par Vornhagen et al. (2017) et Winn et al (2007)).

Cependant, Braye et al. (2018) estiment que l'efficacité de l'antibioprophylaxie intra-partum n'a pas été correctement étudiée. La majorité des études qu'ils ont passées en revue ne seraient pas assez rigoureuses et ne permettraient qu'une mise en évidence de qualité limitée.

La méthode de détermination des individus à risques resterait également discutable et pourrait entraîner leur surexposition à l'antibiothérapie (Braye et al., 2018). L'antibioprophylaxie n'a de plus pas permis d'éradiquer l'infection néonatale aux streptocoques du groupe B en médecine humaine. Le risque d'infection ascendante peut en effet avoir lieu à n'importe quel moment de la gestation, et une transmission plus tardive (quand le nouveau-né est âgé de plus d'une semaine) pourrait également survenir (Tazi et al., 2010; Vornhagen et al., 2017). Gollehon et Anderson-Berry (2019) rapportent aussi que la culture prénatale peut être négative en fin de gestation puis devenir positive au moment de l'accouchement chez la femme. Par ailleurs, de nouvelles données relient l'utilisation des antibiotiques intra-partum à certains effets secondaires encore peu considérés, notamment au long terme (ils seront évoqués dans la discussion) (Braye et al., 2018).

La prévention des infections périnatales à streptocoques beta-hémolytique reste ainsi une question complexe (pathogénicité fonction de nombreux facteurs liés à l'hôte, à la souche et à l'environnement, influence du microbiome vaginal ou rectal méconnue, faux négatifs possibles lors du dépistage intra-partum, développement ou changement de l'antibiorésistance, interactions entre les streptocoques du groupe B et la flore vaginale méconnues) (Vornhagen et al., 2017).

La plupart des recommandations récentes proposent donc d'axer l'attention sur les facteurs de risques et d'utiliser les antibiotiques de façon ponctuelle. C'est d'autant plus important quand l'approche du dépistage universel a échoué à identifier les nouveau-nés à risque (absence de différence significative du taux d'infection à streptocoques entre les femmes ayant été dépistées ou non). Dans l'étude rétrospective de Braye et al. (2019) par exemple, 12% des femmes n'ayant pas été dépistées ont malgré tout reçu des antibiotiques en fin de grossesse. La réduction de la mortalité depuis les années 1970 pourrait être en fait due en grande partie aux avancées en terme de soins de santé maternelle et néonatale (Braye et al., 2019).

De nouvelles techniques préventives (probiotiques compétitifs de type *Lactobacillus* sp, *Streptococcus salivarius* ou vaccination), ont été considérées afin de réduire la colonisation vaginale par la flore bactérienne à risque. La vaccination reste aujourd'hui la mesure préventive la plus efficace et prometteuse d'après la littérature, mais le développement du vaccin est encore au stade préclinique. Un grand nombre de critères doivent en effet être pris en compte au préalable : identification de tous les antigènes et de tous les sérotypes cibles potentiels, échappement du pathogène à la réponse immunitaire vaccinale (modification du sérotype de la capsule et émergence post-vaccinale de nouveaux sérotypes pathogènes atypiques) (Vornhagen et al., 2017).

## **b) Anticiper la protection du nouveau-né en cas d'infection per-partum**

### ***i) Infection intra-amniotique***

L'infection intra-amniotique est associée en médecine humaine à une multiplication par 6 du risque de septicémie néonatale précoce. Elle concerne 10% des prématurés, 2% des nouveau-nés et peut être fatale jusqu'à presque 50% des cas les plus prématurés (Viel-Therriault et al., 2019). Elle peut survenir lors de la rupture prématurée des membranes placentaires par exemple, et expose le nouveau-né à la flore commensale présentée précédemment.

La mise en place d'une antibiothérapie avant la naissance chez la mère peut donc permettre de protéger le nouveau-né de l'infection, sous réserve de la prise en compte de tous les facteurs déterminants le passage transplacentaire et de l'arrivée de l'antibiotique dans le sang du fœtus

en concentrations thérapeutiques suffisantes. Ce dernier point est controversé car le seuil de concentration minimale protectrice dépend du pathogène isolé, de l'antibiotique et n'a donc pas encore été bien défini. Il est par ailleurs probablement aussi influencé par la fonction placentaire (variable selon l'âge gestationnel, la présence d'une pathologie maternelle, d'une inflammation du cordon ombilical ou d'une chorioamnionite par exemple) (Viel-Therault et al., 2019). *Ces derniers points seront présentés dans la partie pharmacocinétique 1.2.*

La prévention de la septicémie néonatale précoce pendant la gestation reste néanmoins un sujet de préoccupation important. Cinquante pour cent des nouveau-nés de très petit poids de naissance et 25% de ceux nés à terme dans des situations au risque infectieux élevé bénéficieraient ainsi d'une antibiothérapie prolongée malgré l'obtention d'hémocultures négatives (Viel-Therault et al., 2019).

## *ii) Placentite infectieuse*

### *a. Etiologie*

L'infection des membranes placentaires ou fœtales n'est que très peu documentée en médecine vétérinaire. Les études portent majoritairement sur la placentite chez la jument et sont quasiment absentes chez la chienne et la chatte.

Chez la jument, la femme et les primates, l'infection intra-utérine et l'inflammation placentaire surviennent suite à l'ascendance bactérienne de la flore commensale du tractus génital.

### *b. Clinique associée*

La placentite bactérienne à *Streptococcus equi ssp. zooepidemicus* a été étudiée (infection expérimentale) chez la jument par Macpherson (2017, 2013), Murchie et al. (2006), Coutinho da Silva et al. (2013) et LeBlanc et al. (2012). L'infection est à l'origine de l'inflammation importante du placenta. Elle induit en effet la libération de cytokines de l'allanto-chorion, la formation de prostaglandines par conséquent et une augmentation significative de l'amyloïde sérique A (protéine de l'inflammation aiguë, SAA). Il en résulte l'avortement ou la naissance prématurée du poulain (Coutinho da Silva et al., 2013; LeBlanc et al., 2012; Macpherson et al., 2017, 2013; Murchie et al., 2006).

La SAA pourrait être un outil de diagnostic et de suivi intéressant en cas de placentite car la mise en place du traitement antibiotique adéquat (voir partie 1.3) prévient chez la jument l'augmentation de ses concentrations, ou permet leur diminution jusqu'aux concentrations basales usuelles en parallèle de la naissance d'un poulain en bonne santé (Coutinho da Silva et al., 2013).

## *iii) Chorio-amnionite*

### *a. Etiologie*

En médecine humaine, l'incidence de la chorioamnionite a été évaluée à 1 à 2% des naissances à terme et 5 à 10% des prématurées. En revanche, la caractérisation histologique a permis d'inclure 20% des naissances à terme et 50% des prématurées.

L'infection bactérienne a lieu par ascendance du tractus génital inférieur, et ce même en l'absence de rupture des membranes. Cependant l'origine peut aussi être hématogène voire iatrogène (amniocentèse, prélèvements de villosités du chorion).

L'infection est en général polymicrobienne. L'implication de *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomona vaginalis*, des bacilles anaérobies, *E.coli* et des streptocoques anaérobies et du groupe B ont ainsi été rapportés chez la femme (Chapman et al., 2014).

### ***b. Clinique associée***

Cliniquement, la chorioamnionite se traduit par l'inflammation de l'amnios et/ou du chorion et résulte en général de l'infection des membranes placentaires ou du fluide amniotique. La chorioamnionite pourrait néanmoins aussi résulter d'une inflammation pure (sans infection associée). En effet, la présence de germes infectieux n'est pas toujours confirmée (Yoon et al., 2019).

La chorioamnionite peut affecter la mère (choc septique, multiplication par 3 des risques de césarienne, d'endomyométrite, d'infection de plaie, d'infection pelvienne, de bactériémie ou d'hémorragie post-partum) mais aussi le nouveau-né et l'enfant (sepsis néonatal, pneumonie, méningite, asthme, paralysie cérébrale, hémorragie intra-ventriculaire) (Chapman et al., 2014; Grigsby et al., 2012).

La clinique est peu spécifique (hyperthermie, tachycardie maternelle ou fœtale, écoulement vaginaux purulents et leucocytose). Le diagnostic repose donc avant tout sur l'analyse microscopique du placenta et du fluide amniotique (bactériologie, coloration de gram, métalloprotéines...) (Chapman et al., 2014; Gultekin-Elbir et al., 2019).

L'étude rétrospective récente de Gultekin-Elbir et al. (2019) porte sur l'intérêt de l'analyse du fluide amniotique en cas de suspicion clinique de chorioamnionite (70 femmes entre 2000 et 2009). D'après cette étude, la mise en place d'une analyse anténatale du fluide amniotique chez les patients cliniquement suspects permettrait d'améliorer et de justifier leur prise en charge, et d'éviter ainsi de déclencher l'accouchement par anticipation des complications infectieuses (Gultekin-Elbir et al., 2019). L'antibiothérapie maternelle n'est en effet pas toujours efficace lors de chorioamnionite. Les cliniciens doivent donc faire un choix parfois difficile : traiter la mère et prendre le risque de laisser le fœtus dans un environnement potentiellement délétère ou mettre un terme à la grossesse et traiter le nouveau-né ex utero (avec tous les risques de complications inhérents à la naissance prématurée) (Launay et al., 2009).

#### ***1.1.2. Traiter une infection maternelle per ou post-partum***

##### ***i. Classement des affections par pathologie***

###### ***a. Avortement***

La perte d'une gestation peut avoir lieu à n'importe quel stade chez la chienne et la chatte. Elle peut se manifester par :

- une résorption embryonnaire ou fœtale
- une momification
- l'avortement des fœtus (morts ou vivants)
- la rétention des fœtus au-delà de la date de mise-bas estimée

L'incidence des pertes gestationnelles est estimée à environ 5 à 35%. L'origine peut être infectieuse (virale ou bactérienne, protozoaire ou fongique plus rarement) ou non (malformation congénitale ou génétique, facteurs maternels tels qu'une maladie systémique,

une sous-nutrition, un stress, un traumatisme, une ingestion de toxines ou des effets indésirables iatrogènes) (Lamm and Njaa, 2012; Pretzer, 2008; Stefanetti et al., 2018).

Chastant-Maillard et al. (2017) ont relevé un taux d'avortement (toute cause confondue) de 6,8% chez la chienne, grâce à l'analyse de leur banque de données (27221 chiennes reproductrices issues d'élevages français entre 2010 et 2014).

Fournier et al. (2017) ont relevé un taux d'avortement (toute cause confondue) de 8,2% chez la chatte grâce à l'analyse de leur banque de données (9063 chattes reproductrices issues d'élevages français entre 2011 et 2014). Ce taux serait compatible avec les quelques données disponibles dans la littérature (taux compris entre 7,6 et 8,9%) (Fournier et al., 2017).

Dans le cadre d'une perte embryonnaire ou fœtale d'origine infectieuse, l'implication et l'isolement de la bactérie peut être difficile puisque beaucoup de bactéries font parties de la flore commensale vaginale (Pretzer, 2008). Plusieurs étiologies bactériennes sont connues comme potentielles responsables d'avortement, de résorption embryonnaire ou de pathologies du tractus reproducteur chez la mère. *Brucella canis*, *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp, *Escherichia coli*, *Campylobacter* spp et *Salmonella* spp font partie des pathogènes les plus évoqués dans ce contexte, bien que peu de données soient disponibles par rapport aux taux de pertes et aux autres espèces animales chez la chienne et la chatte (Graham and Taylor, 2012; Pretzer, 2008; Schlafer, 2008; Stefanetti et al., 2018). La plupart des infections de l'appareil reproducteur restent néanmoins causées en premier lieu par la flore endogène (urogénitale le plus souvent) mise en présence de certains facteurs prédisposants (Graham and Taylor, 2012). L'établissement du diagnostic repose sur l'utilisation de la culture bactérienne, de la PCR et de la sérologie. Chaque méthode possède ses propres limites qui doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats. Il est pour cela essentiel de relever l'histoire complète de la mère et de d'examiner et de prélever les échantillons adéquats (placenta, tissus fœtaux, contenu gastrique fœtal, échantillons sanguins maternel et fœtal) quand cela est possible. La consommation du placenta et des fœtus morts par la mère est malheureusement fréquente. Schlafer (2008) décrit dans son article une méthode d'examen et de prélèvement du placenta. Les conditions requises par le laboratoire doivent également être anticipée : la précocité du prélèvement, le type de stockage et de transport font partie des étapes critiques qui permettent d'éviter l'autolyse des tissus et l'obtention de résultats non interprétables (faux positifs ou faux négatifs) (Graham and Taylor, 2012; Lamm and Njaa, 2012; Schlafer, 2008).

Lors de la culture bactérienne, la présence de la flore urogénitale, l'âge, l'utilisation préalable d'un traitement antibiotique ou le stade du cycle concerné doivent toujours être considérées. Une culture pure et nombreuse, l'absence d'autres pathogènes, l'estimation cytologique et la réponse au traitement antibiotique peuvent aider à mettre en cause la bactérie isolée.

La mise en évidence de la présence de l'isolat au sein des tissus normalement stériles (dans le sang ou les organes parenchymateux) et l'analyse d'histopathologique permettent en général d'établir un diagnostic définitif. L'histopathologie permet de confirmer l'implication des agents isolés par rapport à des agents contaminants (Graham and Taylor, 2012; Lamm and Njaa, 2012).

La PCR est une méthode plus rapide et sensible que la culture, néanmoins des résultats faux positifs peuvent être obtenus (Graham and Taylor, 2012; Lamm and Njaa, 2012).

La preuve sérologique d'une exposition infectieuse peut aussi être utile en complément : dans ce cas la spécificité du test et la date du prélèvement sont des éléments critiques à l'utilité et à la fiabilité des résultats (Graham and Taylor, 2012; Lamm and Njaa, 2012).

Le diagnostic étiologique définitif n'est malgré tout pas toujours obtenu : si les outils cités précédemment permettent d'écarter les causes infectieuses majoritaires usuelles, l'implication

de pathogènes infectieux peu communs et non recherchés en routine en cas d'avortement ne peut être exclue (Lamm and Njaa, 2012; Stefanetti et al., 2018).

### ***b. Dystocie et césarienne***

Goericke-Pesch et al. (2018) se sont intéressés à la flore bactérienne intra-utérine rencontrée lors de dystocie chez la chienne. S'il est en général accepté que la flore commensale utérine en oestrus et en pro-oestrus est similaire à celle du vagin, les données bactériologiques sur l'utérus pendant la gestation sont rares, voire contradictoires. La fréquence (croissance bactérienne détectée ou non), la qualité (espèces et nombres d'isolats différents) et la quantité (unités formant colonies) des bactéries intra-utérines isolées lors de mortalité fœtale intra-utérine ont donc été investiguées chez 50 mères ayant subi une césarienne en urgence. Les résultats montrent que 68% des mères (soit 34 des 50 chiennes) présentent une culture positive. On retrouve d'après ces résultats que les staphylocoques, les streptocoques et *E.coli* sont les agents bactériens isolés en majorités dans l'utérus lors de dystocie (voir le tableau 6). Ces données proviennent cependant de mères dont le col utérin était ouvert (dystocie). Or l'ouverture prolongée du col et les éventuelles manipulations obstétriques réalisées dans ce contexte pourraient promouvoir l'ascension des bactéries (Goericke-Pesch et al., 2018).

Dans tous les cas, l'utérus canin ne peut donc être considéré stérile à la naissance et immédiatement après la mise-bas (particulièrement en cas de dystocie). Les chiennes ayant subi une mortalité fœtale intra-utérine et une césarienne présentent par ailleurs un nombre moyen d'isolats et une croissance bactérienne plus élevés (Goericke-Pesch et al., 2018).

Des études supplémentaires sont nécessaires afin de caractériser la flore résidente physiologique utérine et placentaire, ainsi que la capacité de l'utérus à éliminer la colonisation bactérienne après une dystocie. Ces points sont essentiels afin d'évaluer correctement le risque de complication infectieuse post-partum en cas de césarienne et la nécessité de mise en place d'un traitement antibiotique (Goericke-Pesch et al., 2018).

Une comparaison avec des chiennes dont le col utérin est fermé (césarienne hors dystocie) serait aussi intéressante. Elle permettrait de déterminer si la présence d'une population bactérienne utérine peut être physiologique, et pas seulement secondaire à une colonisation suite à l'ouverture du col. La présence d'une flore résidente utérine a en effet été évoquée en médecine humaine (Aagaard et al., 2014).

Bacterial species	Number	Percentage	Growth rate			
			(+)	+	++	+++
<i>Staph. epidermidis</i>	12	21.1		12		
<i>Staph. intermedius</i> -group	7	12.3	1	6		
$\beta$ -haem. streptococci	6	10.5		3	1	2
$\alpha$ -haem. streptococci	4	7		3		1
$\gamma$ -haem. streptococci	4	7		3	1	
<i>Staph. aureus</i>	4	7		4		
<i>E. coli</i> var. haem.	3	5.3		2		1
<i>E. coli</i>	3	5.3		3		
Enterobacteriaceae	2	3.5		2		
<i>Pasteurella canis</i>	2	3.5		1		1
<i>Pseudomonas</i> spp.	2	3.5		1	1	
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	1.8		1		
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1.8				1
<i>Enterococcus</i> spp.	1	1.8		1		
Gram-negative bacteria <sup>a</sup>	1	1.8		1		
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1.8		1		
<i>Micrococcus</i> spp.	1	1.8		1		
<i>Pantoea</i> spp.	1	1.8			1	
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1.8		1		
Sum			1	46	4	6

**Tableau 6 :** Nombre, pourcentage et taux de croissance des isolats bactériens obtenus suite à la culture d'échantillons utérins obtenus chez 50 chiennes après une césarienne en urgence. Une seule colonie obtenue : (+). Croissance faible : +, modéré : ++, ou importante : +++. a : pas de spécification bactérienne supplémentaire (Goericke-Pesch et al., 2018).

### c. Endométrite

#### → Etiologie

La présence de sperme, l'insémination artificielle et la contamination ascendante par le vagin (fécale ou plus fréquemment suite à la mise-bas ou l'avortement) sont les étiologies le plus souvent suspectées dans le cadre d'une endométrite (Dhaliwal et al., 2001; Fontaine et al., 2009).

L'endométrite est le plus souvent d'origine bactérienne (pour 70% des chiennes atteintes). Les agents bactériens le plus souvent impliqués (*E.coli*, Groupe B *Streptococcus* sp., *Pasteurella multocida*) ont un rôle pathogène connu vis-à-vis du tractus génital mais peuvent aussi dériver de la contamination par la flore vaginale (aucune bactériologie vaginale n'a été réalisée en parallèle pour l'exclure) (Fontaine et al., 2009). Les autres pathogènes potentiels (anaérobies, mycoplasmes, moisissures) n'ont pas été investigués (Fontaine et al., 2009; Praderio et al., 2019).

La bactériologie n'est cependant pas un outil diagnostique recommandé car aucune association particulière n'a été observée entre la présence des bactéries et la pathologie utérine. Les chiennes saines étaient en effet aussi porteuse des bactéries retrouvées en cas d'endométrite (notamment les streptocoques beta-hémolytiques, *E.coli*, et les staphylocoques) (voir le tableau 7) (Fontaine et al., 2009; Praderio et al., 2019).

Bacteria	TB	NE	A-END	SA-END	C-END	EH	AM	F
<i>β hemolytic-Streptococcus</i>	13	6	3	—	2	—	2	—
<i>Escherichia coli</i>	11	4	2	1	3	—	1	—
<i>Staphylococcus</i> spp.	7	2	2	1	1	—	1	—
NFGNB	3	1	1	1	—	—	—	—
<i>Proteus</i>	3	1	1	—	1	—	—	—
<i>Corynebacterium</i> spp.	1	1	—	—	—	—	—	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	—	—	—	—	—	—	1

TB: total bitches in which a bacterial genera was isolated; NE: normal; A-END: acute endometritis; SA-END: sub-acute endometritis; C-END: chronic endometritis; EH: endometrial hyperplasia; AM: atrophy of mucosa; F: fibrosis; NFGNB: Non-fermenting Gram-negative bacilli.

**Tableau 7 :** Bactéries isolées des cultures de prélèvements vaginaux chez la chienne saine (NE) ou atteinte d'endométrite (aiguë A-END, sub-aiguë SA-END, chronique C-END), d'hyperplasie (EH), d'atrophie (AH) ou de fibrose (F) de l'endomètre. TB : nombre total de chiennes chez qui un genre bactérien a été isolé (Praderio et al., 2019).

#### → Clinique associée

L'endométrite est une inflammation de la muqueuse utérine qui reste limitée au *stratum spongiosum*. Elle se caractérise histologiquement par une brèche de l'épithélium endométrial, une infiltration de cellules inflammatoires, une congestion vasculaire et un œdème stromal (Fontaine et al., 2009; Praderio et al., 2019). L'endomètre semble être plus sensible aux infections lors d'imprégnation à la progestérone du fait de l'induction des médiateurs de l'inflammation et des protéines immunosuppressives. Chez les bovins, la période post-partum précoce et la phase lutéale du cycle sont par exemple deux périodes de forte sensibilité aux infections utérines (Dhaliwal et al., 2001; Fontaine et al., 2009).

L'endométrite est une découverte fréquente lors de biopsies utérines chez la chienne, soit 54% des chiennes cliniquement saines d'après Praderio et al. (2019). Elle peut être associée à une sub-fertilité, à de l'infertilité, une vaginite, une cervicite ou des écoulements du col utérin. Le diagnostic d'endométrite semble difficile et cette dernière ne semble pas être une indication au traitement antibiotique pendant la gestation, mais plutôt a priori ou posteriori pour réduire les échecs d'implantations ou les complications obstétriques (Fontaine et al., 2009; Praderio et al., 2019).

#### ***d. Métrite aiguë***

##### **→ Etiologie**

Une métrite est une infection aiguë de l'endomètre et du myomètre utérins qui survient généralement 1 à 7 jours après la mise-bas. Elle survient suite à l'ascendance du tractus génital par les bactéries à la faveur de la dilatation du col. La diffusion hématogène est aussi possible, notamment en cas de mammite concomitante (Gonzales, 2018; Wiebe and Howard, 2009).

*Escherichia coli* est le germe le plus fréquemment isolé en cas de métrite, mais d'autres bactéries sont aussi souvent présentes : *Klebsiella* sp, *Pseudomonas* sp, *Pasteurella* sp, *Staphylococcus* sp (dont *S.intermedius*), *Streptococcus* sp (dont les beta-hémolytiques), et *Proteus* sp notamment (Gonzales, 2018; Wiebe and Howard, 2009).

##### **→ Clinique associée**

Le risque de métrite est plus élevé en cas de rétention fœtale ou placentaire (partielle ou totale), lorsque la portée est de grande taille, lorsque le travail de mise-bas est prolongé, lorsque des manipulations obstétriques ont été nécessaires ou en cas d'inertie utérine (Gonzales, 2018; Wiebe and Howard, 2009).

La mère est en général léthargique, présente un syndrome fébrile et des écoulements utérins purulents, malodorants, volumineux et souvent teintés de sang. La palpation abdominale et de l'utérus peut être douloureuse. La production de lait peut diminuer et être associée à une perte de gain de poids de 5 à 10% chez les nouveau-nés (Gonzales, 2018).

Le diagnostic repose sur l'analyse sanguine (leucocytose avec left shift), sur la cytologie des écoulements utérins (présence en grand nombre de neutrophiles dégénérés, de globules rouges, de bactéries et de débris) et sur des examens d'imagerie (radiographie ou échographie : rétention fœtale ou placentaire, présence de fluide utérin, épaisseur des parois et de la lumière utérine, épanchement abdominal associé...). L'involution de l'utérus doit être complète à partir de 15 jours post-partum (diminution progressive de la largeur du corps et des cornes utérines) mais la présence de fluide d'échogénicité mixte est normale avant cette date. Lors de métrite, les structures utérines ne diminuent pas de taille (Gonzales, 2018).

Le traitement repose sur la fluidothérapie, l'antibiothérapie, l'administration de prostaglandines ou d'ocytocine et la réalisation de soins hygiéniques réguliers chez la mère pour prévenir le contact de la portée avec les écoulements (Gonzales, 2018). Néanmoins une intervention chirurgicale (retrait des parties non évacuées ou ovariohystérectomie) peut être nécessaire en cas d'échec du traitement médical ou d'atteinte sévère (Gonzales, 2018; Wiebe and Howard, 2009)

#### ***e. Pyomètre***



## → Etiologie

Le pyomètre est une infection bactérienne suppurative aiguë ou chronique de l'utérus qui se développe suite à l'ascendance de bactéries opportunistes ou à la contamination hématogène (dans une moindre mesure). Il survient chez la femelle entière adulte pendant la phase lutéale (soit le dioestrus ou la gestation, l'environnement utérin y étant favorable dans les 2 cas) ou lors d'exposition répétée à des progestagènes ou des œstrogènes (notamment en présence de kystes folliculaires par exemple). La progestérone stimule en effet la croissance, la prolifération et la sécrétion des glandes endométriales. Elle stimule aussi la fermeture du col et diminue les contractions du myomètre et la réponse locale leucocytaire (soit la résistance utérine aux infections bactériennes). La présence d'un nombre important de récepteurs hormonaux sensibilisés peut majorer le risque infectieux, en particulier lors d'imprégnation successive à l'œstrogène puis à la progestérone (Fieni et al., 2014; Hagman, 2018; Risso et al., 2014; Sperling et al., 2018; Wiebe and Howard, 2009).

Plus d'une espèce bactérienne peut être impliquée lors de pyomètre, mais *Escherichia coli* est très souvent isolée (65 à 90% des cas chez la chienne et 71% chez la chatte d'après Hagman (2018), voir le tableau 8). Cependant la culture bactérienne peut aussi parfois revenir négative (10 à 26% des cas chez la chienne et 20% des cas chez la chatte d'après Hagman (2018), voir le tableau 8) (Hagman, 2018; Wiebe and Howard, 2009; Yoon et al., 2017). Yoon et al. (2017) ont ainsi mis en évidence deux cas de pyomètre stérile malgré la présence de matériel purulent dans la lumière utérine. Aucune croissance bactérienne n'a en effet été relevée sur les échantillons utérins prélevés sur les deux chiennes concernées (et ce malgré la réalisation de cultures séparées aérobie et anaérobie). L'élimination de la bactérie par les défenses de l'hôte, par l'utilisation pré-opératoire d'antibiotiques choisis de façon empirique ou un défaut de prélèvement des échantillons pourraient cependant être à l'origine de ces résultats (Yoon et al., 2017).

Organism	Proportion in Bitches (%)	Proportion in Queens (%)
<i>Escherichia coli</i>	65-90	71
<i>Staphylococcus</i> spp	2-15	8
<i>Streptococcus</i> spp	4-23	19
<i>Pseudomonas</i> spp	1-8	—
<i>Proteus</i> spp	1-4	—
<i>Enterobacter</i> spp	1-3	—
<i>Nocardia</i> spp	1	0
<i>Pasteurella</i> spp	1-2	<1
<i>Klebsiella</i> spp	2-14	<1
Mixed culture	4-16	—
No growth	10-26	20
<i>Mycoplasma</i> spp, <i>Enterococcus</i> spp, <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Corynebacterium</i> spp, <i>Citrobacter</i> spp, <i>Moraxella</i> spp, <i>Edwardsiella</i> spp, and others	<1	<1

**Tableau 8 :** Principales espèces bactériennes décrites dans la littérature en médecine vétérinaire lors de culture bactérienne chez la chienne et la chatte atteintes d'un pyomètre (Hagman, 2018).

## → Clinique associée

L'infection est associée à une accumulation d'exsudats inflammatoires dans la lumière utérine. Elle s'accompagne de signes cliniques locaux et systémiques divers : abattement, hyperthermie, tachycardie, tachypnée, anorexie, écoulements vaginaux purulents,

vomissements, polyurie-polydipsie, distension abdominale. La clinique peut être sévère et le pyomètre est donc une urgence chez la chienne et la chatte. La rupture utérine peut survenir (avec péritonite secondaire). L'infection peut mener à un choc septique et donc entraîner une défaillance multi-organique, voire d'une coagulation intravasculaire disséminée. Elles sont secondaires à l'endotoxémie et/ou la bactériémie (Fieni et al., 2014; Hagman, 2018; Risso et al., 2014; Sperling et al., 2018; Wiebe and Howard, 2009).

Le diagnostic est souvent facile et repose sur les commémoratifs, l'anamnèse, l'examen clinique, les analyses sanguines et les examens d'imagerie. Cependant il peut être plus compliqué en présence de signes cliniques frustrés et/ou en l'absence de sécrétions vaginales (col fermé, toilettage chez la chatte) (Hagman, 2018)..

Il ne faut pas confondre le pyomètre avec une hyperplasie endométriale kystique : cette dernière augmente certes la sensibilité utérine aux infections mais reste différente du pyomètre. Les 2 pathologies peuvent en effet se développer de façon indépendante. La bactériologie des écoulements vaginaux n'est pas utile au diagnostic car elle est uniquement représentative des bactéries constitutives de la flore vaginale chez la femelle en bonne santé. De même, la cytologie des écoulements ne met pas toujours en évidence de phagocytose bactérienne (Hagman, 2018).

#### → Quelques points d'importance

Le traitement de choix est chirurgical (ovario-hystérectomie) mais la gestion médicale est possible dans certains cas (Hagman, 2018; Wiebe and Howard, 2009). Les candidats au traitement médical doivent être sélectionnés avec précaution pour assurer une récupération et une fertilité ultérieure optimales. Le pronostic est en général bon chez le jeune animal ou chez l'adulte en bonne santé qui présente un pyomètre à col ouvert, sans kystes ovariens (Hagman, 2018). Fieni et al. (2014) considèrent quant à eux que le traitement médical peut être indiqué pour toutes les chiennes reproductrices lorsque l'anesthésie est contre-indiquée ou si le budget financier n'est pas adapté.

Le taux de fertilité avec le traitement médical est en général compris entre 14 à 100% (70% en moyenne) chez la chienne et 60% en moyenne chez la chatte (Hagman, 2018; Sperling et al., 2018; Yoon et al., 2017). L'incidence des récurrences du pyomètre chez l'animal traité médicalement reste malgré tout élevée (70% dans les 2 ans suivants le premier épisode) (Wiebe and Howard, 2009).

Hagan (2018) a référencé dans son article les différents protocoles décrits dans la littérature pour la gestion médicale du pyomètre (utilisation de prostaglandines ou analogues, d'agonistes de la dopamine ou d'aglépristone). Ils s'accompagnent d'une antibiothérapie systémique de large spectre (voire d'une bithérapie en cas de complication septique) (Contri et al., 2015; Fieni et al., 2014; Hagman, 2018; Wiebe and Howard, 2009).

Il est à noter que certains auteurs ont décrit dans la littérature vétérinaire la possibilité chez la chienne de développer un pyomètre en parallèle de la gestation. L'affection a lieu dans une corne utérine le plus souvent différente. Le traitement antibiotique, la césarienne et le suivi régulier ont permis la naissance en bonne santé de tous les chiots dans les quelques cas présentés par ces auteurs (Orozco et al., 2005; Risso et al., 2014; Sperling et al., 2018). La gestation aurait malgré tout un effet protecteur significatif contre le pyomètre chez certaines races (chez le Rottweiler, Labrador Retriever et Colley mais pas chez le Golden retriever) (Hagman et al., 2011).

### ***f. Rupture de la paroi utérine***

La rupture de l'utérus peut survenir suite à la fragilisation ou à la mobilisation inappropriée de la paroi utérine chez la chienne et la chatte. Elle est peu documentée dans la littérature vétérinaire (Chong, 2017; Davies et al., 2016). Plusieurs facteurs de risques ont cependant déjà été décrits. La présence (ultérieure ou concomitante) d'une endométrite, d'un pyomètre, de mortamité fœtale intra-utérine, de torsion ou de prolapsus utérin, de manipulations obstétriques des fœtus et d'administration d'ocytocine lors de dystocie ont par exemples été évoqués dans ce contexte. La rupture concerne le plus souvent une seule corne. Les cornes utérines sont en effet très mobiles par rapport au corps de l'utérus. Les cas rapportés par Davies et al. (2016) sont notamment en faveur de cette hypothèse, bien que cela reste à prouver (Davies et al., 2016).

Chez la chatte, l'origine de la rupture est le plus souvent traumatique (accident de la voie publique notamment). La rupture utérine semble être tolérée sur une durée plus ou moins longue chez la chatte bien que la survie fœtale soit faible (sur la base des quelques cas rapportés dans la littérature) (Davies et al., 2016).

Elle constitue dans tous les cas et quelle que soit l'espèce, une complication sévère de la gestation. Elle est en effet associée à un risque hémorragique et septique important. La mortalité fœtale est fréquente donc l'absence de viabilité fœtale à l'admission en urgence d'un contexte traumatique doit inciter le clinicien à suspecter et à rechercher une rupture utérine (idéalement par échographie), même en l'absence de signes cliniques chez la mère. L'investigation chirurgicale est nécessaire même en l'absence de mortalité fœtale. La mise en place d'une antibiothérapie est recommandée en prévention ou en cas de péritonite septique (Davies et al., 2016).

### ***g. vaginite***

#### **→ Etiologie**

Une vaginite est une inflammation du vagin qui survient avant tout chez la chienne, qu'elle soit reproductrice ou stérilisée, tout âge et race confondus. Elle peut résulter d'une infection (bactérienne, virale...) mais aussi d'une immaturité du tractus reproducteur, d'une irritation chimique (par de l'urine par exemple) ou mécanique (secondairement à la présence d'un corps étranger, d'une néoplasie ou d'une anomalie anatomique) (Johnson, 1991).

Les pathogènes en cause ne sont pas connus précisément mais on suspecte l'implication de la flore vaginale en cas de déséquilibre local ou systémique (Johnson, 1991).

#### **→ Clinique associée**

Deux types de vaginites existent : la vaginite de la jeune chienne (tractus reproducteur immature) et la vaginite de la chienne mature.

L'administration d'antibiotiques systémiques, de soins locaux ou de suppositoires vaginaux n'entraînent pas de différences significatives dans la résolution de la vaginite chez la jeune chienne. Le traitement de la vaginite de la jeune chienne immature n'est donc pas nécessaire si aucune autre anomalie n'a été mise en évidence (Johnson, 1991).

La vaginite de la chienne mature est plus souvent associée à une inflammation septique. Elle est secondaire à une anomalie ou à une pathologie sous-jacente (anomalie anatomique, infection du tractus urinaire, néoplasie, ...). Les antibiotiques (topiques et/ou systémiques)

sont souvent utilisés mais leur implication dans la résolution de la vaginite n'est pas prouvée (Johnson, 1991).

Le lien entre la mise-bas ou la gestation et la présence d'une vaginite n'a pas été évoquée en médecine vétérinaire. En médecine humaine, il a cependant été décrit par certains auteurs, notamment dans le cadre de l'infection génital per-partum à *Chlamydia* (Cluver et al., 2017; Contro, 2018; Klebanoff and Brotman, 2018; Subtil et al., 2018).

i. Classement alternatif : quelques étiologies particulières

a) ***Brucella canis***

→ Présentation étiologique

*Brucella canis* – comme d'autres espèces de *Brucella* - possède un tropisme important pour l'appareil reproducteur et le système lymphatique. Ainsi la colonisation des tissus reproducteurs, mammaires et splénique est fréquemment mise en évidence lors de culture bactérienne (Kauffman and Petersen, 2019).

Une plus grande prévalence de brucellose est rapportée chez les chiens reproducteurs de pure race issus de grands élevages, de part les entrées-sorties permanentes et les contacts rapprochés entre individus. Cependant n'importe quel chien (qu'il soit reproducteur ou non) peut contracter la brucellose s'il a été exposé à des matières contaminées (Buhmann et al., 2019; Kauffman and Petersen, 2019; Pretzer, 2008).

→ Implication clinique pour la mère

*Brucella* pénètre dans l'organisme à partir de l'épithélium des muqueuses génitales (transmission vénérienne majoritaire), oculaires, orales ou nasales. La contamination iatrogène est également possible (équipement d'insémination artificielle, vaginoscope, seringues utilisées) (Graham and Taylor, 2012; Pretzer, 2008; Wiebe and Howard, 2009).

La bactériémie est en général de courte durée de part la localisation intracellulaire de *Brucella*. Certains auteurs décrivent cependant une bactériémie plus longue : elle pourrait ainsi être épisodique pendant 2 ans pour Pretzer (2008) ou persister de 6 à 64 mois selon Graham et Taylor (2012).

La chienne exposée précocement à *Brucella canis* peut présenter une résorption ou une mortalité embryonnaire précoce jusqu'à 20 jours après la conception. Une exposition moins précoce entraîne un avortement spontané tardif, en général entre le 30ème et le 59ème jour de gestation (le pic d'incidence ayant lieu entre le 45ème et le 55ème jour). Certains chiots peuvent cependant naître vivants. S'ils survivent, ils hébergent la bactérie au long terme et la répandent dans l'environnement. Ils ne développeront des signes cliniques qu'après la puberté et impliquent donc un risque de transmission majeur (Graham and Taylor, 2012; Kauffman and Petersen, 2019; Pretzer, 2008).

Chez la mère, les sécrétions vaginales, lactées, séminales et urinaires contiendraient la bactérie de 6 semaines jusqu'à 3 mois (pour les urines surtout) après l'infection initiale. Les sécrétions vaginales sont souvent le reflet d'une endométrite ou d'une placentite (Graham and Taylor, 2012; Pretzer, 2008).

Le diagnostic de la brucellose est difficile. Plusieurs techniques sont disponibles (hémoculture, culture, sérologie, test d'immunodiffusion, PCR). L'hémoculture (culture de 3 prélèvements sanguins réalisés à 24h d'intervalle) est considérée comme la meilleure méthode

de diagnostic précoce de la brucellose chez le chien qui n'a pas encore reçu d'antibiothérapie (50% des chiens ayant la bactérie circulant dans le sang pendant au moins 1 an après l'infection) (Graham and Taylor, 2012; Kauffman and Petersen, 2019; Pretzer, 2008).

La gestion médicale de la brucellose est controversée : l'antibiothérapie permet de prévenir le portage chronique et la bactériémie mais elle n'est pas recommandée. En effet, *Brucella* se cache du système immunitaire dans les cellules de l'hôte pendant de longues périodes (possiblement pendant toute la vie du chien), rendant la bactériémie épisodique et l'efficacité du traitement problématique (concentrations intracellulaires insuffisantes notamment). Ainsi, aucun traitement antibiotique (seul ou en association) ne permet l'élimination complète de *B.canis* et les récives sont fréquentes, sans évoquer le risque d'antibiorésistance bactérienne (Buhmann et al., 2019; Graham and Taylor, 2012; Kauffman and Petersen, 2019; Pretzer, 2008; Wiebe and Howard, 2009). Si un traitement antibiotique doit être envisagé malgré tout, il devra être de longue durée (plusieurs mois) et être réalisé à la lumière des risques toxiques encourus par la chienne et le fœtus pendant la gestation.

L'infection bactérienne est rarement rapportée chez le chat comme cause d'avortement. La littérature comprends par ailleurs très peu d'informations sur la brucellose chez ce dernier (Graham and Taylor, 2012; Pretzer, 2008). Wareth et al. (2017) ont rapporté pour la première fois un cas d'identification de *B.abortus* chez une chatte vivant dans un milieu infecté (élevage de bovins laitiers).

#### **b) *Escherichia coli***

##### **→ Présentation étiologique**

Différentes souches d'*E.coli* peuvent entraîner des infections opportunistes du tractus urogénital (infection du tractus urinaire, vaginite, métrite, mammite et pyomètre) chez la chienne et la chatte. *E.coli* porte en effet un grand nombre de gènes de virulence (Graham and Taylor, 2012; Pretzer, 2008).

##### **→ Implication clinique pour la mère**

*E.coli* produit une endotoxine abortive qui peut entraîner l'avortement de la chienne. Cette dernière est peu fréquemment mise en cause cependant. Le syndrome inflammatoire systémique engendré par la libération d'exotoxines peut aussi être en cause (Graham and Taylor, 2012; Linde, 1983; Pretzer, 2008). Linde (1983) avait par exemple rapporté un cas d'avortement à *E.coli* chez une Airedale terrier gestante de 41 jours : cette dernière présentait un écoulement vaginal hémorragique. *E.coli* avait été isolée de l'écouvillon vaginal et du contenu utérin lors de la réalisation d'une césarienne 20 jours plus tard, malgré l'initiation d'une antibiothérapie entre temps.

*E.coli* fait partie de la flore commensale de la chienne et de la chatte et devrait donc être rarement responsable de pertes pendant la gestation. De mauvaises conditions hygiéniques ou préexistantes sont généralement identifiées lorsque c'est le cas (Pretzer, 2008). La PCR peut être utilisée pour évaluer la présence et le type de gènes de virulence des *E.coli* isolées (Graham and Taylor, 2012).

#### **c) *Campylobacter* sp**

##### **→ Présentation étiologique**

D'après Graham et Taylor (2012), jusqu'à 14 espèces de *Campylobacter* spp (dont *C.jejuni*, *C.coli*, *C.upsaliensis* principalement) sont fréquemment isolées des fèces du chien et du chat.

→ Implication clinique pour la mère

*Campylobacter* sp peuvent entraîner une infection du tractus reproducteur puis un avortement ou la naissance d'un individu mort-nés ou affaiblis. L'infection surviendrait de façon ascendante ou hématogène d'après Graham et Taylor (2012). Sahin et al. (2014) précisent néanmoins que la bactérie ne fait pas partie de la flore vaginale commensale : selon eux, la contamination serait plutôt de type fécal-ORALE avec une translocation digestive, comme chez les ruminants.

La bactérie est rarement identifiée comme cause de l'avortement chez la chienne et la chatte. Seuls quelques rapports de cas évoquent l'infection à *Campylobacter* sp et ses conséquences pendant la gestation chez la chienne. Bulgin et al. (1984) décrivaient par exemple deux cas d'avortement avec mise en évidence en culture pure de la bactérie dans le foie, l'estomac, les tissus pulmonaires ou hépatiques. Odendaal et al. (1994) évoquaient quand à eux la présence d'écoulements vaginaux dont la culture était pure pour *C.jejuni* sur 3 cas d'avortement de fin de gestation. Sahin et al. (2014) ont plus récemment rapporté deux cas d'avortement ou de mortalité néonatale précoce avec infection des tissus foeto-placentaires par *Campylobacter jejuni*.

Aucun rapport d'avortement causé par *C.jejuni* chez la chatte n'est disponible dans la littérature (Pretzer, 2008; Sahin et al., 2014).

**d) *Salmonella* spp**

→ Présentation étiologique

La salmonellose est une cause peu commune de pathologie du tractus reproducteur chez le chien et le chat. Elle peut cependant survenir suite à une atteinte entérique ou systémique. L'infection à *Salmonella* sp chez la mère a été reliée à l'ingestion de rations crues et à la circulation des bactéries par le biais de porteurs sains (Caldow and Graham, 1998; Graham and Taylor, 2012; Morley et al., 2006; Pretzer, 2008). Morley et al. (2006) l'ont étudié dans un élevage de Greyhound, et Caldow et Graham (1998) chez une meute de chiens de chasse.

→ Implication clinique pour la mère

L'hyperthermie ou l'infection directe des fœtus peut entraîner l'avortement, la naissance d'individus mort-nés ou affaiblis.

Le diagnostic définitif (infection ou portage chronique) repose sur la culture sur les tissus prélevés (fœtus avortés, mort-nés et/ou membranes fœtales) ou la réalisation d'une PCR sur les selles (Graham and Taylor, 2012; Pretzer, 2008).

En médecine humaine, l'antibiothérapie intraveineuse a permis la guérison complète de la patiente, malgré une mortalité foetale causée par l'infection à *Salmonella enteridis* (Delcourt et al., 2019).

**e) *Streptococcus* sp**

→ Présentation étiologique

De nombreuses espèces de streptocoques font partie intégrante de la flore cutanéomuqueuse, de l'appareil respiratoire et du tractus urogénital du chien et du chat (Graham and Taylor,

2012; Pretzer, 2008). Elles deviennent donc des pathogènes opportunistes en présence de facteurs favorisants non ou mal gérés (Graham and Taylor, 2012; Lamm et al., 2010).

→ Implication clinique pour la mère

La prolifération opportuniste des streptocoques peut occasionner un avortement et une septicémie (Graham and Taylor, 2012; Lamm et al., 2010). L'infection aux streptocoques doit être considérée dans les premières grandes hypothèses lors d'avortement ou de mortalité néonatale chez le chien. L'histopathologie et la culture aérobie permettent de la confirmer (Lamm et al., 2010).

L'impact des streptocoques beta-hémolytiques a déjà été évoqué précédemment (avortements, infertilité, métrite, pyomètre, placentite, mortalité néonatale voire mammite et vaginite de façon plus sporadique). Selon Pretzer (2008), la responsabilité de *Streptococcus canis* a été évoquée lors d'infections de l'appareil reproducteur et d'avortement chez la chienne, lors de choc toxique et de septicémie néonatale de la portée chez la jeune chatte (Graham and Taylor, 2012; Pretzer, 2008).

**f) *Staphylococcus* sp**

→ Présentation étiologique

Les *Staphylococcus* sp font également partie de la flore cutanéomuqueuse du chien et du chat. *S.pseudointermedius* est l'espèce majoritaire du chien (présente occasionnellement chez le chat également) et *S.felis* du chat.

→ Implication clinique pour la mère

En présence de facteurs prédisposants, l'infection opportuniste du tractus reproducteur par les staphylocoques peut survenir : chez la chienne, elle se traduit le plus souvent par une mammite et plus sporadiquement par une septicémie néonatale, une vaginite ou un pyomètre. Chez la chatte, l'impact de *S.felis* sur le tractus reproducteur n'a pas été encore décrit bien que son rôle en tant que pathogène du tractus urinaire ait été relevé (Graham and Taylor, 2012).

**g) *Leptospirose***

→ Présentation étiologique

La leptospirose concerne les chiens - rarement les chats - partout dans le monde. Les serovars Canicola, Icterohaemorrhagiae, Grippotyphosa et Bratislava de *Leptospira interrogans* sont les plus courants en Europe (Graham and Taylor, 2012; Schuller et al., 2015).

La transmission a lieu par ingestion ou contact (direct ou non) avec les leptospires (en général dans l'urine infectée) sur des plaies d'abrasion cutanées ou des muqueuses. La diffusion transplacentaire et la transmission vénérienne sont également possibles (Graham and Taylor, 2012; Pretzer, 2008).

→ Implication clinique pour la mère

La bactériémie est rapide et provoque une atteinte hépatique, rénale et d'autres organes. Le tissu rénal est souvent ciblé en priorité par les leptospires. Cependant l'utérus peut aussi être concerné. Une hyperthermie et un ictère peuvent accompagner ou précéder les troubles reproducteurs. L'infertilité, l'avortement et la mise-bas d'individus mort-nés ou affaiblis peuvent survenir dans ce contexte (Langston and Heuter, 2003; Schuller et al., 2015).

L'atteinte du tractus génital est surtout rapportée chez la jument, les ruminants et les porcs. Elle reste très peu commune chez la chienne et la chatte (Rossetti et al., 2005).

La bactériémie (pour *Grippytyphosa* et *Canicola*) et le portage chronique (pour *Canicola* et *Bratislava*) ont déjà été rapportés chez le chien d'élevage. De l'infertilité et des avortements ont par exemple été associés à la présence du sérovar *Bratislava* dans l'élevage (Graham and Taylor, 2012; Pretzer, 2008; Schuller et al., 2015; Stefanetti et al., 2018).

Rossetti et al. (2005) ont mis en évidence un nouveau sérovar de leptospirose chez une chienne croisée de 5 ans qui n'a présenté aucun signe clinique hormis l'avortement de 6 fœtus au cours du dernier tiers de sa gestation (présence du sérovar détectée au sein du tissu hépatique et rénal d'un des fœtus avortés). L'isolement des leptospires des tissus post-mortem reste difficile à cause de leur grande sensibilité aux procédés biochimiques de dégradation tissulaire, ainsi les résultats auraient pu être faux négatifs chez les 5 autres fœtus.

Reilly et al. (1994) est a priori le seul de la littérature vétérinaire décrivant la mise-bas de foetus mort-nés chez la chatte (article indisponible).

Stefanetti et al. (2018) ont réalisé une analyse rétrospective des échantillons prélevés chez le chien et le chat (94 chiens et 9 chats pour un total de 151 échantillons entre 2008 et 2015) en cas d'avortement (4,8%), de mort-nés (2,9%) ou de mortalité néonatale (23,3%). Tous les échantillons étaient négatifs pour *Leptospira*, menant les auteurs à la conclusion que la leptospirose est un agent très peu fréquent d'avortement chez ces espèces. Il ne doit pour autant être exclu du diagnostic différentiel.

#### ***h) Mycoplasmes***

##### **→ Présentation étiologique**

La famille des *Mycoplasmataceae* regroupe 3 genres d'importance vétérinaire (*Mycoplasma* spp, *Ureaplasma* spp et *Acholeplasma* spp) auxquels le terme général « Mycoplasmes » réfère. Leur implication pathologique est avant tout opportuniste avec une possible transmission transplacentaire.

##### **→ Implication clinique pour la mère**

Les mycoplasmes peuvent entraîner une mortalité embryonnaire précoce, une résorption fœtale, de l'avortement, la naissance de mort-nés et une mortalité ou une faiblesse néonatale, même s'ils sont souvent associés à des pathologies articulaires et respiratoires (Graham and Taylor, 2012; Pretzer, 2008).

Les pathologies reproductrices ont été notées lors d'infection expérimentale chez le chien (endométrite après inoculation intra-utérine) et le chat (avortement, mortalité néonatale) mais très peu en cas d'infection naturelle (Graham and Taylor, 2012; Pretzer, 2008).

La transmission verticale de *Mycoplasma haemocanis* chez une chienne beagle (PCR positives sur le sang pre-partum, sur les tissus utérins et ovariens 2 mois post-partum) à au moins un de ses chiots a été décrite par Lashnits et al (2019).

#### ***i) Chlamydophila sp***

*Chlamydophila* peut infecter plusieurs tissus (tissus oculaire, génital ou respiratoire principalement) (Graham and Taylor, 2012; Pretzer, 2008; Rodolakis and Laroucau, 2015).

Une atteinte de l'appareil reproducteur a été supposée à cause de l'infertilité communément rencontrée dans les chatteries où l'incidence de *Chlamydophila psittaci* est élevée. Un portage oculaire, vaginal et rectal a aussi été relevé. Cependant il n'y a pas eu de rapport



histopathologique confirmant l'implication de *Chlamydophila* sp lors de pathologie de l'appareil reproducteur ou d'avortement. La transmission vénérienne n'a pas été prouvée (Gruffydd-Jones et al., 2009; TerWee et al., 1998).

Dans l'étude de TerWee et al. (1998) aucun des 5 chatons expérimentalement infectés par *Chlamydophila psittaci* à l'âge de 13 semaines n'a hébergé la bactérie au sein de son tractus reproducteur. Elle a par contre été isolée chez 70% (7 individus) des chats âgés de 4 à 6 mois expérimentalement infectés (instillation oculaire 4 semaines auparavant). L'impact clinique de *Chlamydophila* n'a donc pas encore été décrit lors d'infection naturelle. L'infection pourrait survenir en fin de gestation et entraîner la contamination des chatons lors de la mise-bas (TerWee et al., 1998).

#### **j) *Coxiella burnetii***

##### **→ Présentation étiologique**

*Coxiella burnetii* est la bactérie qui est à l'origine de la fièvre Q. C'est une zoonose qui induit l'avortement chez beaucoup d'espèces animales. Elle peut infecter le chien et le chat à la suite d'une morsure de tique ou d'un contact rapproché, de l'inhalation ou de l'ingestion de tissus infectés (aérosols, placenta ou lait) (Fujishiro et al., 2016; Graham and Taylor, 2012; Shapiro et al., 2016).

##### **→ Implication clinique pour la mère**

L'infection est souvent subclinique chez les animaux domestiques mais entraîne ensuite à l'avortement ou la naissance d'individus mort-nés. L'utérus et les glandes mammaires sont en effet des sites d'infection chronique et une recrudescence de la dissémination y a lieu autour de la mise-bas (Fujishiro et al., 2016; Graham and Taylor, 2012; Shapiro et al., 2016).

Stefanetti et al. (2018) ont réalisé une analyse rétrospective des échantillons prélevés chez le chien et le chat (94 chiens et 9 chats pour un total de 151 échantillons) entre 2008 et 2015 en cas d'avortement (4,8%), de mort-nés (2,9%) ou de mortalité néonatale (23,3%). Tous les échantillons étaient négatifs pour *Coxiella*, menant les auteurs à la conclusion qu'elle est un agent très peu fréquent d'avortement chez le chien et le chat (malgré le faible nombre d'individus testés). Elle ne doit pas pour autant être exclue du diagnostic différentiel.

Si l'avortement à *Coxiella burnetii* a déjà été documenté chez le chat, la bactérie a aussi été isolée d'échantillons vaginaux et utérins de chats en bonne santé après la mise-bas (Fujishiro et al., 2016; Graham and Taylor, 2012). Fujishiro et al. (2016) ont trouvé l'ADN de *C.burnetii* chez 3 des 37 chats étudiés mais leurs résultats n'étaient pas reproductibles (seuil de détection possiblement non atteint, stockage de trop longue durée ou faux positif). Seulement un des 3 individus concernés présentait une analyse histopathologique en faveur d'une inflammation utérine. 2 de ces individus présentaient néanmoins des antécédents d'avortement, de naissance de chatons mort-nés ou de mortalité néonatale précoce. Ainsi, l'implication de *C.burnetii* dans les anomalies reproductrices chez le chat nécessite des recherches supplémentaires.

Le lien de cause à effet reste donc difficile à prouver chez le chien et le chat, et l'implication de *C.burnetii* est possiblement sous-diagnostiquée (Fujishiro et al., 2016; Graham and Taylor, 2012; Stefanetti et al., 2018).

#### **k) *Listeria monocytogenes***

##### **→ Présentation étiologique**

*Listeria monocytogenes* est une rare pathogène du tractus reproducteur du chien et du chat. L'infection survient principalement dans un contexte d'ingestion d'aliments contaminés : jusqu'à 20% des cas de listérioses humaines sont par exemple associé à un historique d'ingestion de viande à risque (Graham and Taylor, 2012; Segado-Arenas et al., 2018).

#### → Implication clinique pour la mère

Chez les ruminants, les porcs, les chevaux, le chien et le chat, *Listeria* sp atteint le fœtus en cours de développement par voie hématogène placentaire ou ascendance vaginale et provoque l'avortement. Il a lieu au cours du dernier tiers de la gestation le plus souvent, mais il peut survenir à n'importe quel stade chez la femme. La naissance d'individus mort-nés est moins fréquente mais possible. Une encéphalite et une septicémie peuvent aussi survenir (Luque-Sastre et al., 2018).

Une seule étude a rapporté un avortement à *Listeria monocytogenes* chez une chienne reproductrice beagle de 3 ans (Sturgess, 1989) (article indisponible). La chienne aurait présenté une léthargie et une dépression ainsi que des écoulements vaginaux riches en *L.monocytogenes* au cours de la 7ème semaine de gestation (Graham and Taylor, 2012; Pretzer, 2008). L'infection pourrait persister dans la glande mammaire et entraîner la mort des nouveau-nés allaités (Graham and Taylor, 2012).

Segado-Arenas et al. (2018) ont rapporté la naissance d'un fœtus mort-né suite à l'induction d'une chorioamnionite par *Listeria monocytogenes* chez une femme enceinte au cours du dernier tiers de gestation. La bactérie a été isolée du fluide amniotique et du fluide pleural du fœtus (Graham and Taylor, 2012; Segado-Arenas et al., 2018).

## 1.2. Modifications pharmacocinétiques

Avant toute prescription, les caractéristiques propres à la molécule thérapeutique (ou xénobiotique, ici l'antibiotique) et à l'organisme traité (la femelle gravide ou le jeune animal) doivent être étudiées. En effet, pour être adéquate une posologie – c'est-à-dire la dose, la fréquence, la durée et la voie d'administration - doit toujours être déterminée sur la base de la pharmacodynamique et de la pharmacocinétique de l'individu pour l'antibiotique choisi.

La pharmacodynamique décrit l'effet du xénobiotique sur la bactérie au cours du temps au site de l'infection (Giguère, 2013). Pour l'antibiotique, il s'agit du mécanisme d'action bactéricide ou bactériostatique de la molécule sur la bactérie ciblée. La pharmacodynamique est donc indépendante du stade physiologique de l'individu. Elle implique cependant qu'il est primordial d'avoir identifié la bactérie pathogène avant de choisir l'antibiotique. La réalisation d'un antibiogramme présente dans ce contexte un intérêt majeur car il permet d'évaluer la sensibilité de la bactérie à l'antibiotique choisi.

La pharmacocinétique décrit le devenir du xénobiotique après son introduction dans l'organisme (son absorption, sa distribution, sa métabolisation puis son élimination) (Giguère, 2013). Ce devenir dépend des caractéristiques pharmacologiques de l'antibiotique choisi, notamment la solubilité, le degré d'ionisation dans le sang, et l'affinité pour les protéines plasmatiques. Il dépend aussi du compartiment considéré au sein de l'individu. Certains organes présentent en effet des caractéristiques très spécifiques qui vont influencer ce devenir, comme le compartiment placentaire ou fœtal pendant la gestation par exemple.

**Absorption** – Elle peut être définie comme le passage de l'antibiotique dans la circulation sanguine générale depuis son site d'administration. Elle dépend donc de la voie

d'administration considérée. L'absorption est caractérisée par la biodisponibilité : c'est-à-dire la fraction de la dose administrée qui atteint réellement la circulation sanguine. Deux autres paramètres pharmacocinétiques importants doivent aussi être pris en compte : la vitesse d'absorption - qui affecte le début d'action de l'antibiotique - et la quantité absorbée - qui impacte la dose efficace nécessaire du traitement (Lu and Rosenbaum, 2014).

**Distribution** - Une fois absorbé dans le sang, l'antibiotique est distribué au reste de la circulation puis aux différentes régions de l'organisme, selon ses propriétés physicochimiques et son affinité pour les protéines plasmatiques et tissulaires. Il définit alors un volume de distribution dit apparent. Ce volume de distribution peut aussi être défini par le ratio des quantités/concentrations plasmatiques de l'antibiotique. C'est un paramètre clinique majeur car il détermine la dose initiale nécessaire et impacte le  $t_{1/2}$  de l'antibiotique. En effet, un grand volume de distribution signifie que la concentration plasmatique est assez faible par rapport à la quantité d'antibiotique présente dans l'organisme. Cela suggère une distribution extensive aux tissus corporels. A l'inverse, un petit volume de distribution signifie que la concentration plasmatique est assez élevée par rapport à la quantité d'antibiotique présente dans l'organisme. Cela suggère une distribution peu extensive ou une forte liaison aux protéines plasmatiques (Lu and Rosenbaum, 2014). Autrement dit, tout changement de volume de distribution impacte le profil des concentrations plasmatiques - c'est-à-dire le pic et le plateau des concentrations plasmatiques – et par conséquent la dose et la fréquence d'administration requises de l'antibiotique (Tasnif et al., 2016).

**Métabolisation** – Aussi appelée biotransformation des xénobiotiques, elle est réalisée par plusieurs systèmes enzymatiques et peut être séparée en deux phases. La première phase (phase I) diminue la liposolubilité et facilite l'excrétion rénale du xénobiotique. La deuxième phase (phase II) conjugue un groupe fonctionnel au métabolite du xénobiotique obtenu à l'issue de la phase I avec des substrats endogènes hydrophiles. On parle de glucurono-conjugaison, de sulfatation ou d'acétylation. Plus récemment, une troisième phase (phase III) a été suggérée : elle fait référence à l'activité de certains transporteurs actifs au sein des organes de l'organisme. Pour le foie par exemple, elle concerne l'influx des xénobiotiques vers les hépatocytes puis leur efflux vers la bile. Le rein, l'intestin, les poumons et la peau sont aussi capables de biotransformation des xénobiotiques, mais le foie est l'organe dont l'implication est majoritaire (Lu and Rosenbaum, 2014).

**Elimination** – L'élimination du xénobiotique et/ou de ses métabolites de l'organisme est le plus souvent assurée par les reins : on parle de clairance rénale (Batchelor et al., 2014; Jones, 1987; Papich and Davis, 1986). Elle peut parfois aussi être assurée par le foie (clairance hépatique). La clairance rénale est particulièrement importante pour les molécules polaires qui ne subissent pas de métabolisation et qui dépendent de l'excrétion rénale. Leur élimination a en général lieu sous forme active (Papich and Davis, 1986). La clairance rénale dépend de 3 mécanismes : la filtration glomérulaire, la sécrétion et la réabsorption tubulaire (Lu and Rosenbaum, 2014; Papich and Davis, 1986). L'antibiotique libre est filtré par le glomérule dans le tubule rénal. Le système des transporteurs tubulaires (OAT ou OCT) peut augmenter son excrétion par sécrétion active directe dans le tubule à partir du plasma.

Ainsi, la pharmacocinétique est à l'inverse fortement influencée par de nombreux facteurs individuels, comme le stade physiologique. L'étude pharmacocinétique de l'antibiotique chez l'individu est de ce fait un pré-requis essentiel. Elle permet de déterminer si la concentration thérapeutique adéquate (CMI ou CMB) est atteinte au site ciblé, pour l'espèce, pour la race,

pour l'individu, pour une pathologie donnée et un stade physiologique donné (ici la gestation, le développement ou la croissance)(Giguère, 2013). Elle permet donc implicitement de définir la posologie optimale adaptée au patient et de lui éviter un risque toxique.

La connaissance de la physiologie de l'individu et de son influence sur les paramètres pharmacocinétiques de l'antibiotique est donc primordiale. La gestation, le développement et la croissance de l'organisme sont par exemple des stades physiologiques très particuliers. Et même s'ils diffèrent énormément, certains d'entre eux sont malgré tout interconnectés. L'administration d'un xénobiotique pendant la gestation peut ainsi impacter le fœtus en cas de passage placentaire. Le nouveau-né peut être exposé aux molécules thérapeutiques présentes dans le lait après avoir été prescrites à la mère.

C'est pourquoi la période prénatale (partie 1, concernant la femelle gestante et le fœtus) et la période post-natale (partie 2, concernant le nouveau-né et l'allaitement par la mère) sont présentées successivement et séparément dans le cadre de ce travail de thèse.

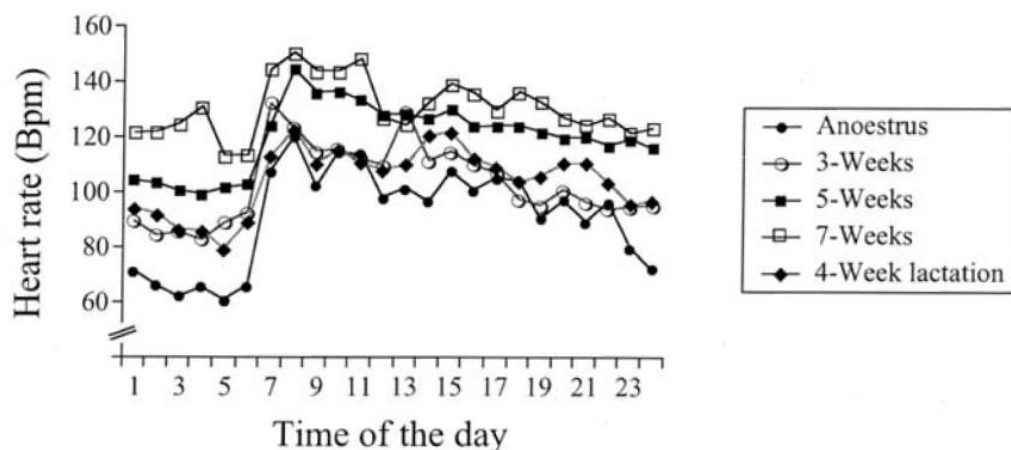
### *1.2.1. Absorption*

#### **a) Voie intraveineuse**

L'administration intraveineuse et l'absorption qui en résulte ne sont pas impactées pendant la gestation. L'antibiotique est en effet directement administré dans le compartiment intravasculaire : sa biodisponibilité est donc totale. La voie intraveineuse permet d'obtenir un gradient de concentrations plasmatiques libres élevées entre la circulation maternelle et fœtale.

#### **b) Voie intramusculaire**

Au cours de la gestation, une adaptation cardiovasculaire extensive maternelle se met en effet en place pour soutenir le développement fœtal. L'augmentation du volume circulant total (volémie et fluides extracellulaires par expansion) et du débit cardiaque ont ainsi été notées pendant la gestation chez la femelle (Feghali and Mattison, 2011; Martinez and Modric, 2010; Pariente et al., 2016; Rebuelto and Loza, 2010; Tasnif et al., 2016). Chez la femme par exemple, le débit cardiaque augmente de près de 50% en fin de gestation. Il s'accompagne d'une élévation du débit sanguin dans l'utérus, les reins, les extrémités corporelles, les seins et la peau. Le débit cardiaque dépend également de la position : il est par exemple réduit en décubitus dorsal car la veine cave inférieure et l'aorte abdominale se retrouvent comprimées (Martinez and Modric, 2010; Tasnif et al., 2016). Olsson et al. (2003) ont également décrit l'augmentation de la fréquence cardiaque chez la chienne pendant la gestation et la lactation. Dans leur étude, la fréquence cardiaque de la mère est déjà significativement plus élevée à 3 semaines de gestation par rapport aux valeurs pendant l'anoestrus. Cette augmentation s'accroît encore de la 5<sup>ème</sup> à la 7<sup>ème</sup> semaine de gestation, avant de redescendre à partir de la 4<sup>ème</sup> semaine de lactation, jusqu'aux valeurs observées à 3 semaines de gestation (voir graphique 1). Cette augmentation traduit une adaptation physiologique considérable de la part du système cardiovasculaire maternel pendant la gestation.



**Graphique 1 :** Modifications diurnes de la fréquence cardiaque moyenne chez 5 chiennes Beagle au cours de l'anoestrus, la gestation et la lactation. La fréquence cardiaque a été suivie par une surveillance ECG sur 24h (Holter). Bpm = battements par minutes (Olsson et al., 2003).

Le volume plasmatique augmente d'environ 50% par rapport au volume érythrocytaire pendant la gestation. Il entraîne de ce fait une anémie relative et l'hémodilution des autres composants sanguins (Martinez and Modric, 2010; Tasnif et al., 2016).

Par conséquent, l'absorption intramusculaire pourrait être plus élevée pendant la gestation du fait de cette augmentation du débit sanguin et de la volémie. Mais cela reste à prouver.

### c) Voie orale

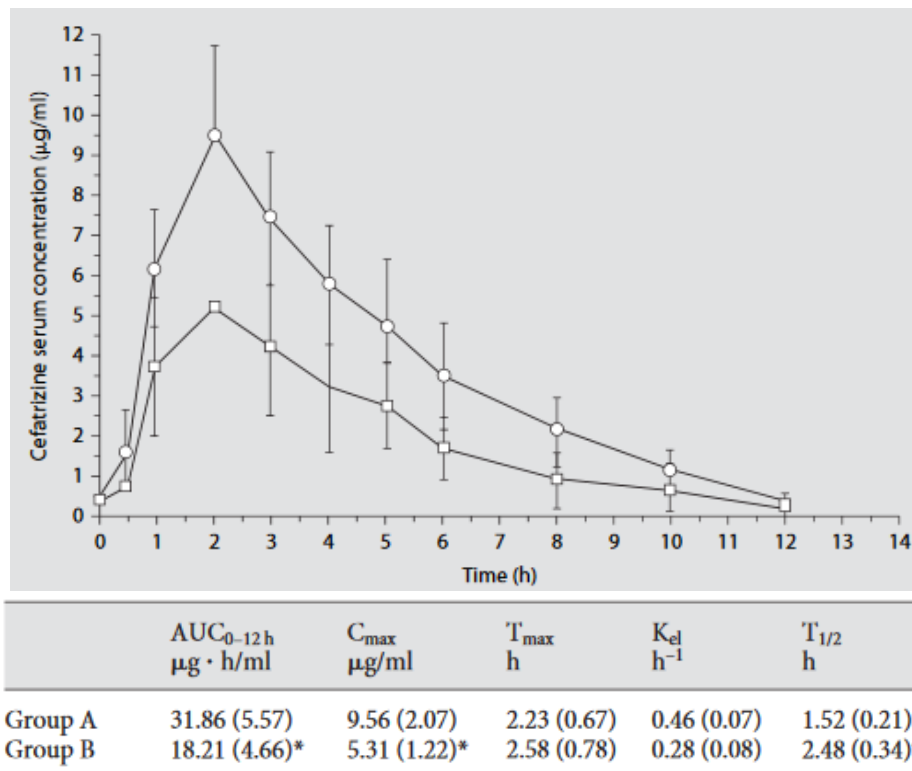
Pendant la gestation, la concentration élevée de progestérone induirait une augmentation du pH gastrique, une réduction de la motilité gastro-intestinale (motilité intestinale réduite, retard de la vidange de l'estomac et du colon) et participerait à l'augmentation du débit sanguin intestinal (Martinez and Modric, 2010; Papich and Davis, 1986; Rebuelto and Loza, 2010).

Or l'augmentation du temps de la vidange gastrique - et plus généralement de la durée du transit gastro-intestinal - peut altérer l'absorption des antibiotiques administrés par voie orale chez la mère (Pariente et al., 2016; Tasnif et al., 2016; Verstegen and Ito, 2019). Un retard d'absorption (allongement de Tmax) pourrait donc être constaté parfois.

Cependant, l'augmentation de la durée de séjour intra-luminal pourrait bénéficier à l'absorption des molécules peu solubles (Papich and Davis, 1986). De même, l'augmentation du pH gastrique peut diminuer l'absorption dans l'estomac des acides faibles mais augmenter celles des bases faibles (Batchelor et al., 2014; Lu and Rosenbaum, 2014; Papich and Davis, 1986).

Les informations concernant l'impact de la gestation sur la biodisponibilité des antibiotiques permise par la voie orale restent cependant limitées en général, quelle que soit l'espèce.

Chez la femme enceinte, aucune altération n'aurait été mise en évidence lors de l'administration d'ampicilline par voie orale (Tasnif et al., 2016). Mais l'administration de céfatrizine (C2G) par voie orale s'accompagne d'une diminution de sa biodisponibilité, de sa Cmax et de sa clairance. En effet, la biodisponibilité a été évaluée à 43% pendant la gestation contre 75% en dehors de la gestation. Une diminution de 45% de la Cmax a été notée pendant la gestation par rapport à l'individu hors gestation. La comparaison du t1/2vie a mis en évidence la nécessité d'une heure supplémentaire pour la femme enceinte (voir le graphique 2) (Papantoniou et al., 2007).



**Graphique 2 :** Profil des concentrations sériques moyennes de céftrizine ( $\pm$  SD,  $\mu g/mL$ ) et paramètres pharmacocinétiques ( $AUC$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $t_{1/2}$  vie) obtenus chez 20 femmes volontaires (cercles, courbe supérieure, groupe A) et 20 femmes enceintes de 23 semaines (carrés, courbe inférieure, groupe B) après l'administration de 3 doses de céftrizine (1g PO q12h).  $AUC_{0-12h}$ :  $AUC$  de la céftrizine de 0 à 12h,  $K_{el}$ : constante de vitesse terminale d'élimination. \* Significativement différent de la valeur correspondante chez les femmes du groupe A ( $p < 0.05$ ) (Papantoniou et al., 2007).

#### d) Voie cutanée

En médecine humaine, l'absorption systémique de la plupart des topiques fongiques et antibiotiques disponibles – comme la clindamycine, l'érythromycine et le métronidazole - est considérée minime, et ce tout au long de la grossesse (Hale and Pomeranz, 2002; Meredith and Ormerod, 2013; Pilimis et al., 2015).

On peut émettre l'hypothèse que chez la femme gestante, l'absorption percutanée des molécules (lipophiles notamment) serait très faible du fait de l'augmentation relative des tissus adipeux. En effet, le poids corporel de la mère augmente progressivement au cours de la gestation, et le tissu adipeux s'accumule en particulier de façon importante (Martinez and Modric, 2010; Muller et al., 2008; Pariente et al., 2016; Tasnif et al., 2016). Un effet de stockage pourrait donc survenir dans les réserves corporelles adipeuses. L'absorption systémique serait dans ce cas mineure ou très lente. Néanmoins ce ne sont que des hypothèses.

#### 1.2.2. Distribution

##### a) Chez la mère

L'augmentation du volume de distribution des antibiotiques lipophiles (quantité de tissus adipeux majorée pendant la gestation) et hydrophiles (fluides extracellulaires et volémie augmentés pendant la gestation) implique un allongement du  $t_{1/2}$  vie de la plupart d'entre eux pendant la gestation. Cet allongement persiste même après la correction relative à

l'augmentation du poids corporel (Pariente et al., 2016; Rebuelto and Loza, 2010; Verstegen and Ito, 2019). Les conséquences éventuelles (diminution de l'efficacité, augmentation de la durée d'action et risque de toxicité) n'ont cependant pas encore été définies de façon fiable dans la littérature d'après Pariente et al. (2016).

La gestation modifie également le profil des protéines plasmatiques. Les concentrations des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (comme la transcortine sur laquelle se fixent les corticostéroïdes) seraient par exemple significativement augmentées pendant la gestation (Rebuelto and Loza, 2010; Tasnif et al., 2016). A l'inverse, les concentrations plasmatiques de l'albumine et de la glycoprotéine  $\alpha 1$  sont diminuées pendant cette période (Isoherranen and Thummel, 2013; Pariente et al., 2016; Tasnif et al., 2016), majoritairement à cause de l'hémodilution (déjà évoquée précédemment). La synthèse protéique reste en effet inchangée pendant la gestation (Feghali and Mattison, 2011; Rebuelto and Loza, 2010).

Chez la femme, l'albuminémie maternelle diminue progressivement en parallèle de l'augmentation de l'albuminémie fœtale, au fur et à mesure du développement (Einarson et al., 2001; Syme et al., 2004). Le ratio fœto-maternel des concentrations sériques en albumine augmenterait ainsi de 30% à 12 semaines de gestation jusqu'à 120% au terme de la gestation (Syme et al., 2004). Les niveaux de glycoprotéines  $\alpha 1$  seraient par contre relativement constants pendant toute la grossesse et ils n'atteindraient que 37% des concentrations maternelles chez le nourrisson à terme (Syme et al., 2004).

On peut raisonnablement supposer que les modifications évoquées chez la femme enceinte ont également lieu chez la chienne et la chatte. Or il est important de noter que la plupart des molécules lipophiles administrées lors de traitements se lient à l'albumine (principalement les molécules acides) ou aux glycoprotéines (notamment l' $\alpha 1$ , principalement les molécules basiques)(Syme et al., 2004).

Par conséquent, la diminution de l'albuminémie maternelle participe aussi à l'augmentation du volume de distribution pendant la gestation. Elle entraîne ainsi une augmentation transitoire des concentrations plasmatiques libres (avant l'établissement de l'équilibre des concentrations). Or ce sont aussi les concentrations « actives » car elles sont capables de traverser les membranes et de se fixer aux récepteurs pour entraîner les effets attendus. Elle entraîne de la même manière une réduction de la fraction « inactive », car fixée aux protéines plasmatiques (Pariente et al., 2016; Verstegen and Ito, 2019). Les antibiotiques à faible liaison protéique (comme l'ampicilline) peuvent donc atteindre des concentrations élevées dans le fluide amniotique et le fœtus lors de leur administration, avant la mise en place de l'état d'équilibre chez la mère. Les antibiotiques à forte liaison protéique (comme la cloxacilline) peuvent peut être s'y concentrer également au moins temporairement puisque leur fraction libre est alors plus importante (Einarson et al., 2001; Rebuelto and Loza, 2010).

Ainsi, la modification de la liaison aux protéines plasmatiques chez la femelle gestante est particulièrement importante. Elle impacte en effet l'interprétation des valeurs de concentrations totales, de l'efficacité et de la toxicité de la molécule concernée. La mesure des concentrations libres plasmatiques serait ainsi plus appropriée (Tasnif et al., 2016).

La pipéracilline et l'imipénem chez la femme, et la pénicilline chez la brebis (Rebuelto and Loza, 2010), posséderaient par exemple un volume de distribution plus élevés pendant la gestation.

Aucune différence pharmacocinétique n'aurait été mise en évidence chez la femme enceinte par rapport aux autres individus pour la ceftriaxone, la tobramycine (Rebuelto and Loza, 2010) et l'amoxicilline d'après Muller et al. (2008). Cependant, le volume de distribution de l'amoxicilline administrée par voie intraveineuse serait plus élevé pendant la gestation par

rapport au post-partum, et augmenterait avec l'œdème maternel d'après Tasnif et al. (2016). L'affirmation de Muller et al. (2008) paraît donc contradictoire.

Certaines situations physiologiques ou pathologiques peuvent également influencer indirectement le volume de distribution de l'antibiotique. L'hypertension maternelle peut par exemple diminuer l'épaisseur et le poids du placenta. L'hypoxémie ou l'acidose peut modifier le degré d'ionisation des molécules sanguines. Le travail actif pendant l'accouchement réduit le débit sanguin placentaire (voir le tableau 9) (Viel-Therriault et al., 2019).

Conditions	Impacts	Impact on drug transfer to fetus
<b>Maternal conditions [14,19,20]</b>		
Pre-eclampsia/protein-losing states	↑ Proportion of unbound drug	↑
Hypertension	↓ Placenta weight and thickness	↑
Diabetes	↑ Placenta weight and thickness	↓
Active labor	↓ Placenta blood flow	↓
Hypotension	↓ Uteroplacental perfusion	↓
<b>Fetal conditions [14]</b>		
Hypoxemia/acidosis	Change ionisation of drugs	↓ (Basic drugs)
Hydrops fetalis	Placental oedema/↑ UV pressure	↓
Prematurity	↓ Placenta surface area	↓
<b>Physicochemical properties of drugs [14]</b>		
High molecular weight (> 500 Da)	N/A	↓
Hydrosolubility	N/A	↓
Ionisation	N/A	↓
High tissular affinity	Placental sequestration	Prolonged release

**Tableau 9 :** Principales situations pathologiques ou physiologique maternelles (pré-éclampsie, pertes protéiques, hypertension, diabète, travail actif, hypotension), fœtales (hypoxémie, acidose, œdème généralisé, prématurité) et propriétés physico-chimiques des xénobiotiques pouvant impacter le passage transplacentaire de ces derniers au fœtus pendant la gestation (données issues de la médecine humaine). Une flèche dirigée vers le haut témoigne d'une augmentation, une flèche dirigée vers le bas d'une diminution. N/A signifie que la donnée n'est pas disponible (Viel-Therriault et al., 2019).

## b) Distribution placentaire

Le placenta est un organe endocrine et d'échange métabolique (y compris des xénobiotiques tels que les antibiotiques) entre le fœtus et la mère pendant la gestation (Senger, 2012).

### i) Anatomie placentaire

Le placenta est constitué de 2 parties : l'une est d'origine fœtale, l'autre d'origine maternelle. La composante fœtale est définie par le chorion : c'est la membrane la plus externe au fœtus après l'allantoïne et l'amnios. La composante maternelle est dérivée de l'endomètre utérin. La zone de contact entre ces 2 composantes est constituée de villosités qui infiltrent l'endomètre (ce sont des lieux spécifiques d'échanges). Ces villosités sont issues du chorion - on parle donc de villosités choriales. Ce sont les unités fonctionnelles du placenta.

Chaque espèce possède une placentation variable, qui lui est propre. On parle donc de « type de placentation » ou « type placentaire » pour prendre en compte les différences anatomiques interspécifiques. La description anatomique du placenta est ainsi basée sur 2 critères : la distribution des villosités à la surface du chorion (diffuse, zonaire, discoïde ou en cotylédons) et le degré de séparation (nombre de couches tissulaires) entre la circulation sanguine fœtale et maternelle (Senger, 2012).

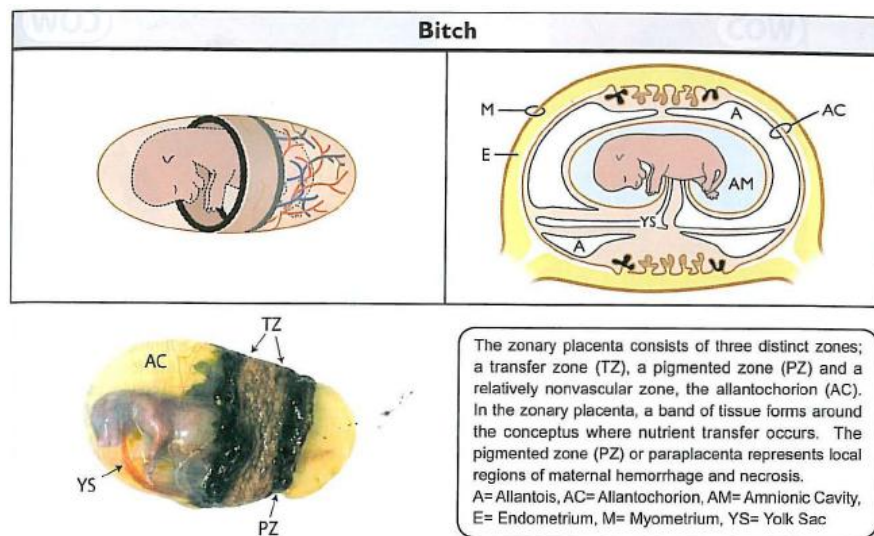
### → Classification en fonction de la distribution des villosités choriales



Chez la chienne et la chatte, la distribution des villosités choriales est dite zonaire. Les villosités sont en effet toutes regroupées sur une large bande annulaire qui encercle le placenta en passant au niveau du milieu du conceptus (voir la figure 1).

Une deuxième région circulaire est également présente sur le placenta de la chienne et de la chatte, de part et d'autre des villosités. On parle de zone pigmentée ou paraplacenta (voir la figure 1). Elle est constituée de petits hématomes qui pourraient permettre le transport du fer au fœtus, mais dont le rôle reste encore mal connu aujourd'hui.

Le reste du placenta constitue une troisième et dernière zone, peu vascularisée et transparente. Elle pourrait être impliquée dans l'absorption directe de matériau en provenance de la lumière utérine (Senger, 2012).



**Figure 1 :** Schéma et illustration de la placentation zonaire chez la chienne et la chatte. Elle est constituée de 3 zones distinctes : la zone de transfert (TZ), la zone pigmentée (PZ) et l'allantochoion. Le transfert des nutriments a lieu dans la zone de transfert. La zone pigmentée (ou paraplacenta) est une région où surviennent de la nécrose et des hémorragies maternelles (rôle mal connu) (Senger, 2012).

### → Classification en fonction du nombre de couches placentaires

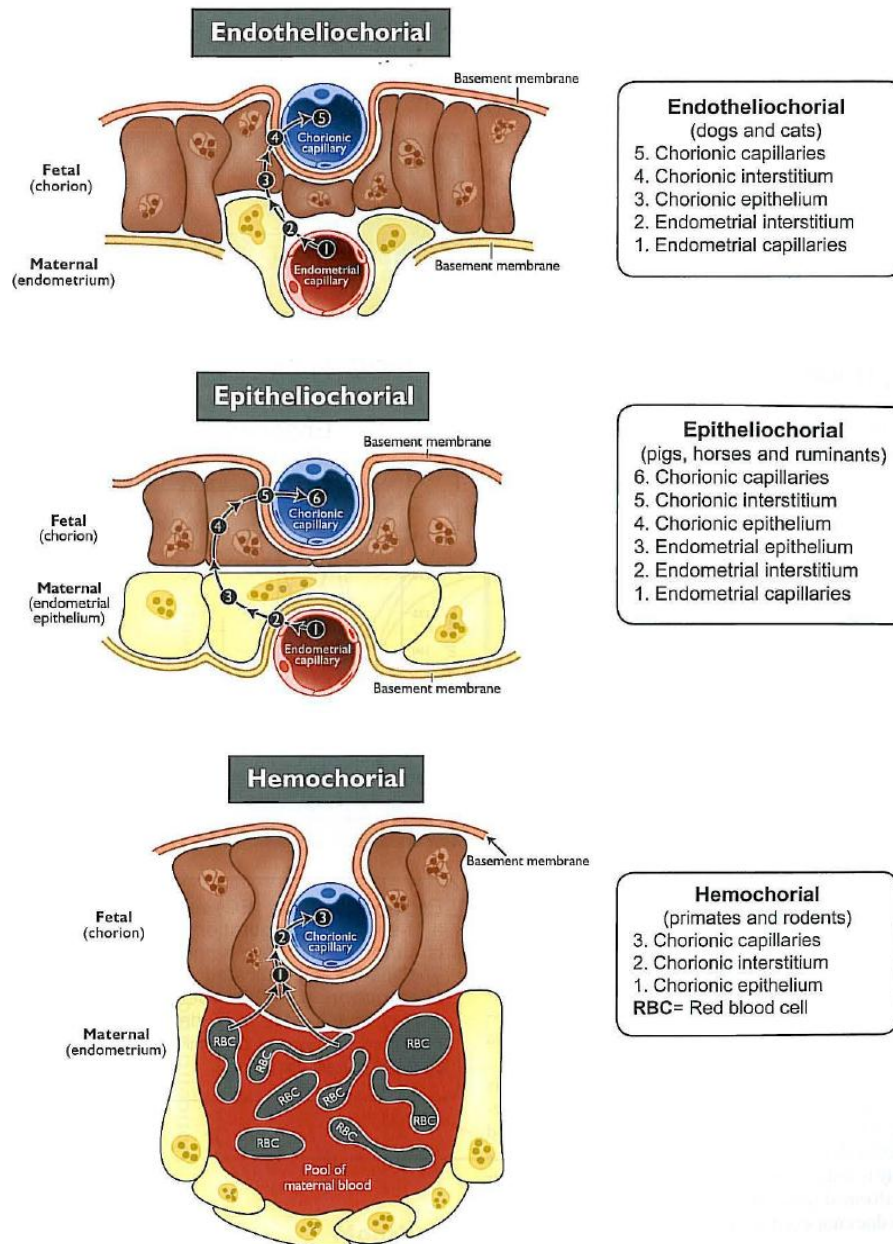
Plusieurs couches tissulaires séparent le sang maternel du sang fœtal. Elles s'élèvent au nombre de trois à six couches selon l'espèce. Le préfixe utilisé pour décrire ainsi le placenta désigne le type de couche tissulaire qui sépare le sang de l'endomètre (maternel) de celui du chorion (fœtal). Il peut s'agir d'un épithélium (épithélio-), d'un endothélium (endothélio-) ou n'y avoir aucun tissu (hémo-). Le suffixe (-choriale) désigne toujours les couches tissulaires fœtales du chorion au contact de l'endomètre maternel, soit l'épithélium, l'interstitium et les capillaires.

Chez le chien et le chat, 5 couches tissulaires sont impliquées et la placentation est dite endothéliochoriale. Les cellules endothéliales des capillaires maternels (endothélio-) sont en effet directement exposées aux cellules épithéliales du chorion (-choriale), suite à l'érosion physiologique de l'épithélium de l'endomètre.

Chez la jument, la truie et le mouton, la placentation est épithéliochoriale : elle implique un nombre de couches tissulaires plus important (6 au total).

La femme, le lapin et les rongeurs présentent à l'inverse une placentation hémochoriale qui implique des échanges beaucoup plus directs (3 couches seulement, issues du chorion).

La placentation endothéliochoriale de la chienne et la chatte peut être considérée comme un intermédiaire entre les 2 précédentes en terme de diffusion sanguine materno-fœtale (voir la figure 2) (Senger, 2012).



**Figure 2:** Classification de la placentation basée sur le type de séparation tissulaire présent entre la vascularisation maternelle et fœtale. Placentation endothéliochoriale chez le chien et le chat, épithéliochoriale chez le cochon, le cheval et les ruminants, hémochoriale chez les primates et les rongeurs (Senger, 2012).

## ii) Les échanges placentaires

Le placenta est la première interface qui sépare le compartiment maternel du compartiment fœtal. Il possède un grand nombre de fonctions permettant le bon déroulement de la gestation (voir figure 3) (Goasdoué et al., 2017; Senger, 2012; Syme et al., 2004). Sa production hormonale permet de maintenir la gestation chez certaines espèces (c'est peu le cas chez la chienne ou la chatte qui dépendent surtout du corps jaune), de stimuler la glande mammaire et la croissance fœtale (hormone lactogène) et d'induire la mise-bas (relaxine). La protection du

foetus et l'adaptation permanente en réponse aux signaux intrinsèques et extrinsèques font également partie des fonctions majeures placentaires. Enfin, le placenta participe aux nombreux échanges métaboliques.

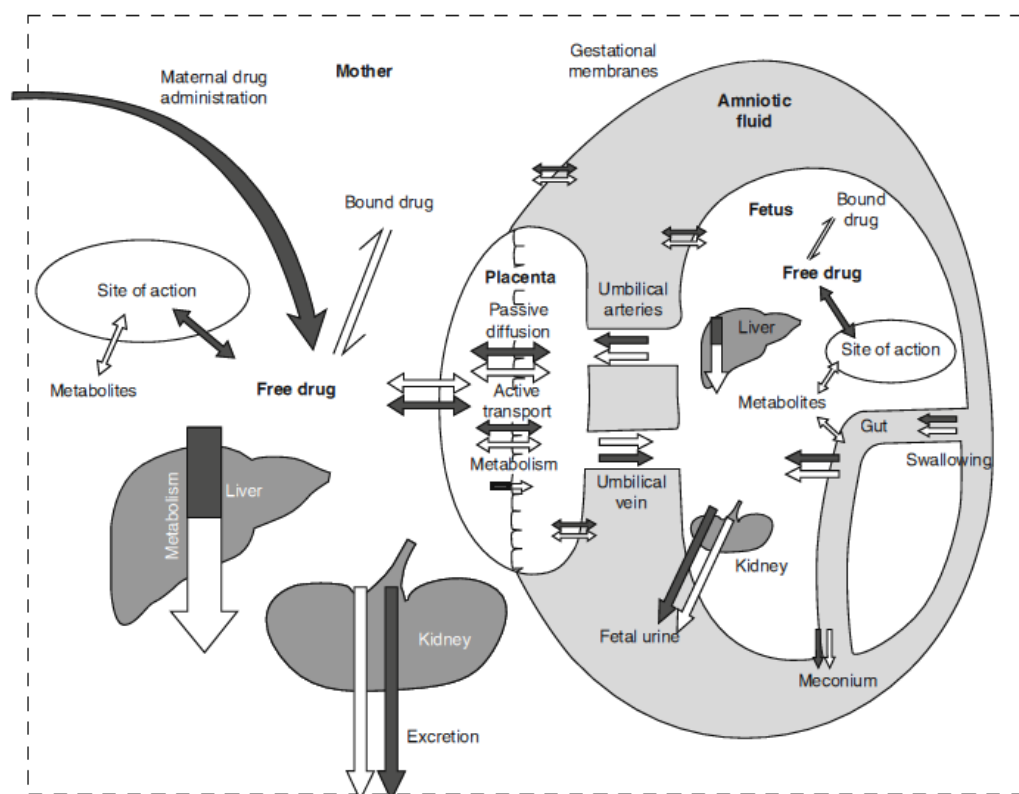
Les échanges placentaires peuvent survenir selon 3 mécanismes différents : la diffusion passive, la diffusion facilitée et le transport actif (voir la figure 3) (Syme et al., 2004).

La diffusion passive concerne majoritairement les gaz sanguins et l'eau. C'est la forme d'échange majoritaire au sein du placenta.

La diffusion facilitée se réalise par pinocytose et phagocytose des nutriments et des métabolites d'importance, comme le glucose et les acides aminés. Le glucose est en effet la source d'énergie majoritaire chez le fœtus et provient de la circulation maternelle. La majorité des protéines ne passent pas la barrière placentaire, à l'exception de quelques immunoglobulines pour la placentation endothéliochoriale et hémochoriale. Elles sont produites par le fœtus à partir des acides aminés fournis par la mère. Les lipides ne traversent pas non plus le placenta. Les triglycérides et les phospholipides maternels sont hydrolysés par ce dernier pour permettre la synthèse de nouveaux lipides utilisables par le fœtus. Le placenta prend ainsi en charge pendant la gestation et la croissance fœtale certaines fonctions dont le système hépatobiliaire s'occupe habituellement chez l'adulte (Grundy, 2006; Syme et al., 2004).

Le transport actif a lieu grâce aux pompes sodique, potassique et calcique (Syme et al., 2004).

Le placenta est souvent considéré comme une « barrière » anatomique qui protège le fœtus des xénobiotiques potentiellement présents dans le sang maternel. Mais ce concept n'est pas correct car une distribution transplacentaire peut avoir lieu du fait des différents mécanismes d'échanges préexistant (Syme et al., 2004; Tasnif et al., 2016).



**Figure 3 :** Synthèse schématique de la distribution maternelle et fœtale d'une molécule thérapeutique administrée à la mère pendant la gestation. Plusieurs variables pharmacocinétiques (dont le transport et le

métabolisme placentaires) déterminent le degré de transfert et l'exposition du fœtus à cette molécule. Les flèches noires représentent la molécule primaire administrée. Les flèches blanches représentent les métabolites obtenus. La taille de la flèche réfère à l'importance approximative et relative du processus considéré, bien que cela dépende de la molécule considérée et que cela puisse évoluer au cours de la gestation avec la maturation placentaire et fœtale (Syme et al., 2004).

#### **a. Distribution placentaire par diffusion passive**

Certaines molécules présentes dans la circulation sanguine maternelle peuvent traverser passivement la barrière placentaire et atteindre le fœtus (voir figure 3) (Einarson et al., 2001; Giguère, 2013; Papich and Davis, 1986; Syme et al., 2004; Viel-Theriault et al., 2019). On parle dans ce cas de diffusion passive. Elle s'effectue à un taux variable, qui dépend toujours des 3 critères suivants :

- les caractéristiques pharmacologiques de la molécule considérée (parfois indépendamment de la famille antibiotique dont elle provient)
- sa concentration plasmatique (plus précisément le gradient de concentrations materno-fœtales)
- les propriétés du placenta qui déterminent la facilité de ce passage (quand il a lieu)

Seules les molécules liposolubles, non-ionisées (ou dont la forme non ionisée est au moins majoritaire dans le sang) et de faible poids moléculaire peuvent théoriquement traverser le placenta de façon passive (Giguère, 2013; Macpherson et al., 2017; Syme et al., 2004). C'est par exemple le cas des lincosamides et des macrolides. Le passage des molécules de poids moléculaire de plus de 1000Da est en particulier considéré quasiment impossible. Il peut cependant survenir (au moins en partie) pour celles dont le poids moléculaire est compris entre 500 et 1000Da. Les molécules de moins de 500Da (soit la majorité des médicaments aujourd'hui) peuvent en théorie toutes traverser le placenta (Macpherson et al., 2017; Syme et al., 2004), bien que cela dépendent aussi des autres caractéristiques.

Un gradient élevé de concentrations plasmatiques libres de la circulation maternelle vers la circulation fœtale favorise également la diffusion passive transplacentaire (Macpherson et al., 2017; Syme et al., 2004).

En cas de transfert passif, la différence mineure de pH entre le sang du fœtus en bonne santé (7.27) et celui de la mère (7.37) ne favorise pas le trappage ionique des bases faibles (pas de ionisation des bases faibles au sein du fœtus). C'est l'inverse pour le lait dont la différence de pH est plus marquée vis-à-vis du sang maternel (particulièrement en cas de mammite). Dans certains cas cependant (lors de l'accouchement ou de l'avortement par exemple (Papantoniou et al., 2007)), une acidification sanguine fœtale peut survenir. Elle risque de diminuer le retour des bases faibles vers le compartiment maternel en majorant l'écart de pH sanguin (Giguère, 2013; Syme et al., 2004). Le trappage ionique de la céfatrizine pourrait par exemple avoir lieu en situation pathologique.

Chez la femme enceinte, des études in vitro ont montré que certaines molécules lipophiles pouvaient se lier aux tissus placentaires maternels lors de leur diffusion (c'est le cas de la buprénorphine et la bupivacaïne par exemple). Si leur affinité y est assez élevée, elles ne seront alors pas facilement libérées dans la circulation fœtale. Le caractère lipophile n'est donc pas forcément synonyme de transfert placentaire. La distribution d'un composé est aussi déterminée par son affinité pour les protéines plasmatiques et les tissus placentaires de la mère et du fœtus (Syme et al., 2004).

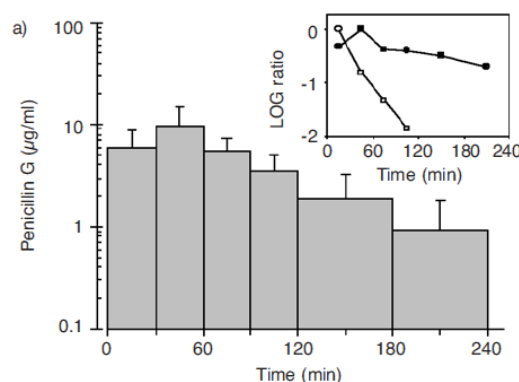
La surface, l'épaisseur et le débit sanguin placentaires sont d'autres facteurs limitant la diffusion passive rapportés par (Syme et al., 2004; Viel-Theriault et al., 2019) chez la femme.

Le développement placentaire et fœtal au cours de la gestation implique en effet l'augmentation progressive du débit sanguin placentaire. Le taux de transfert passif des molécules présentes dans la circulation sanguine maternelle pourrait donc être différent selon le stade de la gestation considéré. Le prématuré pourrait avoir été exposé à des concentrations antibiotiques maternelles plus faibles que le nouveau-né à terme. A l'inverse, la diminution intermittente du débit sanguin placentaire pendant le travail et la mise-bas (voir le tableau 1) peut réduire le taux de transfert des xénobiotiques au fœtus, mais également retarder la clairance des molécules déjà transférées (l'impact sur le fœtus n'étant pas précisé) (Syme et al., 2004).

Chez la jument, la placentite bactérienne à *Streptococcus zooepidemicus* est fréquente pendant la gestation. La pénicilline G et la gentamicine sont souvent utilisées car elles diffusent passivement à travers le placenta chez la jument. La distribution d'autres antibiotiques (le ceftiofur, l'enrofloxacin et la doxycycline notamment) a également été étudiée dans ce contexte (Canisso et al., 2019a, 2019b; Macpherson et al., 2017; Murchie et al., 2006). Leurs résultats mettent en évidence que la diffusion passive diffère pour chaque molécule (y compris au sein d'une même famille antibiotique), mais aussi selon l'état de santé de la mère. Dans l'étude de Murchie et al. (2006), la pénicilline G (voir le graphique 3) et la gentamicine (voir le graphique 4) sont par exemple rapidement détectées dans le fluide allantoïque à des concentrations supérieures à la CMI après leur administration intraveineuse (soit de 1 à 8h post-injection pour la gentamicine et tout au long de l'analyse pour la pénicilline). Les pics de concentrations y sont néanmoins plus faibles et tardifs que dans le sang maternel (et de façon plus marquée pour la gentamicine).

Par ailleurs, la présence d'une infection (voir les graphiques 5 et 6) semble diminuer le pic de concentrations et raccourcir le temps d'élimination chez la jument atteinte. L'absence de barres d'erreurs et le faible nombre d'individus considérés dans les deux groupes ne permettent pas cependant d'établir la fiabilité de ces résultats.

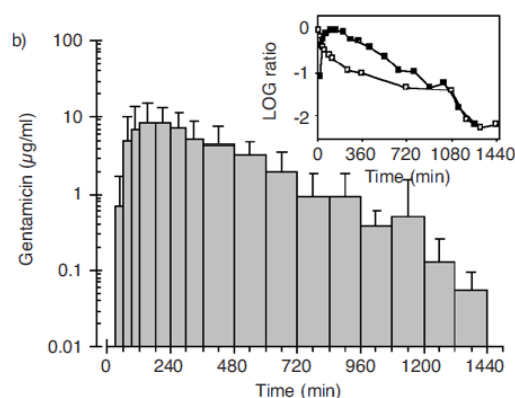
Enfin, les concentrations restent supérieures au seuil de détection deux fois plus longtemps dans le fluide allantoïque que dans le plasma. Ce dernier point semble donc incompatible avec une diffusion uniquement bidirectionnelle entre la circulation maternelle et allantoïque. Néanmoins, le groupe d'étude était faiblement représentatif de la population ciblée et l'implication pour le fœtus n'a pas été investiguée (Murchie et al., 2006).



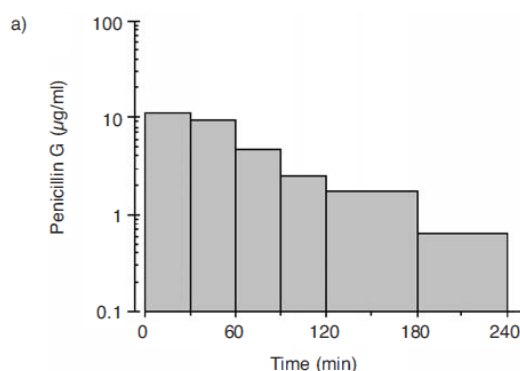
**Graphique 3:** Profils des concentrations allantoïques et plasmatiques en pénicilline chez 5 juments saines, obtenues par microdialyse *in vivo* au cours du temps. La largeur des barres représente les intervalles de prélèvement. La hauteur des barres et des lignes représentent la moyenne des concentrations de la pénicilline G sur les 5 juments du groupe d'étude. Les niveaux de la pénicilline G descendent en dessous du seuil de détection



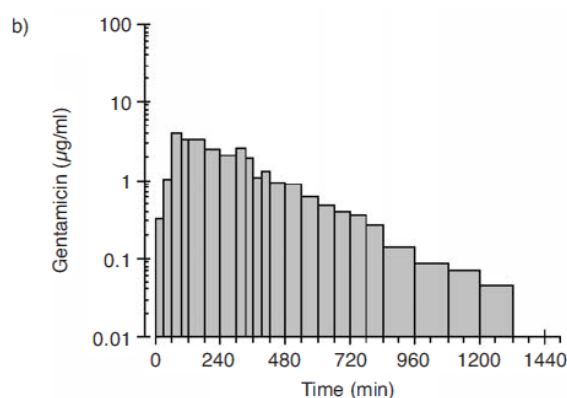
à partir de 270 min. Les courbes formées des cercles noirs représentent les concentrations allantoïques, celles avec les cercles blancs les concentrations plasmatiques (Murchie et al., 2006).



**Graphique 4:** Profils des concentrations allantoïques et plasmatiques en gentamicine chez 5 juments saines, obtenues par microdialyse *in vivo* au cours du temps. La largeur des barres représente les intervalles de prélèvement. La hauteur des barres et des lignes représente la moyenne des concentrations de la gentamicine sur les 5 juments du groupe d'étude. Les niveaux de la gentamicine descendent en dessous du seuil de détection à partir de 1380 minutes. Les courbes formées des cercles noirs représentent les concentrations allantoïques, celles avec les cercles blancs les concentrations plasmatiques (Murchie et al., 2006).



**Graphique 5:** Profils des concentrations allantoïques en pénicilline chez 2 juments infectées par *S.zooepidemicus*, obtenues par microdialyse *in vivo* au cours du temps. La largeur des barres représente les intervalles de prélèvement. La hauteur des barres et des lignes représente la moyenne des concentrations de la pénicilline G sur les 2 juments concernées dans le groupe d'étude (Murchie et al., 2006).



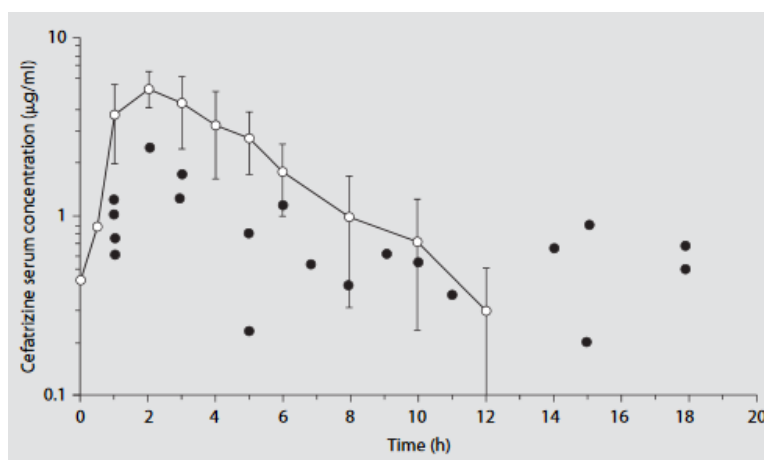
**Graphique 6:** Profils des concentrations allantoïques en gentamicine chez 2 juments infectées par *S.zooepidemicus*, obtenues par microdialyse *in vivo* au cours du temps. La largeur des barres représente les

intervalles de prélèvement. La hauteur des barres et des lignes représente la moyenne des concentrations de la gentamicine sur les 2 juments concernées dans le groupe d'étude (Murchie et al., 2006).

Le but de l'étude de Macpherson et al. (2017) était de déterminer si le ceftiofur de sodium pouvait également être utilisé pour prévenir l'avortement ou la naissance prématurée du poulain (conséquences indirectes fréquentes de la placentite infectieuse). Les résultats ont mis en évidence que les concentrations du ceftiofur de sodium et de ses métabolites sont inférieures au seuil de détection et à la CMI, quel que soit le groupe de juments étudié (individus plus ou moins proche du terme, recevant des doses variables de ceftiofur). Le ceftiofur et ses métabolites ne seraient donc pas capables de pénétrer en concentrations thérapeutiques adéquates le compartiment placentaire et fœtal chez la jument (Macpherson et al., 2017, 2013).

Canisso et al. (2019b, 2019a) se sont quant à eux intéressés à la distribution placentaire de l'enrofloxacin et de la doxycycline. L'enrofloxacin administrée à la jument en début de gestation sur une courte période (6,75mg/kg/j PO pendant 14 jours) diffusait bien dans les fluides amniotique et allantoïque (Canisso et al., 2019b). La doxycycline traversait également le placenta : elle a été retrouvée en concentration plus élevée dans le fluide allantoïque que dans le fluide amniotique (Canisso et al., 2019a).

En médecine humaine, l'administration orale de céftrizine chez la femme enceinte s'accompagne également d'une diffusion passive de la céftrizine dans le compartiment fœtal. Elle est suivie d'une persistance des concentrations et d'une augmentation du  $t_{1/2}$  de l'antibiotique chez le fœtus (voir le graphique 7) (Papantoniou et al., 2007).



**Graphique 7:** Concentration sériques moyennes fœtales (points noirs) et maternelles (points blancs) de céftrizine après l'administration de 3 doses de 1g par voie orale q12h à 20 femmes enceintes de 23 semaines (Papantoniou et al., 2007).

En réalité, certaines molécules peuvent aussi traverser le placenta en l'absence des conditions précédemment évoquées. Il ne faut pas négliger en effet les autres mécanismes de transfert.

#### ***b. La diffusion facilitée***

La diffusion facilitée a lieu par pinocytose et phagocytose. Elle peut survenir pour des molécules structurellement similaires aux composés endogènes maternels, ces derniers étant diffusés physiologiquement au fœtus.

La diffusion facilitée ne serait pas cependant un mécanisme d'importance dans le cadre du transfert materno-fœtal. Son taux de transfert serait en effet trop lent : les auteurs supposent

ainsi qu'elle n'aurait pas d'effet significatif sur les concentrations fœtales. Néanmoins peu d'études ont été menées et cela reste une supposition.

Le transport facilité de la céphalexine a par exemple été mis en évidence du côté placentaire maternel (au niveau de la bordure en brosse) dans le cadre d'une étude *in vitro* du placenta de la femme au terme de la gestation. Elle pourrait avoir lieu pour les céphalosporines plus généralement mais cela reste à démontrer (Kudo et al., 1989; Syme et al., 2004; Viel-Theriault et al., 2019).

### *c. Le transport actif*

De nombreux transporteurs actifs sont exprimés des deux côtés de la surface placentaire. Ils favorisent physiologiquement le transfert des composés endogènes de part et d'autre du placenta. La glycoprotéine P, les MRP, les BCRP et les OCT3 sont les transporteurs les plus évoqués (Syme et al., 2004). Or la distribution des xénobiotiques pourrait être impactée par la possibilité de prise en charge active par l'un de ces transporteurs. Ces derniers permettraient en effet, selon leur type et leur localisation, la distribution de composés ne répondant pas forcément aux critères de la diffusion passive, de la mère au fœtus (influx) ou inversement (efflux) (Feghali and Mattison, 2011; Rebuelto and Loza, 2010; Syme et al., 2004; Tasnif et al., 2016).

L'expression de certains transporteurs semble de plus augmenter au fur et à mesure de la gestation. L'exposition du fœtus aux xénobiotiques pourrait donc évoluer au cours du temps (Feghali and Mattison, 2011).

Chez la femme, l'expression de la glycoprotéine P semble bien dépendre de la période de gestation et d'une régulation hormonale. La glycoprotéine P est un transporteur d'efflux : ses substrats traversent le placenta mais sont ensuite directement expulsés. Il peut donc être compliqué de traiter le fœtus si le principe actif du médicament est un substrat de la glycoprotéine P (Tasnif et al., 2016). Certains composés peuvent aussi impacter l'activité des transporteurs sans être un substrat du transporteur. Ainsi, l'érythromycine inhiberait l'activité de la glycoprotéine P et la rifampicine l'induirait, bien qu'aucun antibiotique ne soit a priori un substrat de la glycoprotéine P (Feghali and Mattison, 2011).

Les BCRP sont aussi des transporteurs d'efflux. Mais leur expression ne dépend pas de l'âge gestationnel (Tasnif et al., 2016)..

La MRP2 pourrait permettre l'efflux de l'ampicilline, de la ceftriaxone et de la grepafloxacin (une fluoroquinolone) du fœtus vers la mère (Feghali and Mattison, 2011; Gerk and Vore, 2002; Syme et al., 2004).

Les fluoroquinolones seraient particulièrement concernées par les protéines d'efflux (glycoprotéine P, BCRP et MRP2) au niveau intestinal, rénal, hépatique, mammaire et cérébral (Alvarez et al., 2008). Leur distribution placentaire pourrait donc aussi être impactée. Une sous-exposition protectrice du fœtus pourrait survenir avec par ces efflux (Polachek et al., 2005).

Les molécules transportées activement jusqu'au placenta chez la femme atteignent ensuite la membrane apicale du syncytiotrophoblaste où différents transporteurs les prennent en charge. Ce sont les OAT, les OCTN, les transporteurs de nucléosides (human equilibrative nucleoside transporter hENT1/2) et de monocarboxylate. Ces derniers permettent le passage des molécules à travers les cellules dans le sang du fœtus en collaboration avec les MDR et les MRP (Viel-Theriault et al., 2019). Les OCT3 sont par exemple des transporteurs bidirectionnels. Ils réalisent une translocation de leurs substrats selon un gradient électrochimique, ce qui peut majorer le risque d'exposition du fœtus à ces substrats (Tasnif et al., 2016).



Macpherson et al. (2017, 2013) ont démontré précédemment l'incapacité du ceftiofur et de ses métabolites à pénétrer dans les fluides fœtaux et le placenta chez la jument. Ils estiment cependant que la gestation n'est pas à l'origine de cette distribution particulière. En effet, les concentrations plasmatiques obtenues étaient similaires à celles obtenues dans le cadre d'une étude portant sur l'administration intramusculaire de ceftiofur de sodium chez la jument en dehors de la gestation (Macpherson et al., 2017). Les caractéristiques du ceftiofur sont certes défavorables à son passage placentaire : les métabolites du ceftiofur sont de petit poids moléculaire (<500g/mol ou Da), ils possèdent une forte affinité pour les protéines plasmatiques et sont plutôt hydrophiles. Cependant, des concentrations significatives de ceftiofur et de ses métabolites ont été détectées au sein des tissus pulmonaires et articulaires du cheval adulte et du poulain, et ce malgré la forte liaison protéique (Credille et al., 2012). Ainsi la liaison aux protéines plasmatiques ne serait pas une explication plausible de la mauvaise pénétration placentaire du ceftiofur chez le cheval (Macpherson et al., 2017). De plus, le ceftiofur est peu liposoluble mais la pénicilline aussi. Or elle traverse pourtant la barrière placentaire de la jument et y atteint des concentrations supérieures à la CMI comme présenté précédemment (Murchie et al., 2006). Par ailleurs, certaines études menées sur le triméthoprim et le sulfaméthoxazole ont également mis en évidence des concentrations supérieures à la CMI dans le fluide allantoïque de juments atteintes de placentite (Macpherson et al., 2017). Par conséquent, ni la liaison aux protéines plasmatiques ni la liposolubilité n'expliqueraient en totalité l'absence de passage du ceftiofur à travers le placenta équin. La présence d'un mécanisme actif d'efflux placentaire a donc été supposée (Isoherranen and Thummel, 2013; Macpherson et al., 2017; Syme et al., 2004).

Les mécanismes de transport actif sont complexes et encore peu compris, mais leur implication pendant la gestation dans le métabolisme placentaire doit être envisagée (voir figure 3), notamment dans un contexte de prescription antibiotique.

En médecine humaine, Pacifici (2006) (article indisponible) a défini 3 types de transferts placentaires pour les antibiotiques. Un transfert « complet », « incomplet » et « par excès ». Le transfert « complet » peut être défini par le passage rapide de l'antibiotique vers le placenta, avec atteinte de l'équilibre des concentrations de part et d'autre. L'ampicilline et la méthicilline par exemple subissent un transfert placentaire complet. Le transfert « incomplet » signifie que les concentrations placentaires (au sein du cordon ombilical) de l'antibiotique sont toujours plus faibles que les concentrations plasmatiques maternelles. L'amikacine, la gentamicine, la streptomycine et la vancomycine sont des exemples d'antibiotiques cités. Le transfert « par excès » concerne les antibiotiques dont les concentrations au sein du cordon placentaire dépassent celles du plasma maternel. La ceftizoxime (une céphasloproïne de 3ème génération) serait le seul antibiotique concerné. Bien qu'aucune caractérisation supplémentaire ne soit donnée à propos de ces transferts (diffusion passive, facilité, et/ou active ?), Pacifici (2006) signale que la majorité des antibiotiques traversent le placenta malgré des critères a priori incompatibles (la vancomycine présente un poids moléculaire supérieur à 1000kDa par exemple). Le transfert placentaire est cependant dans la majorité des cas de type « incomplet ».

#### ***d. Impact de la métabolisation placentaire sur la distribution***

Le passage du placenta est également modulé par la présence de systèmes enzymatiques microsomaux placentaires, qui seraient capables de métaboliser dès le début de la gestation certains xénobiotiques. Ils sont constitués d'enzymes de la phase I (CYP450) et de la phase II (UDP) dont les niveaux fluctuent au cours de la gestation. On suppose qu'ils sont avant tout

impliqués dans la métabolisation des stéroïdes endogènes mais qu'ils participent également à celle des xénobiotiques. Leurs niveaux d'activités apparents sont néanmoins relativement faibles voire mineurs par rapport à ceux des systèmes enzymatiques hépatiques maternel et fœtal : ils ne seraient donc pas un facteur limitant le passage du placenta en théorie, bien que peu d'études les aient caractérisés pour le moment (Giguère, 2013; Rebuelto and Loza, 2010; Syme et al., 2004).

Selon Rebuelto et Loza (2010), la fonction de protection du fœtus par le placenta repose avant tout sur l'activité de ses composants placentaires (transporteurs et enzymes de métabolisation). Mais comme toute fonction biologique, la fonction de protection n'est utile que pour une situation prédéfinie par l'organisme (c'est-à-dire ici pour certains xénobiotiques). Ainsi, certains xénobiotiques pourraient échapper à la protection placentaire. En conséquence, la perspective la plus sûre consiste à considérer que toutes les molécules prescrites à la mère sont potentiellement transférées au fœtus (Rebuelto and Loza, 2010).

#### *e. Distribution au fœtus*

Comme la mère, le fœtus posséderait une albuminémie plutôt faible (Peterson et al., 2011). Chez la femme, les niveaux de glycoprotéine  $\alpha 1$  augmenteraient progressivement pendant le développement, de 10% des niveau maternel à 12 semaines jusqu'à 30 - 40% des niveaux maternels au terme de la gestation (Syme et al., 2004). On peut supposer que les niveaux de glycoprotéine sont également bas chez le fœtus de l'espèce canine et féline pendant la gestation. Or si cela est vrai, cela signifie que la fraction libre des bases faibles lipophiles sont plus élevées chez le fœtus, car moins liées aux glycoprotéines (Syme et al., 2004).

La circulation fœtale présente un shunt hépatique. Un canal vasculaire - le *ductus venosus* - est en effet présent entre la veine ombilicale et la veine cave caudale. Un shunt pulmonaire physiologique est également présent : la circulation sanguine est préférentiellement orientée vers le cœur et le cerveau du fœtus. Ces shunts permettraient de fournir un sang riche en nutriments dans tout l'organisme fœtal (Peterson et al., 2011; Rebuelto and Loza, 2010).

Si un antibiotique traversait le placenta et entrait dans la circulation sanguine fœtale via la veine ombilicale, il pourrait donc atteindre le foie (40 à 80%) ou emprunter le *ductus venosus* (34 à 91%) avant de diffuser dans les tissus fœtaux. De ce fait, le fœtus pourrait être éventuellement protégé des concentrations élevées pour les molécules métabolisées par le foie par un effet de premier passage hépatique. Cependant les niveaux d'activités de métabolisation sont en général bien plus faibles que ceux de l'adulte : l'effet de premier passage hépatique est donc probablement minime chez le fœtus (Papich and Davis, 1986; Rebuelto and Loza, 2010). Cela signifie que le risque d'exposition de l'organisme fœtal est majeur en cas de passage placentaire d'un xénobiotique. Le risque toxique associé pourrait être d'autant plus grave pour les molécules qui traverseraient le placenta en quantité significative, dont l'index thérapeutique serait étroit et/ou qui nécessiteraient une métabolisation hépatique partielle ou totale. Néanmoins, la présence de certaines barrières physiologiques permet en général la formation d'un gradient de concentrations protecteur pour le fœtus.

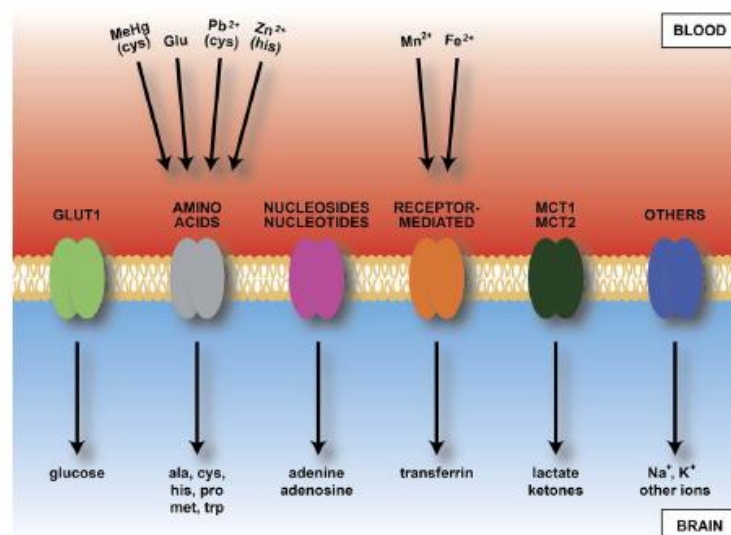
Des jonctions intercellulaires complexes et des mécanismes d'échanges sont par exemple présents au niveau de l'interface entre le sang, le LCS et le cerveau chez le fœtus. Ils lui permettent de se développer au sein d'un environnement bien contrôlé. Cinq interfaces différentes - dont l'endothélium entre le sang et le cerveau, et l'épithélium du plexus choroïdien entre le sang et le LCS - sont ainsi englobées dans ce que l'on appelle la barrière hémato-méningée (BHM) (Ek et al., 2012; Saunders et al., 2012). Münnich et al. (2014)

rapportent que la BHM serait peu développée à la naissance chez le chiot. Elle permettrait le passage d'acide lactique par exemple, qui est utilisé comme nutriment par le cerveau en cas d'hypoglycémie. Cette affirmation – si elle est vraie - signifie logiquement que n'importe quel xénobiotique qui traverse le placenta, atteint ensuite le cerveau du fœtus. Or ces informations ne sont finalement que peu justifiées : l'état de la BHM n'a pas encore été clairement établi chez le fœtus et le nouveau-né en médecine vétérinaire. Par ailleurs, le fonctionnement précoce de la BHM a déjà été mis en avant par plusieurs auteurs chez le rat, la souris, l'opossum et l'Homme (Bauer et al., 1993; Ek et al., 2012, 2006; Johansson et al., 2006; Møllgård and Saunders, 1986). L'affirmation selon laquelle la BHM serait « immature » (au sens perméable) voire carrément absente chez l'embryon et le nouveau-né serait donc fausse. Les jonctions intercellulaires sont présentes et fonctionnelles dès leur différenciation au niveau de la BHM, lors du développement embryonnaire précoce. La vulnérabilité du cerveau du fœtus doit en effet être considérée comme sélective : elle est autorisée par des mécanismes physiologiques de transport essentiels au développement cérébral (Ek et al., 2012; Saunders et al., 2012). Le LCS fœtal est plus riche en protéines par rapport à l'adulte. Certains auteurs ont donc interprété cela comme un signe de perméabilité de la BHM chez le fœtus. Mais cela pourrait être expliqué par le fait que le transfert des protéines au cerveau embryonnaire survient majoritairement par le fluide cérébrospinal fœtal plutôt que par le système vasculaire (Johansson et al., 2008; Møllgård and Saunders, 1986). Par ailleurs, beaucoup de transporteurs d'efflux et d'influx sont également déjà présents et actifs chez le fœtus. Leur activité augmente ensuite une fois le développement terminé. Or les gènes qui codent pour ces transporteurs sont exprimés à des niveaux bien plus élevés chez l'embryon que chez l'adulte (Ek et al., 2012; Saunders et al., 2012).

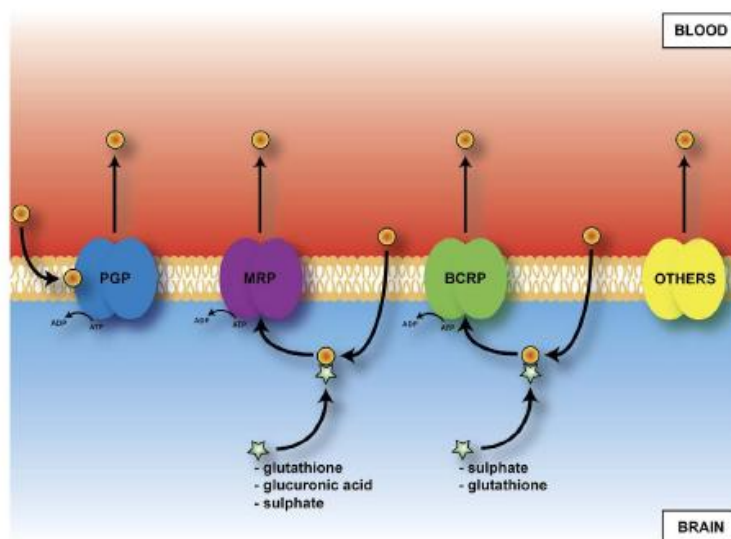
La présence de ces différents transporteurs pendant le développement est essentielle : elle permet l'influx de composés endogènes hydrophiles comme le glucose, les amino-acides, l'eau et des ions au cerveau. Mais elle peut également être à l'origine du passage de certains composés exogènes car certains transporteurs sont moins spécifiques que d'autres. Certains antibiotiques pourraient donc peut-être traverser la BHM par le biais de transporteurs plus permissifs que d'autres. Des co-transporteurs pourraient par exemple survenir lors de certains influx par exemple (voir figure 4) (Ek et al., 2012; Saunders et al., 2012).

Comme au niveau placentaire cependant, certaines enzymes pourraient métaboliser les composés lipophiles qui auraient pénétré la barrière malgré la présence des jonctions. Ces enzymes font partie de la famille des CYP450 et agiraient selon les phases I et II de la biotransformation afin de permettre la prise en charge des composés transformés par des transporteurs d'efflux comme la glycoprotéine P ou les MRP (voir figure 5) (Ek et al., 2012; Saunders et al., 2012).

Enfin, chez le mouton et le marsupial, l'une des 5 interfaces de la BHM est totalement absente chez l'adulte. Cette interface semble donc spécifique au fœtus. Elle ne serait présente que de façon temporaire, lors du développement cérébral précoce. Elle est composée d'un type particulier de jonctions appelées « strap-junctions » au sein de l'épendyme. Son importance physiologique reste cependant à éclaircir.



**Figure 4 :** Transporteurs d'influx et d'efflux présents au niveau des cellules endothéliales de la barrière hémato-méningée au cours du développement fœtal (les différents transporteurs sont de couleurs différentes). Les métaux lourds se lient à certains acides aminés ou aux récepteurs de la transferrine et subissent un transport d'influx. Ce dernier peut contribuer à l'apparition d'une neurotoxicité chez le fœtus ou le nouveau-né du fait de la vulnérabilité du cerveau en cours de développement aux métaux lourds. ala : alanine, cys : cystéine,  $Fe^{2+}$  : fer, glu : glutamate, His : histidine, MCR : transporteur de monocarboxylates, MeHg : méthylmercure, met : méthionine,  $Mn^{2+}$  : manganèse,  $Pb^{2+}$  : plomb, pro : proline, trp : tryptophane,  $Zn^{2+}$  : zinc (Saunders et al., 2012)



**Figure 5 :** Transporteurs d'influx et d'efflux présents au niveau des cellules endothéliales de la barrière hémato-méningée au cours du développement fœtal (les différents transporteurs sont de couleurs différentes). Certains transporteurs d'efflux (comme la glycoprotéine P) préviennent la pénétration de la barrière hémato-méningée par certaines molécules. D'autres transporteurs (comme les MRP) combinent la molécule ou la toxine ayant réussi à pénétrer la barrière hémato-méningée à un glutathione, un acide glucuronique ou un sulfate intracellulaire pour induire l'efflux. PGP : glycoprotéine P. (Saunders et al., 2012)

La BHM est donc bien présente et potentiellement fonctionnelle chez le fœtus, et ce dès la 8ème semaine de gestation chez l'Homme (sur 40 semaines de gestation) et le 13ème jour chez la souris (sur 21 jours de gestation) (Ek et al., 2012; Goasdoué et al., 2017). Elle est néanmoins relativement plus fragile et immature que celle de l'adulte. Elle pourrait donc dans certaines conditions être à l'origine de l'initiation de certaines lésions cérébrales et de

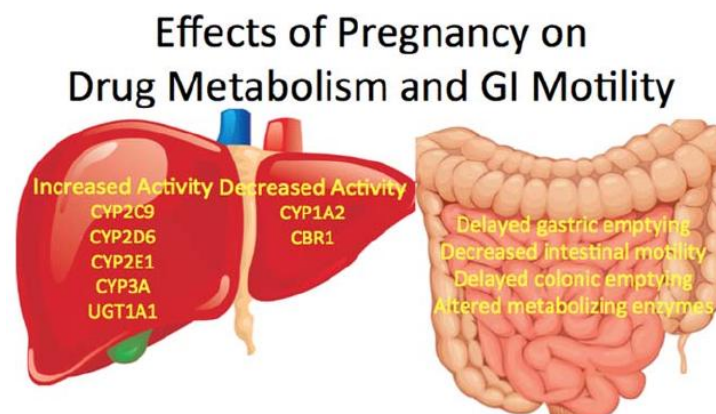
l'apparition de troubles neurologiques ultérieurs. Cette vulnérabilité doit d'autant plus être prise en compte que l'efficacité et les risques liés à la plupart des thérapies utilisées chez la femme enceinte et le nouveau-né n'ont jamais été évalués en totalité et avec certitude (antibiothérapie comprise) (Ek et al., 2012; Saunders et al., 2012).

Un degré important de protection est quand même déjà conféré par le placenta chez la femme grâce aux jonctions intercellulaire et aux transporteurs présents au sein des microvillosités des trophoblastes (transporteurs protéiques et enzymes de métabolisation de phase I et II). Ces derniers ne sont pas sans rappeler ceux de la barrière hémato-méningée (Ek et al., 2012). Historiquement, on considérait que la protection du placenta était pleinement suffisante pour compenser l'immatunité supposée de la barrière hémato-méningée chez le fœtus. Néanmoins, des perturbations de l'environnement maternel (facteurs intrinsèques et extrinsèques) peuvent entraîner des perturbations du fonctionnement et donc de la protection placentaire. De plus, la plupart des molécules peuvent traverser le placenta selon leur dose et leur fréquence d'administration. On peut donc considérer qu'après le placenta, la barrière hémato-méningée est le second point clé pour le contrôle des conditions de développement et de l'environnement fœtal au cours de la gestation (Goasdoué et al., 2017).

### 1.2.3. Métabolisation

La métabolisation des antibiotiques - lorsqu'elle a lieu - est réalisée majoritairement par le foie. Or cette biotransformation et la clairance hépatique pourraient être majorées par l'augmentation du débit sanguin hépatique (suite à l'élévation du débit sanguin cardiaque). Chez la femme enceinte par exemple, une augmentation du débit sanguin hépatique de 160% a été relevée. Le retour veineux porte est majoritairement concerné car le débit artériel hépatique n'est pas modifié de façon significative pendant la gestation (Feghali and Mattison, 2011).

Les concentrations élevées de cortisol, de progestérone et d'œstradiol peuvent influencer les niveaux d'activité apparents des systèmes microsomaux enzymatique hépatiques (CYP et UGT). Ces niveaux peuvent être diminués (CYP1A2 et CBR1) ou augmentés (CYP3A4, CYP2E1, CYP2D6, CYP2C9, UGT1A4) selon les enzymes considérées (voir figure 6). Ils induisent donc possiblement une modification de la sensibilité aux molécules thérapeutiques pendant la gestation. CYP3A est par exemple la plus abondante des sous familles des CYP450 dans le foie et l'intestin : elle est responsable de 30% de l'activité du complexe enzymatique. Elle présente un spectre de métabolisation large qui concerne plus de la moitié des molécules connues aujourd'hui (Martinez and Modric, 2010; Papich and Davis, 1986; Rebuelto and Loza, 2010; Tasnif et al., 2016).



**Figure 6:** Bilan des effets de la gestation sur la fonction hépatique et gastro-intestinale (augmentation ou diminution de certaines enzymes de métabolisations, altération de la motilité digestive)(Tasnif et al., 2016).

D'après les données disponibles actuellement, aucun antibiotique ne serait concerné par ces modifications d'activités enzymatiques pendant la gestation (Feghali and Mattison, 2011; Tasnif et al., 2016). Cependant la question se pose pour ceux dont la clairance hépatique est partielle ou majoritaire. Le chloramphénicol présente par exemple une métabolisation et une élimination hépatique majoritaire.

Par ailleurs, le phénotype de l'activité métabolique de chaque groupe enzymatique hépatique est influencé par de nombreux facteurs individuels. La présence de pathologies, une exposition perturbatrice environnementale et le polymorphisme génétique (métaboliseurs lents vs métaboliseurs rapides) sont à considérer (Lu and Rosenbaum, 2014; O'Hara et al., 2015). Le chloramphénicol et l'érythromycine inhiberaient par exemple l'activité des enzymes microsomaux hépatiques chez la plupart des espèces (Giguère, 2013).

La capacité de métabolisation est un facteur important lors du choix d'une molécule thérapeutique nécessitant une biotransformation. Le risque sous-jacent est d'induire un effet prolongé potentiellement toxique si le taux de métabolisation est trop lent (Lu and Rosenbaum, 2014; O'Hara et al., 2015; Tasnif et al., 2016). Néanmoins la quasi-absence de données spécifiques à l'espèce canine et féline rend l'évaluation de cette capacité très difficile chez la chienne ou la chatte pendant la gestation.

#### *1.2.4. Elimination*

L'augmentation de la volémie et du débit cardiaque induit aussi l'élévation du débit sanguin rénal et par conséquent du débit de filtration glomérulaire (Martinez and Modric, 2010; Papich and Davis, 1986; Pariente et al., 2016; Rebuelto and Loza, 2010; Verstegen and Ito, 2019). La vasodilatation systémique induite par la progestérone et la relaxine pourrait également y participer (Feghali and Mattison, 2011).

Du point de vue anatomique, la dilatation du système collecteur rénal et l'augmentation de la taille des reins peuvent être observés pendant la gestation (Tasnif et al., 2016).

Chez la femme enceinte, la filtration glomérulaire et la clairance de la créatinine commencent à augmenter au cours du premier trimestre de la gestation : elles atteignent un pic en milieu de gestation (hausse moyenne de 37 à 45% par rapport à la valeur de base) avant de chuter au cours des dernières semaines chez certains individus (Tasnif et al., 2016). Viel-Therriault et al. (2019) rapportent une augmentation de la filtration glomérulaire de 50% au cours du premier trimestre chez la femme par rapport à la période pré-partum.

En médecine vétérinaire, Papich et Davis (1986) ajoutent que la clairance de la créatinine serait majorée de 50% chez les animaux au cours de la gestation.

System [ref.]	Parameter	Non pregnant	Pregnant
Cardiovascular [18, 19]	Cardiac output (L/min)	4.0	7.0
	Heart rate (beats per min)	70	90
	Stroke volume (mL)	65	85
	Plasma volume (L)	2.6	3.5
	Colloid osmotic pressure (mmHg)	22.0	18.2
	Total peripheral arterial resistance (dyne s cm <sup>-5</sup> )	1530	1210
Respiratory [20]	Total lung capacity (mL)	4225	4080
	Residual volume (mL)	965	770
	Tidal volume (mL)	485	680
	Minute O <sub>2</sub> uptake	201	265
Liver [21]	Portal vein blood flow (L/min)	1.25	1.92
	Hepatic artery blood flow (L/min)	0.57	1.06*
Renal [22]	Glomerular filtration rate (mL/min)	97	144
	Creatinine (mg/dL)	0.7	0.5

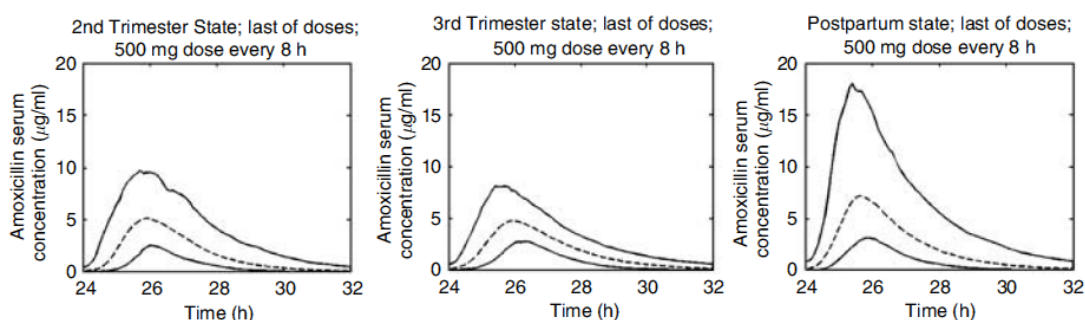
\* Difference was not statistically significant.

**Tableau 10 :** Modifications physiologiques survenant chez la femme enceinte proche du terme par rapport à la femme non gestante (absence de grossesse ou période post-partum) (Feghali and Mattison, 2011)

La gestation est donc associée à une augmentation de la fonction rénale. Par conséquent, l'excrétion des molécules dont l'élimination repose sur la voie rénale chez la femme enceinte - l'ampicilline, les céphalosporines, la clindamycine, la gentamicine et l'érythromycine par exemple - serait favorisée. Les concentrations plasmatiques d'ampicilline seraient par exemple moitié moins élevées chez la femme enceinte (Einarson et al., 2001). La pipéracilline, l'imipénem chez la femme et la pénicilline chez la brebis posséderaient une clairance plus élevées lors de la gestation (Rebuelto and Loza, 2010).

Andrew et al (2007) se sont intéressés à la pharmacocinétique de l'amoxicilline par voie orale au cours du second et du troisième trimestre de la gestation, par rapport au post-partum. Les AUC et les C<sub>max</sub> obtenues étaient significativement plus faibles pendant ces périodes de la gestation. La clairance totale (sécrétion rénale nette incluse) augmentait de plus de 50% au cours du 2<sup>ème</sup> et du 3<sup>ème</sup> trimestre de gestation par rapport au post-partum. Une modélisation construite sur la base de ces données individuelles a aussi permis d'explorer la variabilité de la population au cours de la gestation. Dans tous les cas, l'amoxicilline semble être rapidement éliminée de l'organisme et le maintien des concentrations thérapeutiques pourrait donc être difficile (voir graphiques 8, 9 et 10). Une révision des posologies recommandées chez les femmes enceintes pour l'amoxicilline a donc été suggérée. L'augmentation de la fréquence d'administration devrait par exemple être envisagée (Andrew et al., 2007).





**Graphiques 8, 9 et 10 :** Modélisation de la pharmacocinétique de l'amoxicilline chez la femme enceinte. Simulation de Monte Carlo sur 500 individus ayant reçu 500 mg d'amoxicilline q8h lors du second semestre (graphique 8, à gauche), du troisième trimestre (graphique 9, au milieu) ou à 3 mois post-partum (graphique 10, à droite). La ligne en pointillés représente la médiane de simulation des concentrations, les lignes pleines délimitent l'intervalle de confiance de 95% (Andrew et al., 2007).

Pariante et al. (2016) ont réalisé une revue systématique de 198 études portant sur les changements pharmacocinétiques chez la femme enceinte pour un médicament donné. 23 d'entre elles s'intéressaient en particulier à l'emploi des antibiotiques. Les résultats ont été synthétisés et triés par cohérence (voir les tableaux 11, 12 et 13). Les paramètres pharmacocinétiques étudiées ont été distingués pour la distribution (VD et fraction libre active), l'exposition (Cmax, Cmin et l'AUC) et l'élimination (t1/2 vie et clairance).

Drug [Reference]	Number of Studies	Total Number of Women (Nonpregnant/Pregnant)	Average Quality (24 Items)	Distribution Parameters	Exposure Parameters	Elimination Parameters	Trimester
Amoxicillin [43]	1	16/16	22	NR	NR	CI 140%, t <sub>1/2</sub> 81%	3rd
Azithromycin [47,51]	2	54/84	19.5	V <sub>d</sub> 121% <sup>&amp;</sup>	AUC 90% <sup>&amp;</sup>	t <sub>1/2</sub> 101% <sup>&amp;</sup>	1st-3rd
Cefatrizine [52]	1	20/20	19	NR	C <sub>max</sub> 55%, AUC 57%	t <sub>1/2</sub> 163%	2nd
Cefazolin [39,53,54]	3	10 <sup>5</sup> /54	18.6	V <sub>d</sub> 80% (72%-89%) <sup>&amp;</sup> , free fraction 131% <sup>&amp;</sup>	AUC 68% <sup>&amp;</sup>	CI 102% (65%-140%) <sup>&amp;</sup> , t <sub>1/2</sub> 65% <sup>&amp;</sup> , t <sub>1/2</sub> 131% <sup>&amp;</sup>	2nd-3rd
Cefoperazone [55]	1	9/11	13	Free fraction 208%	NR	NR	3rd
Cefradine [54]	1	12/12	19	V <sub>d</sub> 113%	AUC 62%	CI 154%, t <sub>1/2</sub> 73%	1st-3rd
Ceftazidime [56]	1	12/12	16	NR	NR	CI 165%	3rd
Cefuroxime [57]	1	7/7	13	V <sub>d</sub> 109%	AUC 69%	CI 142%, t <sub>1/2</sub> 75%	1st-3rd
Cloxacillin [48,58]	2	14/33	13.5	Free fraction 154% (146%-162%)	NR	NR	3rd
Flucloxacillin [58]	1	7/22	11	Free fraction 148%	NR	NR	3rd
Imipenem [59]	1	6/7	15	V <sub>d</sub> 249%	C <sub>max</sub> 34%, AUC 41%	CI 287%, t <sub>1/2</sub> 87%	3rd
Mecillinam [60]	1	6/10	17	V <sub>d</sub> 224%	C <sub>max</sub> 85%, AUC 85%	CI 103%, t <sub>1/2</sub> 142%	3rd
Moxifloxacin [61]	1	9/6	11	V <sub>d</sub> 329%	C <sub>max</sub> 31%, AUC 21%	t <sub>1/2</sub> 63%	3rd
Penicillin V [62]	1	6/6	16	NR	C <sub>max</sub> 96%, AUC 60%	CI 118%, t <sub>1/2</sub> 30%	3rd
Piperacillin [63-65]	3	11/18	12.3	V <sub>d</sub> 161%, V <sub>d</sub> 145% (136%-155%)	C <sub>max</sub> 50% <sup>&amp;</sup> , C <sub>max</sub> 57% <sup>&amp;</sup> , AUC 61% <sup>&amp;</sup> , AUC 110% <sup>&amp;</sup>	CI 284%, CI 130% (96%-165%), t <sub>1/2</sub> 86% (70%-135%)	3rd
Trimethoprim [66]	1	8/10	11	V <sub>d</sub> 407%	NR	CI 346%, t <sub>1/2</sub> 100%	2nd-3rd
Tazobactam [64]	1	6/5	13	V <sub>d</sub> 150%	C <sub>max</sub> 75%, AUC 106%	t <sub>1/2</sub> 156%	3rd

**Tableau 11 :** Modifications pharmacocinétiques cohérentes (confirmées par plusieurs études) ou rapportées une seule fois (non confirmées par d'autres études). Les résultats significatifs sont notés en gras. & : paramètres n'ayant pas été rapportés par toutes les études. NR : non rapporté.



Drug [Reference]	Number of Studies	Total Number of Women (Nonpregnant/Pregnant)	Average Quality	Distribution Parameters	Exposure Parameters	Elimination Parameters	Potential Sources for Inconsistency	Trimester
Ampicillin [67,68]	2	32/35	11.5	$V_d$ 96% <sup>&amp;</sup>	$C_{trough}$ 108% <sup>&amp;</sup> , AUC 79% <sup>&amp;</sup>	CI 122% <sup>&amp;</sup> , inconsistent data for $t_{1/2}$ <sup>d</sup>	Comparison group selection	3rd

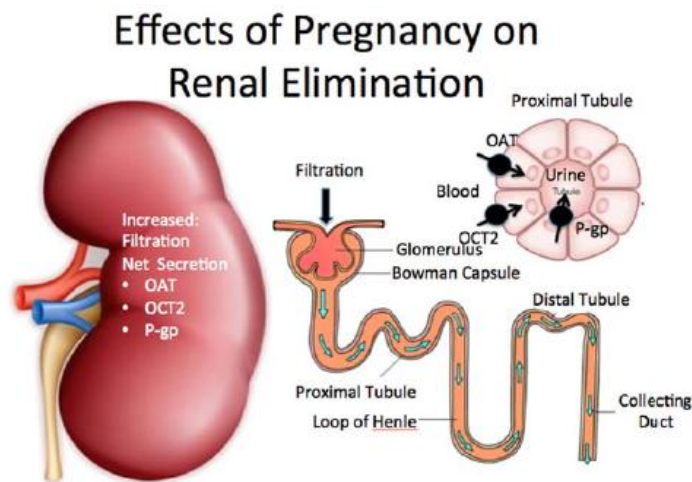
**Tableau 12 :** Modifications pharmacocinétiques incohérentes (modifications pharmacocinétiques contradictoires selon les études). & : paramètres ayant été reportés dans une seule étude ; d : valeurs non disponibles.

Class	Drug [Reference]	Number of Studies	Total Number of Women (Nonpregnant/Pregnant)	Average Quality	Distribution Parameters	Exposure Parameters	Elimination Parameters	Trimester
Antibiotics	Azlocillin [65]	1	4/7	9	$V_d$ 62%	$C_{max}$ 327%	CI 64%, $t_{1/2}$ 90%	2nd
	Cefotiam [225]	1	6/14	15	$V_d$ 246%	NR	CI 260%, $t_{1/2}$ 132%	3rd
	Ceftriaxone [53]	1	4/18	18	$V_d$ 81%	NR	CI 50%, $t_{1/2}$ 183%	3rd
	Gentamicin [53]	1	4/18	18	$V_d$ 75%	NR	CI 105%, $t_{1/2}$ 76%	3rd
	Sulbactam [68]	1	10/10	14	$V_d$ 87%	$C_{trough}$ 96%, AUC 78%	CI 117%, $t_{1/2}$ 87%	3rd

**Tableau 13 :** Modifications pharmacocinétiques qui ne sont pas significatives.

La plupart des études (79,3% d'entre elles) mettent en évidence que l'exposition est plus faible (AUC réduits) et l'élimination plus importante (clairance plus élevées et  $t_{1/2}$  vie réduits) pendant la gestation (Pariente et al., 2016; Verstegen and Ito, 2019). Dans 27,5% des études, seule un des 2 paramètres (élimination ou exposition) est modifié par la grossesse. Aucun des 2 ne l'est dans les 3,2% restants (Pariente et al., 2016). Certains résultats sont parfois contradictoires selon la prise en compte ou non du trimestre de gestation, et selon le groupe d'étude choisi. Pour l'ampicilline par exemple, les résultats concernant l'élimination étaient contradictoires et (Pariente et al., 2016) suggèrent que le choix du groupe contrôle en est à l'origine. Les femmes enceintes sont en effet souvent définies comme leur propre groupe contrôle après l'accouchement. Mais les modifications pharmacocinétiques liées à la grossesse peuvent perdurer jusqu'à 2 à 3 mois post-partum (Pariente et al., 2016; Verstegen and Ito, 2019).

Muller et al. (2008) n'auraient mis en évidence aucune modification pour l'amoxicilline chez la femme enceinte contrairement à certaines études plus récentes basées sur l'activité des transporteurs actifs rénaux. En effet, le niveaux d'activité apparente de certains transporteurs impliqués dans l'excrétion active rénale pourraient être augmentés pendant la gestation (glycoprotéine P, OCT2 et OAT1) (voir figure 7) (Isoherranen and Thummel, 2013; Tasnif et al., 2016). Ainsi, la clairance de l'amoxicilline (excrétée sous forme active par filtration et par sécrétion tubulaire par OAT1), augmenterait de plus 50% chez la femme au cours du second et du dernier trimestre de gestation par rapport aux valeurs post-partum (Tasnif et al., 2016). Une réduction des intervalles d'administration pourrait donc être considérée pour maintenir les concentrations plasmatiques au dessus des CMI.



**Figure 7:** Bilan des effets de la gestation sur la fonction rénale (altération de la filtration rénale et de l'activité des transporteurs rénaux)(Tasnif et al., 2016).

Les informations divergent pour la gentamicine selon l'espèce considérée. La pharmacocinétique ne serait pas impactée par la gestation chez la jument. Mais la clairance serait augmentée chez la femme enceinte et la brebis en fin de la gestation (Rebuelto and Loza, 2010).

Le pH urinaire devrait également être pris en compte car il pourrait impacter la sécrétion et la réabsorption de certaines molécules. L'augmentation de la filtration glomérulaire pourrait en effet être compensée par une modification de la réabsorption pH-dépendante. Cependant, la clairance de la céfazoline serait doublée chez la femme enceinte (7.44L/h) par rapport aux adultes en bonne santé (Allegaert et al., 2009; Viel-Therriault et al., 2019).

### 1.3. Choix de l'antibiotique

Les vétérinaires ont à leur disposition 9 familles d'antibiotiques différentes (les polypeptides n'ont pas été considérés car ils sont très rarement utilisés chez le chien et le chat). L'annexe 1 rappelle leurs principales propriétés. Deux critères devraient toujours être pris en compte par le vétérinaire lorsqu'il choisit un antibiotique : l'étiologie et le risque de toxicité pour le fœtus.

#### 1.3.1. *Selon le risque toxique*

##### → La toxicité foetale

Il existe très peu d'études concernant le risque de toxicité foetale lors d'administration d'antibiotiques pendant la gestation chez la chatte ou la chienne. La plupart des informations disponibles se limitent à la médecine humaine ou aux études réalisées sur les équidés ou les animaux de laboratoire comme observé précédemment. Papich et Davis (1986), Peterson et al. (2011) et Wiebe et Howard (2009) ont donc proposé de reprendre la classification en 5 lettres établie par la Food and Drug Administration à partir de 1972 (remplacée depuis 2015 par des paragraphes narratifs et explicatifs au sein des RCP) pour caractériser la sécurité d'emploi des antibiotiques chez la femelle gestante (voir l'annexe 2). La plupart des antibiotiques utilisés font partie de la catégorie B (soit « probablement sans danger pendant la gestation »).

Selon Rebuelto et Loza (2010), le choix de l'antibiothérapie doit reposer sur les 2 critères suivants :

→ Etre le meilleur traitement pour la mère (efficacité thérapeutique maximale, effets secondaires minimums et posologie appropriée). Il y aurait moins de risque de sous-dosage grâce à l'utilisation des posologies en mg/kg en médecine vétérinaire selon (Rebuelto and Loza (2010), bien que ce ne soit pas la meilleure méthode comme cela a été évoqué dans la partie pharmacocinétique du jeune.

→ Ne pas entraîner de risque toxique pour le fœtus (ou en l'absence d'alternatives, que le risque encouru soit le plus faible possible).

Cependant le risque n'est pas toujours facilement identifiable. Il dépend en effet des facteurs pris en compte (propriétés pharmacologiques de l'antibiotique choisi et passage placentaire, fonctionnement du placenta pendant la période considérée, stade gestationnel...).

Le risque toxique encouru par le fœtus, lors de l'administration d'une molécule thérapeutique à la mère pendant la gestation, comprend une toxicité dite propre et la tératogénicité.

Le risque toxique propre correspond à l'induction de lésions ou d'altérations suite à l'exposition à la molécule à des concentrations ou à des durées trop élevées, c'est-à-dire en dehors de l'index thérapeutique.

La tératogénicité correspond à la dysgénésie de certains organes qui survient suite à l'exposition du fœtus à une molécule qui possède ce potentiel. Elle se traduit en suivant par un retard de croissance, une carcinogénèse, des malformations structurelles ou dysfonctionnelles, voire la mort du fœtus (Einarson et al., 2001). Des précautions maximales doivent donc être prises pendant l'organogénèse afin de l'éviter, indépendamment du risque toxique. Le risque tératogène encouru est donc plus élevé lors du premier tiers de gestation (Rebuelto and Loza, 2010; Wiebe and Howard, 2009). Pendant cette période en effet, le placenta n'est pas encore en place et l'embryogénèse (en particulier l'organogénèse) a lieu. L'embryon baigne donc dans un fluide utérin dont les concentrations seraient identiques aux concentrations plasmatiques. L'embryon est par conséquent très sensible aux composés toxiques et tératogènes pendant cette période : soit jusqu'au 20ème jour après le pic de LH pré-ovulatoire (Rebuelto and Loza, 2010) ou la saillie (Papich and Davis, 1986) chez la chienne ; et jusqu'au 13ème (Rebuelto and Loza, 2010) voire au 15 jours (Papich and Davis, 1986) suite à la saillie chez la chatte.

En médecine humaine, Einarson et al. (2001) estiment qu'un traitement antibiotique adéquat ne devrait pas être refusé à la femme enceinte sur la base du manque de connaissance sur un agent antibactérien en particulier.

Les antibiotiques présentant un faible risque de transfert placentaire et à la BHM devraient être favorisés selon (Syme et al., 2004).

En médecine vétérinaire, Wiebe et Howard (2009) estiment aussi que dans certains cas, les bénéfices liés à l'utilisation de certains antibiotiques peuvent surpasser les risques encourus et connus. La présence d'une antibiorésistance innée ou acquise aux antibiotiques recommandés en première intention peut par exemple justifier leur utilisation.

A la lumière des informations disponibles dans la littérature scientifique vétérinaire et humaine (référéncées dans les annexes concernées), on peut classer les antibiotiques selon l'estimation du risque lié à leur utilisation pendant la gestation comme suivant :

- Antibiotiques considérés sans risques pendant la gestation (voir l'annexe 3)
- Antibiotiques déconseillés ou contre-indiqués pendant la gestation (voir l'annexe 4)

### → Les antibiotiques de première intention

L'antibiotique de première intention est un antibiotique qui n'entraîne pas d'effets secondaires toxiques ou indésirables pendant la gestation chez la mère et le fœtus. Il est disponible en France et possède (dans l'idéal) une AMM vétérinaire. L'activité d'un antibiotique de première intention a par ailleurs souvent été estimée sans risque pour le premier tiers de gestation.

L'annexe 3 regroupe dans ce contexte les recommandations en termes de choix de l'antibiothérapie en première intention (soit les bêtalactamines, les macrolides et les lincosamides).

#### *1.3.2. Selon l'indication*

Les antibiotiques référencés dans la littérature en médecine vétérinaire ou humaine ont été regroupés par indications chez la mère dans l'annexe 5.

### 1.4. Posologies

Aucune littérature spécifique fondée sur des études pharmacocinétiques chez la chienne ou la chatte pendant la gestation n'est actuellement disponible en médecine vétérinaire. Les modifications physiologiques évoquées chez la plupart des espèces semblent imposer un ajustement des posologies pendant la gestation (Tasnif et al., 2016), bien que ce dernier n'ait pas encore été défini précisément pour chaque antibiotique et selon la période de la gestation concernée. Dans tous les cas, assumer que la pharmacocinétique et l'efficacité thérapeutique sont identiques chez la femme enceinte par rapport aux autres individus est faux (Feghali and Mattison, 2011).

On pourrait estimer que le grand volume de distribution des aminoglycosides et des bêtalactamines chez la mère pendant la gestation pourrait nécessiter une augmentation de la dose et/ou de l'intervalle d'administration de ces familles d'antibiotiques (Nahum et al., 2006). Mais l'étude de la pharmacocinétique de chaque antibiotique chez la chienne et la chatte gestantes (et dans l'idéal concernées par la pathologie infectieuse ciblée) est obligatoire pour confirmer cette hypothèse.

Il est important de noter qu'il n'est pas établi que les changements pharmacocinétiques observés dans certaines études impactent véritablement l'efficacité de l'antibiotique concerné. Les concentrations étudiées sont en général les concentrations totales. Or ces dernières ne reflètent pas forcément l'activité de la molécule administrée (les concentrations libres sont bien plus intéressantes pour cela) (Pariente et al., 2016). Pariente et al. (2016) ajoutent que le nombre d'études adéquates passées en revue reste malgré tout assez faible, les femmes enceintes (comme la chienne et la chatte gestante) étant très souvent exclues des études cliniques.

Les conséquences des changements pharmacocinétiques chez la femme enceinte restent donc encore floues : y a-t-il des modifications de l'efficacité thérapeutique ? des effets secondaires ? Ainsi l'intérêt de l'adaptation d'une posologie, sur la base de modifications pharmacocinétiques mises en évidence dans une étude, devrait toujours être contrebalancé par le risque de survenue d'échec thérapeutique et d'effets indésirables.

Feghali et Mattison (2011) évoquaient par ailleurs l'existence d'une variabilité interindividuelle concernant la clairance des molécules éliminées par voie rénale, malgré la prise en compte des modifications pharmacocinétiques de la gestation (augmentation du débit de filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal). Considérer les femmes enceintes comme

une population à laquelle on pourrait généraliser des modifications pharmacocinétiques préétablies est donc aussi une erreur de simplification (Feghali and Mattison, 2011).

Les posologies présentées dans l'annexe 11 concernent donc le chat et le chien adulte, en l'absence de données spécifiques à la gestation (Giguère, 2013). La durée d'une antibiothérapie est généralement établie sur la sévérité et le type de l'atteinte infectieuse. Ainsi, une prescription de 7 à 10 jours pourrait suffire dans la majorité des cas où l'atteinte est modérée (infection non compliquée). Certains auteurs proposent de fixer l'arrêt de l'antibiothérapie à 48h après la disparition des signes infectieux (bactériologie comprise). Les affections sévères (pneumonie, pyélonéphrite), chroniques, qui concernent un individu immunodéprimé ou des sites dont l'accès est plus difficile (notamment les affections cutanées profondes, l'ostéomyélite et la méningite) nécessiteraient une antibiothérapie de plus longue durée (avec un minimum de 4 semaines). La chronicité doit aussi être prise en compte car elle s'accompagne la plupart du temps de remaniements tissulaires (modification de la vascularisation et de l'immunité locales) (Giguère, 2013).

## 2. Pendant la période néonatale, le présevrage et la lactation

La période considérée dans cette partie concerne la phase de transition du fœtus vers l'animal sevré : soit la période néonatale (de la naissance jusqu'à 4 semaines) puis la période pédiatrique précoce (aussi appelée période de présevrage) jusqu'à 8 semaines.

### 2.1. Indications

Le vétérinaire est souvent amené à prescrire des antibiotiques lors de cette période car le nouveau-né présente une grande sensibilité aux agents infectieux à la naissance. Le risque majeur encouru pour le jeune individu reste en premier lieu la septicémie néonatale. D'autres pathologies infectieuses moins généralisées peuvent également survenir. Certaines d'entre elles présentent malgré tout un risque élevé d'évolution vers la septicémie.

#### 2.1.1. *Données épidémio-cliniques*

La mise-bas, le post-partum immédiat et les premiers jours de vie sont associés à un taux de mortalité périnatale élevé chez le chiot. L'ensemble morbidité et mortalité s'élève de 5 à 35% selon les facteurs de risques pris en compte (Guerrero et al., 2018; Münnich, 2008; Münnich and Küchenmeister, 2014).

Chastant-Maillard et al. (2017) rapportent un taux de mortalité néonatale et pédiatrique plus faible concernant le chiot de race en France (données issues de 204 537 chiots d'élevages français entre 2010 et 2014) soit 13,4% de chiots morts avant le sevrage et 7,4% de mort-nés (toute cause confondue). Mais ils concèdent que dans la littérature, les taux sont en général plus élevés avec 18,6 à 22,9% de mortalité totale chez le chiot (dont 5,6 à 10% de mort-nés) (Chastant-Maillard et al., 2017). La mortalité survient dans 75 à 90% des cas au cours des 2-3 premières semaines de vie, le plus souvent à la suite d'une septicémie (Zakošek Pipan et al., 2019).

Fourrier et al. (2017) ont étudié le taux de mortalité néonatale et pédiatrique (toute cause confondue) chez le chaton grâce à la constitution et l'analyse d'une banque de données de 28065 chatons de race nés dans des élevages français entre 2011 et 2014. Ils ont ainsi trouvé un taux de mortalité avant le sevrage de 15,7% pour le chaton (plus faible que celui rapporté par la littérature, compris entre 16,3 et 29,1%). Le taux de mort-nés était de 8,5%. La mortalité néonatale et pédiatrique s'élevait à 8,2%. (Fournier et al., 2017).

Les pathologies infectieuses bactériennes constituent la seconde cause de mortalité chez le nouveau-né après les problèmes de mise-bas (mise-bas dystocique ou prolongée en particulier), particulièrement pendant la première semaine d'âge (Meloni et al., 2014; Münnich and Küchenmeister, 2014). En conditions physiologiques (prise du colostrum correcte, absence de stress ou de pathologie concomitante), la colonisation du nouveau-né par les bactéries commensales s'effectue lors des premiers jours de vie et ne provoque que de légers symptômes (auto-limitants voire subcliniques) (Münnich and Küchenmeister, 2014). Mais le nouveau-né est très sensible : des infections bactériennes peuvent survenir suite à la prolifération de ces agents commensaux (de la peau et des muqueuses le plus souvent), du fait de l'immaturité du statut immunitaire à la naissance et de la présence de facteurs de risques aggravants (Zakošek Pipan et al., 2019).

La plupart des facteurs de risques non infectieux prédisposent en effet le chiot ou le chaton aux pathologies infectieuses : on trouve parmi les plus fréquents le syndrome de détresse respiratoire (hypoxie secondaire à la traction ou la compression précoce de la circulation ombilicale), les procédures obstétriques, l'ensemble des « 3H » (hypothermie, hypoglycémie et/ou déshydratation) et les anomalies congénitales (voir la figure 8). Münnich et

Küchenmeister (2014) ont ainsi justifié l'intérêt d'une administration parentérale prophylactique d'amoxicilline-acide clavulanique lors d'hypothermie modérée à sévère chez le chiot. Les chiots souffrant d'hypothermie, non traités et infectés par *E.coli* seraient en effet plus à risque de mortalité que les chiots traités dans la même situation.

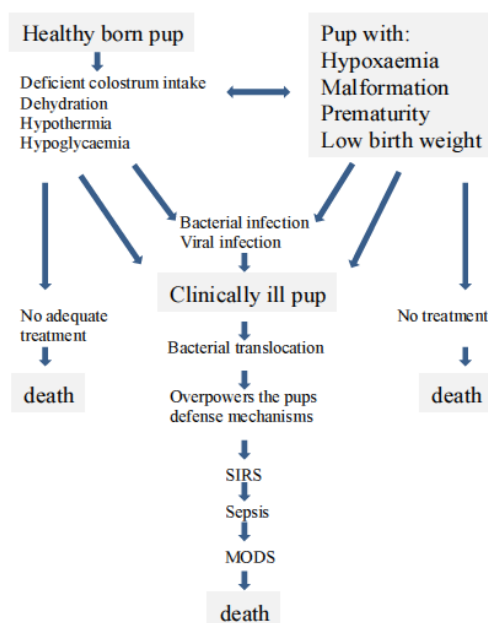


Figure 1. Possible pathways to neonatal mortality in puppies during the first week (SIRS, systemic inflammatory response syndrome; MODS, multiple organ deficiency syndrome)

**Figure 8 :** Critères potentiellement en cause de la mortalité néonatale du chiot au cours de la première semaine (Münnich and Küchenmeister, 2014).

Lorsque la cause de la mortalité est infectieuse - qu'elle soit primaire ou secondaire - l'implication est le plus souvent bactérienne et moins souvent virale chez le chiot (la plupart des adultes étant correctement vaccinés notamment) (Münnich and Küchenmeister, 2014; Zakošek Pipan et al., 2019). Dans le cadre des investigations réalisées par Münnich et Küchenmeister (2014) sur 517 chiots (race variable, issus de 144 portées), le diagnostic étiologique des pathologies infectieuses relevait en effet d'une infection bactérienne systémique dans 36,4% des cas (188 chiots), d'une infection bactérienne locale dans 36% des cas (186 chiots) et d'une septicémie, d'un choc septique ou d'une toxémie dans 27,6% des cas (143 chiots).

Les espèces bactériennes les plus souvent impliquées chez le chiot appartiennent à la famille des *Enterobacteriaceae* (*Eschericia coli*, *Streptococcus* sp. dont les  $\beta$ -streptocoques et *Streptococcus canis*, *Staphylococcus* sp - dont *S.canis*, *S.pseudointermedius* et *S.aureus*, *Pseudomonas* sp., *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus* sp. et anaérobies). *Eschericia coli* (40,6%), *Streptococcus* sp. (7,5%) et *Staphylococcus* sp (25%) sont plus particulièrement impliqués lors de la réalisation de bactériologie post-mortem (voir le tableau 14) (Guerrero et al., 2018; Münnich and Küchenmeister, 2014; Schäfer-Somi et al., 2003; Zakošek Pipan et al., 2019).

Bacterial species	Isolates	
	n	(%)
<i>Streptococcus</i> sp.	19	7.5
<i>S. canis</i>	16	6.3
<i>S. aureus</i>	10	3.9
<i>S. pseudointermedius</i>	35	13.8
<i>E. coli</i> , betahaemolytic <i>E. coli</i>	67 + 36	40.6
<i>Proteus</i> sp.	12	4.7
<i>Pseudomonas</i> sp.	2	0.8
<i>P. aeruginosa</i>	6	2.4
<i>P. multocida</i>	1	0.4
<i>K. pneumoniae</i>	3	1.2
<i>Enterococcus</i> sp.	9	3.5
CNS*	4	0.6
<i>Hafnia alvei</i>	1	0.4
<i>S. typhimurium</i> var. <i>cop.</i>	1	0.4
<i>C. perfringens</i>	6	2.4
<i>Klebsiella</i> sp.	2	0.8
<i>Acinetobacter</i> sp.	2	0.8
<i>Bacillus cereus</i>	2	0.8
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	0.4
<i>Enterobacter</i>	5	2.0
<i>Citrobacter</i> sp.	3	1.2
<i>S.dysgalactiae</i> Biov. <i>equisimilis</i>	2	0.8
Nonfermenter	1	0.4
<i>Micrococcus</i> sp.	2	0.8
<i>P. mirabilis</i>	3	1.2
Non-specific bacteria	3	1.2
Total isolates	254	100.0

\*CNS, coagulase-negative staphylococci.

**Tableau 14 :** Distribution des espèces bactériennes majoritaire chez le chiot sur la base de l'analyse des isolats post-mortem (254 isolats bactériens issus de différents organes prélevés sur 171 chiots)(Münnich and Küchenmeister, 2014).

*E.coli* est souvent associée à une grande variété d'affections intestinales, bien qu'elle puisse également entraîner des infections systémiques voire une septicémie. Elle fait partie de la flore commensale digestive et est occasionnellement isolée de la flore vaginale des chiennes en bonne santé. Elle est souvent mise en cause lors des analyses des échantillons issus des chiots malades et pourrait, en l'absence de conditions favorables à sa prolifération, également faire partie de la flore commensale du chiot. Les staphylocoques sont quand à eux souvent impliqués en cas de pathologie dermatologique (Münnich and Lübke-Becker, 2004).

Lamm et al. (2010) ont conduit une étude rétrospective des infections causées par les streptocoques chez 393 chiens : leurs résultats ont mis en évidence que le fœtus et le nouveau-né sont beaucoup plus susceptibles de développer une infection par des streptocoques que les autres groupes d'âge. La septicémie qu'ils induisent est en effet une cause importante d'avortement et de mortalité néonatale. Les espèces les plus isolées chez le chien (tout âge confondu) sont *S.canis* (88 cas, 22,4%), *S.dysgalactiae* ssp *equisimilis* (13 cas, 3,3%) et *S.equi* ssp *zooepidemicus* (4 cas, 1%). Les infections ont été associées à des dermatites (29 chiens), des pneumonies (24 chiens) ainsi que des septicémies adultes, fœtales et néonatales (16 chiots morts en conséquence) (voir le tableau 15). Les streptocoques doivent donc être pris en compte dans le diagnostic différentiel de tous les cas d'avortement, de septicémie, de dermatite et de pneumonie chez le chiot (culture bactérienne aérobie et histopathologie), bien que la significativité de leur présence doit toujours être interprétée dans le cadre des signes

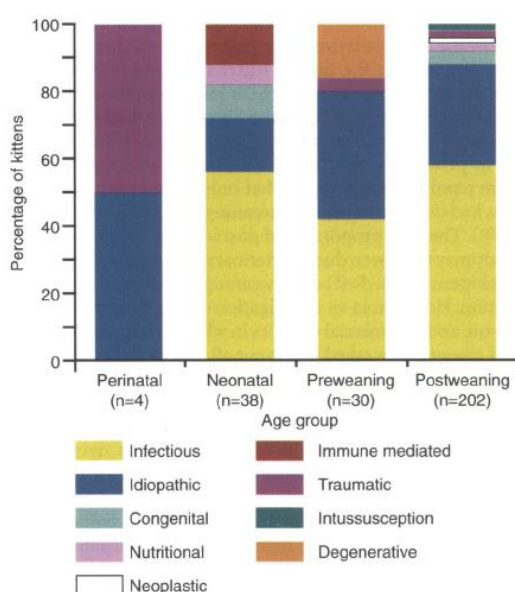


cliniques et des anomalies pathologiques. Ce sont en effet des pathogènes opportunistes qui résident habituellement dans la flore commensale du tractus respiratoire supérieur, intestinale, du bas appareil urinaire et du tractus génital. L'infection par les streptocoques survient souvent en association avec d'autres agents pathogènes (267 cas, 68%), notamment dans le cadre de dermatite ou de pneumonie

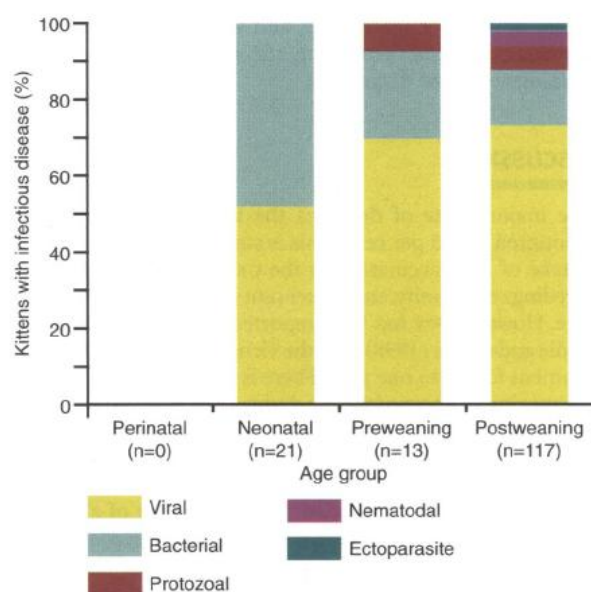
Organism	Septicemia	Dermatitis	Pneumonia	Placentitis	Total Cases
$\gamma$ -hemolytic <i>Streptococcus</i> spp	13	5	8	0	160
$\beta$ -hemolytic <i>Streptococcus</i> spp	3	9	5	0	42
Multiple <i>Streptococcus</i> spp	5	7	5	1	79
<i>S. canis</i>	6	7	4	1	88
<i>S. equi</i> ssp <i>zooepidemicus</i>			1		4
<i>S. dysgalactiae</i> ssp <i>equisimilis</i>	2	1	1		13
Other <i>Streptococcus</i> spp					7
Total	29	29	24	2	393

**Tableau 15 :** Association entre la mise en évidence de *Streptococcus* sp et la présence d'une pathologie chez 393 chiens (sur la base de l'évaluation pathologique de chaque individu). Les différentes espèces et les catégories de pathologies s'excluent mutuellement (Lamm et al., 2010).

Chez le chaton, l'évaluation rétrospective des analyses histopathologiques post-mortem obtenues sur 274 individus (de la naissance jusqu'à 16 semaines) issus de contextes variés (refuges, propriétaires particuliers ou inconnu) entre 1986 et 2000 en Angleterre a été réalisée par Cave et al. (2002). Les résultats mettent en évidence que 55% (151 chatons) de la mortalité étaient d'origine infectieuse, dont 20% d'origine bactérienne (abcès, bronchites, pneumonies, entérites, péritonites, nécrose hépatique, méningo-encéphalite, septicémie (voir le graphique 11)). Les infections virales semblent responsables de la majorité des pathologies infectieuses dans tous les groupes d'âge étudiés chez le chaton, bien que les infections bactériennes aient été observées dans presque la moitié des cas de mortalité néonatale (voir le graphique 12). Cependant le nombre d'individu dans le groupe des nouveau-nés et avant le sevrage est assez faible (respectivement 42 et 30 individus) (Cave et al., 2002).



**Graphique 11 :** Pourcentage de chatons par tranche d'âge et par cause de mortalité (Cave et al., 2002).



**Graphique 12 :** Pourcentage de chaton par tranche d'âge et par type d'agent infectieux impliqué (Cave et al., 2002).

Selon Bücheler (1999), les causes infectieuses contribueraient à la mortalité plus tardive chez le chaton (très peu les premier jours de vie), soit juste avant et après le sevrage entre 3 et 4 semaines, lorsque le taux d'anticorps maternel est au plus bas. Les infections respiratoires (*Chlamydia* sp, *Mycoplasma* sp, *Bordetella* sp, *Pasteurella* sp) et gastro-intestinales (*E.coli*, *Salmonella* sp, *Campylobacter* sp) domineraient dans ce contexte devant les infections cutanées (*Staphylococcus* sp, *Streptococcus* sp) et systémiques (septicémie bactérienne causée par des bactéries ubiquitaires : le plus souvent par des bactéries à Gram négatif comme *E.coli*, Streptocoques beta-hémolytiques, *Klebsiella* sp, *Pseudomonas* sp, *Enterobacter* sp, *Enterococcus* sp, *Clostridium* sp, *Bacteroides* sp, *Pasteurella* sp et *Salmonella* sp). Selon (Seguin et al., 2004) (sur la base de sources secondaires et antérieures à l'étude de (Cave et al., 2002)), la septicémie bactérienne serait la cause majoritaire de mortalité chez le chaton âgé de 10 jours à 4 semaines.

### 2.1.2. La septicémie néonatale

#### → Etiologie

La septicémie est la première cause de mortalité chez le chiot et le chaton pendant la période néonatale. Le nouveau-né présente en effet une grande sensibilité au cours des 3 premières semaines d'âge. La mortalité néonatale est majoritaire au cours de la 1ère semaine dans ce contexte (Gollehon and Anderson-Berry, 2019; Meloni et al., 2014; Münnich and Küchenmeister, 2014; Peterson et al., 2011; Zakošek Pipan et al., 2019).

Comme expliqué précédemment, les espèces bactériennes les plus souvent impliquées – seules ou en association – sont *Eschericia coli*, *Streptococcus* sp, *Staphylococcus* sp, *Pseudomonas* sp., *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp. et *Proteus* sp. (Giguère, 2013; Jones, 1987; Meloni et al., 2014; Münnich and Küchenmeister, 2014; Zakošek Pipan et al., 2019). Dix-neuf des 51 cas investigués par Meloni et al. (2014) chez le chiot concernaient *E.coli*. Douze des 51 cas ont été associés à une culture bactérienne négative ou à la flore commensale (*E.coli* pouvant également en faire partie) (Meloni et al., 2014).

*Pasteurella multocida* serait assez fréquente dans la septicémie néonatale du chaton (pas du chiot) (Peterson et al., 2011).

Le chaton serait particulièrement à risque de septicémie en cas d'infection par des streptocoques du groupe G (ubiquitaire de la muqueuse vaginale des chattes) comme *Streptococcus canis* (Peterson et al., 2011; Taillefer and Dunn, 2004).

La septicémie est favorisée par l'immaturité fonctionnelle voire le déficit des défenses mécaniques, cellulaires et humorales du nouveau-né à la naissance. Une lésion intestinale (lors d'hypoxie ou d'état de choc par exemple), une prolifération bactérienne (au niveau ombilical par exemple) ou une immunodépression (immunodépression physiologique du nouveau-né, déficit de prise du colostrum) peuvent ainsi entraîner le passage (dit translocation) d'une bactérie (qu'elle soit commensale ou non) voire de ses endotoxines (les lipopolysaccharides LPS) vers les organes. Le nouveau-né est de ce fait plus sensible aux infections bactériennes issues de sa propre flore, de la flore maternelle ou de l'environnement (Gollehon and Anderson-Berry, 2019; Meloni et al., 2014; Münnich and Küchenmeister, 2014; Peterson et al., 2011; Zakošek Pipan et al., 2019).

Si la perméabilité de l'épithélium intestinal du nouveau-né lors des premières heures de vie semble particulièrement propice à la translocation bactérienne, cette dernière peut aussi survenir au niveau de la sphère ombilicale, respiratoire, cutanée et/ou uro-génitale. La translocation bactérienne peut en effet survenir à travers n'importe quelle muqueuse ou plaie infectée (plaie de caudectomie, ligature du cordon ombilical, omphalite, infection ou affection respiratoire, infection gastro-intestinale, infection du tractus urinaire voire même dermatite) (Meloni et al., 2014; Münnich and Küchenmeister, 2014; Münnich and Lübke-Becker, 2004; Philbey et al., 2013; Schäfer-Somi et al., 2003).

Philbey et al. (2013) ont étudié la mortalité néonatale de 20 chiots issus de 9 portées entre 1986 et 2010 : ils ont comptabilisé 4 septicémies néonatales potentiellement secondaires à une translocation ou à l'inhalation de *S.pseudointermedius* d'origine cutanée (dermatite et pododermatite) (Philbey et al., 2013).

L'origine pourrait aussi être maternelle : une contamination in utero (transplacentaire), le contact avec des matières contaminées per- ou post-partum (sécrétions vaginales ou oronasales, fèces) voire l'ingestion de lait contaminé par une bactérie pathogène peuvent induire une septicémie chez le nouveau-né (Meloni et al., 2014; Münnich and Küchenmeister, 2014; Münnich and Lübke-Becker, 2004; Philbey et al., 2013; Schäfer-Somi et al., 2003).

En médecine humaine, la septicémie néonatale est caractérisée plus précisément grâce la précocité de son apparition. Elle est dite précoce entre la naissance et 3 jours d'âge, puis tardive à partir du 4ème jour d'âge. La septicémie tardive pourrait se déclencher jusqu'au 90ème jour d'âge. 85% des nourrissons présenteraient une septicémie précoce dans les 24 premières heures (âge médian d'apparition estimé à 6heures) mais chez le nouveau-né prématuré ou de petit poids de naissance son apparition pourrait être encore plus rapide (il y est par ailleurs 10 à 20 fois plus susceptible) (Gollehon and Anderson-Berry, 2019). La précocité de la septicémie permet en général d'évaluer la source de l'infection. Une septicémie précoce est en effet associée à l'acquisition par le nouveau-né de microorganismes issus de la mère par voie hématogène, transplacentaire, par ascension du col (commun) ou par passage de la filière pelvienne à la naissance. Une septicémie plus tardive est au contraire plutôt associée à la colonisation de la peau, du tractus respiratoire, des conjonctives, du tractus gastro-intestinal ou de l'ombilic par des agents bactériens environnementaux ou transmis par le personnel soignant (Gollehon and Anderson-Berry, 2019).

Les facteurs de risques associés à une septicémie néonatale précoce en médecine humaine et pouvant être comparés à la médecine vétérinaire sont de 3 types (Gollehon and Anderson-Berry, 2019) :

- Les facteurs maternels (Streptocoques beta hémolytiques, ITU, chorioamnionite, malnutrition, historique d'avortement récurrents)
- Les facteurs fœtaux (faible score APGAR, anomalies congénitales, petit poids de naissance, asphyxie ou naissance difficile)
- Les facteurs iatrogènes (mauvaise prise en charge du nouveau-né à la naissance)

Les facteurs de risques associés à une septicémie tardive (et pouvant être comparés à la médecine vétérinaire) sont de 2 types (Gollehon and Anderson-Berry, 2019) :

- Les facteurs iatrogènes (cathétérisme central veineux ou urinaire, échec de la réalimentation assistée, ventilation à pression positive continue, utilisation d'inhibiteurs de la pompe à proton)
- Les facteurs liés à la présence d'une pathologie néonatale (naissance prématurée, pathologie gastro-intestinale)

→ Implication clinique pour le nouveau-né

Une septicémie doit être suspectée dès la présence de l'un des signes suivants : hypothermie, anorexie, faiblesse ou inactivité, absence de prise de poids ou du réflexe de succion, diarrhée, cyanose, vocalisations excessives, coma et/ou convulsions, nécrose des extrémités (oreilles, queue, doigts secondairement à une hypoxie, une hypovolémie ou une vasculite). Les symptômes sont en général peu spécifiques, surviennent brutalement et évoluent rapidement. La mort soudaine des nouveau-nés peut être le seul signe clinique en cas d'évolution suraiguë ou subaiguë (Meloni et al., 2014).

L'examen post-mortem et ses prélèvements associés (analyses bactériologiques et antibiogramme a minima voire analyses histologiques selon les auteurs) semble être l'outil diagnostique le plus fiable mais il reste tardif (mort des nouveau-nés rapide, possiblement avant l'établissement des lésions typiques évocatrices). Il reste néanmoins très utile pour améliorer la gestion des autres nouveau-nés de la portée voire des futures gestations de la mère (Meloni et al., 2014).

En médecine humaine, la pneumonie serait la clinique la plus fréquente en cas de septicémie précoce et la méningite ou la bactériémie en cas de septicémie tardive (Gollehon and Anderson-Berry, 2019).

Taillefer et Dunn (2004) ont rapporté trois cas de septicémie à *S.canis* chez des chatons âgés de 8 semaines (présentés pour une hyperthermie et une faiblesse généralisée d'apparition aiguë, l'un des 3 chatons étant mort à la présentation). Un syndrome de choc septicémique toxique induit par l'infection du streptocoque (appartenant au groupe G) a été suspecté sur la base de la rapidité d'évolution de la septicémie, des résultats de l'analyse post-mortem et de la bactériologie menée sur les 3 chatons : la même source infectieuse avait en effet été mise en évidence chez ces derniers. La mère de la portée avait développé une mammite sévère 2 semaines auparavant (ayant nécessité une mammectomie partielle en plus d'une antibiothérapie) qui avait motivé l'adoption de la portée par une autre chatte. L'agent bactérien en cause n'avait cependant pas été identifié, empêchant sa mise en cause dans la septicémie des chatons.

La septicémie néonatale reste de mauvais pronostic : plus de 60% des chiots atteints meurent au cours de la 1ère semaine (Münnich and Küchenmeister, 2014) et la mise en place du traitement est en général différée et peu efficace (Meloni et al., 2014). Par comparaison, en

médecine humaine la mortalité peut atteindre 50% chez les nouveau-nés non traités et l'infection est responsable de 13 à 15% de la mortalité néonatale pendant le premier mois de vie (toutes causes confondues) (Gollehon and Anderson-Berry, 2019).

### 2.1.3. Omphalite

#### → Etiologie

L'exposition du cordon ombilical aux des bactéries (potentiellement pathogènes et invasives) de l'environnement augmente le risque d'infection néonatal chez toutes les espèces (Imdad et al., 2013b; Peterson et al., 2011; Rampacci et al., 2017).

Une hygiène médiocre ou mauvaise peut être un facteur prédisposant à l'omphalite mais il peut également y avoir une cause sous-jacente. *Staphylococcus* sp, *Streptococcus* sp, *Salmonella* sp et *E.coli* sont souvent isolés (Peterson et al., 2011).

#### → Implication clinique pour le nouveau-né

Une inflammation de l'ombilic (omphalite ou omphalophlébite) doit être suspectée en cas de rougeur, de gonflement et d'exsudation de fluides au niveau de l'ombilic. L'infection de l'ombilic est assez fréquente chez le nouveau-né et peut engendrer des complications parfois sévères (abcès hépatique, encéphalite bactérienne, voie d'entrée en cause d'une septicémie) (Hargis and Thomassen, 1980; Peterson et al., 2011).

Aucune source primaire n'est disponible dans la littérature vétérinaire chez le chiot et le chaton à ce jour concernant les pathologies ombilicales et les complications associées. Rampacci et al. (2017) ont étudié le type de bactérie et leur sensibilité aux antimicrobiens lors d'omphalite chez le poulain (40 poulains âgés de 1 à 30), l'ombilic ayant été examiné par échographie et par prélèvement pour bactériologie (une hémoculture ayant également été réalisée en cas d'hyperthermie et de modification des paramètres sanguins). Quatre-vingt quinze pour cent des 40 poulains examinés présentaient une omphalite associée à de la fièvre (19 poulains), des troubles gastro-intestinaux (6 poulains) ou ostéo-articulaires (14 poulains). Onze d'entre eux avaient développé une septicémie bactérienne (des Entérobactéries et des bactéries à Gram positif ayant été le plus souvent isolées, dont *E.coli* et *K.pneumonia* le plus fréquemment). Le traitement antibiotique s'est révélé efficace chez les poulains ayant été traités seulement par gestion médicale mais la gestion chirurgicale par omphalectomie avait été réalisée dans la plupart des cas du fait de la dégradation clinique malgré l'antibiothérapie, d'une septicémie ou d'infections multifocales. La gestion chirurgicale permettrait de réduire le temps de guérison et le risque de diffusion hématogène bactérienne (bien que le risque anesthésique et d'adhésions secondaires à la laparotomie doivent être également considérés). La prévention de l'infection ombilicale reste la meilleure stratégie à appliquer dès la naissance, avec une bonne hygiène environnementale, la prise adéquate du colostrum et la désinfection de l'ombilic régulière chez le nouveau-né (Rampacci et al., 2017).

En médecine humaine, de nombreuses études rapportent les bénéfices préventifs de l'application d'antiseptiques locaux sur l'ombilic du nouveau-né : l'application de chlorhexidine 4% est facile, accessible et réduirait significativement le taux de mortalité néonatale (toute cause confondue) et d'omphalite, notamment au cours de la première semaine de vie dans les pays en cours de développement (Imdad et al., 2013b, 2013a; Shariff et al., 2016). Néanmoins, certaines études ont réfuté le bénéfice préventif de l'application d'antiseptiques sur le cordon ombilical chez le nouveau-né dans un cadre hospitalier dans les pays développés, en Europe et aux Etats-Unis (Stewart et al., 2016). Sécher le cordon

ombilical et favoriser le contact avec la flore maternelle a priori protectrice seraient donc à privilégier pour l'instant dans les pays développés (ce n'est pas le cas en France).

#### 2.1.4. L'abcès hépatique

##### → Etiologie

L'abcès hépatique serait plus fréquent chez le chiot que chez le chaton, sur des jeunes âgés de 3 à 70 jours et souvent issus de grandes portées. Il peut aussi être d'origine hématogène, biliaire ou péritonéale mais il faut toujours vérifier l'ombilic car l'infection ombilicale post-partum est fréquemment en cause.

##### → Implication clinique pour le nouveau-né

Une détérioration rapide du statut clinique du jeune pourra être observée (abattement, maigreur, déshydratation, distension abdominale possible par hépatomégalie, péritonite) et la mort survient souvent dans les 2 à 4 semaines après. La mort brutale est également possible (découverte de l'abcès post-mortem) (Peterson et al., 2011). Hargis et Thomassen (1980) ont ainsi décrit la mise en évidence post-mortem d'abcès hépatiques chez 49 chiots de race Beagle, morts au cours des 10 premières semaines de vie (article indisponible). Leurs résultats mettraient en évidence l'origine ombilicale des abcès hépatiques. Ces derniers auraient été fréquemment constitués de bactéries cocciformes à Gram positif, souvent identifiées par les auteurs comme des staphylocoques (voire des streptocoques moins souvent). Les chiots présentant un abcès hépatique mourraient dès 3 jours d'âge (avant 4 semaines pour 94% d'entre eux soit 46 chiots). Drainer l'abcès hépatique peut être nécessaire en plus de l'antibiothérapie (Hargis and Thomassen, 1980).

#### 2.1.5. L'appareil respiratoire

La majorité des affections respiratoires chez le chiot et le chaton sont d'origine infectieuse virale. Jones (Jones, 1987) estime donc dans ce contexte que l'antibiothérapie n'est pas essentielle car elle ne ralentirait pas la progression de l'infection et ne préviendrait pas non plus les surinfections bactériennes. Seule la preuve d'une infection bactérienne (aspiration de la flore oropharyngée, surinfection bactérienne) devrait justifier l'initiation d'une antibiothérapie (Jones, 1987).

##### **a) *Infections des voies aériennes supérieures***

##### → Etiologie

La trachéobronchite infectieuse présente une étiologie complexe bactérienne et virale (toux du chenil chez le chien), *Bordetella bronchiseptica*, *Streptococcus* spp et *Mycoplasma* spp étant les agents bactériens le plus fréquemment impliqués. L'atteinte bactérienne est le plus souvent secondaire à l'infection virale mais certaines atteintes bactériennes primaires ont été évoquées dans la littérature chez le chat (*Bordetella bronchiseptica*, *Chlamydia felis*, *Streptococcus* sp et *Mycoplasma* sp).

##### → Implication clinique pour le nouveau-né

L'expression et l'implication clinique est plus importante chez le chiot et le chaton : ils sont plus à risque de développer une bronchopneumonie secondaire suite à l'atteinte du tractus supérieur par rapport à l'adulte. La présence d'un écoulement muqueux à muco-purulent oculaire ou nasal, d'épistaxis, d'éternuements, d'une conjonctivite (voire d'une toux chez le

chien) doivent faire suspecter une atteinte des voies aériennes supérieures (Lappin et al., 2017; Peterson et al., 2011).

La cytologie, la bactériologie et le test de sensibilité bactérienne à partir des écoulements présenteraient un intérêt très limité dans le diagnostic de l'infection bactérienne et le choix de l'antibiotique. En effet, certains pathogènes ne peuvent pas être obtenus par culture standard (comme *Chlamydia* et *Mycoplasma*). L'interprétation des résultats d'une culture positive reste par ailleurs difficile (représentativité de la flore commensale par exemple). La réalisation d'une PCR serait plus intéressante, notamment lorsque plusieurs individus sont atteints. L'idéal serait de réaliser une bactériologie sur lavage trans-trachéal, surtout si une bronchopneumonie a été objectivée à la radiographie. Cet examen complémentaire comporte cependant un risque non négligeable chez le nouveau-né et le jeune animal (Lappin et al., 2017; Peterson et al., 2011).

Selon Lappin et al. (2017), l'écoulement nasal muqueux (en l'absence de composant purulent) ne nécessiterait pas de traitement antibiotique du fait de la grande probabilité d'une infection virale sans complications. Ils recommandent également chez l'adulte de temporiser l'antibiothérapie dans le cas d'une clinique modérée de moins de 10 jours, l'infection pouvant se résoudre spontanément dans ce contexte. La présence de fièvre, d'une léthargie ou d'une anorexie concomitante à des écoulements muco-purulents peuvent néanmoins faire considérer une antibiothérapie avant 10 jours d'évolution. On pourrait aussi raisonnablement considérer de traiter le très jeune animal du fait du risque d'aggravation de l'infection (prévention du risque de bronchopneumonie). La plupart des infections du tractus respiratoire supérieur se résolvent dans les 10 jours chez l'adulte, avec ou sans antibiothérapie. L'absence d'amélioration au-delà de 10 jours doit motiver l'investigation d'une résistance bactérienne ou la révision du diagnostic avant de changer d'antibiothérapie (Lappin et al., 2017).

#### ***b) Infections des voies aériennes profondes***

On peut considérer deux types de pneumonie bactérienne : la pneumonie primaire (infection bactérienne primaire en cause) ou la pneumonie secondaire (prolifération de pathogènes opportunistes issus de la flore commensale respiratoire ou digestive à la faveur d'une fausse déglutition du contenu gastro-intestinal, de l'inhalation d'un corps étranger, de l'aspiration de méconium, d'une infection systémique ou de l'extension d'une infection des voies aériennes supérieures, d'une immunosuppression). La pneumonie infectieuse serait le plus souvent secondaire chez le chiot et le chaton (Peterson et al., 2011).

##### ***→ La pneumonie bactérienne***

###### ***○ Etiologie***

La pneumonie bactérienne primaire est due le plus souvent à l'infection par *Bordetella bronchiseptica* seule ou en co-infection lors de trachéobronchite virale chez le chiot. *Bordetella bronchiseptica* peut perturber les défenses mécaniques de l'hôte (dont l'escalator muco-ciliaire respiratoire et le fonctionnement des cellules immunitaires comme les macrophages) de façon à favoriser l'invasion du tractus respiratoire inférieur. Elle est peu fréquente chez le chaton (pneumonie le plus souvent secondaire) mais des cas de pneumonie primaire à *Chlamydia felis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Streptococcus* sp et *Mycoplasma* sp ont déjà été rapportés dans la littérature et doivent être suspectés en cas d'atteinte sévère. *Streptococcus zooepidemicus* et *Pasteurella* spp peuvent aussi être impliquées en tant qu'agents primaires (Lappin et al., 2017; Peterson et al., 2011; Radhakrishnan et al., 2007).

La pneumonie bactérienne secondaire, beaucoup plus fréquente, présente une étiologie beaucoup plus variée (voir le tableau 16). Quelle que soit la cause (infection primaire virale, fausse déglutition, inhalation d'un corps étranger) une prolifération d'opportunistes commensales survient fréquemment par la suite, souvent secondairement à une perturbation des défenses mécaniques et immunitaires de l'hôte : en général des bactéries à Gram négatif entériques (comme *E.coli*) ou d'autres commensales du tractus respiratoire telles que *Streptococcus sp*, *Staphylococcus sp*, *Mycoplasma sp*, *Pasteurella sp*, *Chlamydia psittaci*, et anaérobies. *Mycoplasma sp* sont des commensales de la sphère nasopharyngée et conjonctivale du chat, mais n'ont pas été isolée de l'appareil respiratoire profond du chat sain. Leur implication primaire dans les infections respiratoires profondes est discutée, mais elles seraient néanmoins une cause possible de pneumonie secondaire chez le chaton et le chiot (co-infection avec d'autres bactéries ou pathologie sous-jacente comme la fausse déglutition, défaut du système immunitaire local ou immunosuppression systémique) (Bongrand et al., 2012; Jones, 1987; Lappin et al., 2017; Olsen, 2000; Peterson et al., 2011).

Chez le chiot, la bronchopneumonie néonatale est la forme clinique majoritaire en cas d'infection pulmonaire aux streptocoques, bien qu'une forme hémorragique puisse également survenir (Lamm et al., 2010).

La pneumonie par fausse déglutition serait plus souvent diagnostiquée chez le chiot que chez le chaton. Elle peut être causée par une anomalie congénitale dont la manifestation peut être précoce (fente palatine) ou tardive (lors du sevrage, de type dysfonction œsophagienne ou pharyngée, persistance de l'arc aortique ou achalasie cricopharyngienne). L'inhalation de lait peut également avoir lieu en dehors de toute anomalie congénitale, lors d'allaitement artificiel ou de placement inadéquat d'une sonde oro-gastrique. Une régurgitation per-anesthésique pourrait aussi survenir bien que l'anesthésie soit peu fréquente chez le patient pédiatrique. Des signes radiographiques sont présents avec un possible délai de 12-24h après la fausse déglutition : le type de lobe pulmonaire atteint dépend de la position du nouveau-né lors de la fausse déglutition (Peterson et al., 2011).

	Canine	Feline
Upper respiratory tract	<i>Staphylococcus intermedius</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>P. multocida</i> <i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Streptococcus</i> <i>species</i>
Lower respiratory tract	<i>E. coli</i> <i>Bordetella bronchiseptica</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Streptococcus species</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Staphylococcus species</i> <i>Mycoplasma species</i> <i>Obligate anaerobes</i>	<i>P. multocida</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. bronchiseptica</i> <i>Mycoplasma species</i> <i>Moraxella species</i> <i>Proteus species</i>

**Tableau 16 :** Principales bactéries pathogènes du tractus respiratoire chez le chien et le chat, d'après des données issues de sources primaires et secondaires compilées par (Olsen, 2000).

#### ○ Implication clinique pour le nouveau-né

Quelle que soit le type de pneumonie, la clinique est en général identique : tachypnée, dyspnée, bruits respiratoires surajoutés (type crépitements ou moins fréquemment sifflements en cas d'atteinte bronchique), hyperthermie, toux, léthargie, anorexie ou dysorexie (Lappin et al., 2017; Olsen, 2000; Peterson et al., 2011; Radhakrishnan et al., 2007).



Radhakrishnan et al. (2007) ont mis en évidence (analyse rétrospective de 65 chiens âgés de 4 à 49 semaines entre 1993 et 2002) qu'un type épidémiologique et étiologique pouvait être identifié chez les jeunes chiens de moins de 1 an souffrant de pneumonie bactérienne acquise en communauté. En effet, parmi tous les cas étudiés, les chiens atteints de pneumonie à *Bordetella bronchiseptica* (soit 49%, 32 individus, après mise en évidence par lavage trans-ou endotrachéal) étaient significativement plus jeunes, plus susceptibles d'avoir été acquis en animalerie et présentaient une clinique plus sévère (oxygénothérapie, temps d'hospitalisation significativement plus long) et précoce que les autres chiens. Les autres individus (51%) présentaient une colonisation plus variable par d'autres agents bactériens parmi lesquels les bactéries à Gram négatif entériques prédominaient (*Staphylococcus* sp, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* spp, *Enterococcus faecalis*, *Actinobacter* sp, *Pasteurella multocida*). La plupart des isolats de *B.bronchiseptica* étaient sensibles à une grande variété d'antibiotiques (9 des 31 isolats étaient sensibles uniquement aux triméthoprim-sulfamides). Les conséquences au long terme de la pneumonie bactérienne chez le chiot n'avaient pas été étudiées (absence de suivi des individus au long terme) (Radhakrishnan et al., 2007).

Bongrand et al. (2012) ont rapporté un cas de pneumonie atypique associé à *Mycoplasma* sp chez un chaton de 3 mois. Ce dernier présentait une léthargie, une dysorexie, des difficultés respiratoires et de la toux sans jetage nasal ni éternuements. Les examens radiographique et tomодensitométrique avaient mis en évidence des anomalies pulmonaires sévères. Un lavage broncho-alvéolaire a été réalisé et une antibiothérapie à base de bétalactamine (ticarcilline, acide clavulanique) et d'enrofloxacin (ajoutée par la suite du fait de l'aggravation de la dyspnée) a donc été initiée dans l'attente des résultats. Les résultats de la bactériologie du lavage broncho-alvéolaire ont finalement permis d'isoler *Mycoplasma* sp en culture pure (espèce non identifiée) et d'initier un nouveau traitement antibiotique (la sensibilité antibiotique n'ayant pas été recherchée) à base de doxycycline (Bongrand et al., 2012).

Turchetto et al. (2015) ont rapporté la survenue d'une pneumonie causée par des souches ExPEC (*E.coli* pathogène extra-intestinale, capable d'adhérence et de colonisation tissulaire en dehors de la sphère intestinale) chez une portée de 5 chiots. Les chiots âgés de 10 jours présentaient de la diarrhée et une léthargie (4 d'entre eux sont morts au bout de 48 heures). La mère présentait une hyperthermie ainsi qu'une endométrite. Suite à l'autopsie, à l'histopathologie et à la culture bactérienne des prélèvements nécropsiques du chiot et du lait de la mère, la responsabilité de souches hémolytiques extra-intestinales d'*E.coli* a été mise en évidence (culture pure contenant de nombreuses bactéries à partir des échantillons pulmonaires, rénaux et du lait) dans la mortalité des chiots. Le traitement de la mère et du chiot survivant avec de l'amoxicilline a permis leur guérison quelques jours après l'initiation du traitement (posologie non spécifiée). 2 souches hémolytiques d'*E.coli* ont été identifiées dans les fèces de la mère et du chiot 2 semaines après.

Une pneumonie fulgurante hémorragique causée par des ExPEC a aussi été rapportée chez le chaton (Highland et al., 2009). En effet, l'autopsie, l'analyse histopathologique et la culture bactérienne des tissus prélevés sur 3 chatons âgés de 5, 9 et 17 semaines retrouvés morts ont permis de mettre en évidence la présence d'une ExPEC en culture pure et son implication dans la mortalité des chatons. Ces ExPEC correspondaient à 100% à d'autres *E.coli* retrouvées également dans l'intestin de 2 des chatons morts. La prévalence des *E.coli* hémolytiques porteuses des gènes responsables de pathologies extra-intestinales ExPEC a été évaluée à 84% de porteurs dans une population constituée de 19 chatons (mise en évidence des bactéries dans les fèces).

### 2.1.6. Le tractus gastro-intestinal

#### → Etiologie

Les intestins sont probablement colonisés in utero et cette colonisation continue de manière accélérée à la naissance suite à l'exposition et à la déglutition du fluide amniotique et des sécrétions du tractus uro-génital. Or la croissance des microorganismes peut devenir pathologique dans un contexte où les défenses immunologiques locales ne sont pas encore matures. En médecine humaine, l'entérocolite nécrosante a ainsi été associée en partie à la prolifération d'un grand nombre d'espèces bactériennes au sein du tractus intestinal immature chez le nouveau-né (Gollehon and Anderson-Berry, 2019). Une gastro-entérite, une entérite ou une entérocolite peut aussi survenir chez le chiot et le chaton suite à l'implication primaire ou secondaire de certains agents bactériens (*E.coli*, *Campylobacter sp*, *Clostridium sp*, *Salmonella sp*) (Jones, 1987; Marks et al., 2011; Peterson et al., 2011; Watson et al., 2019). La diarrhée sévère chez le jeune animal peut ainsi être d'origine virale (panleucopénie féline par exemple), parasitaire (helminthes, giardiose) ou bactérienne. La colonisation spontanée naturelle par des *E.coli* entéropathogènes (EPEC) atypiques est une cause fréquente de pathologie digestive bactérienne chez le chaton par exemple. Chez ce dernier, la mortalité peut d'ailleurs être fréquemment reliée à la présence d'une diarrhée (Strong et al., 2019; Watson et al., 2017).

Watson et al. (2017) ont mis en évidence la présence d'EPEC atypiques dans les selles avec une prévalence de 18% (soit 11 chatons sur les 60 étudiés). Si la prévalence des EPEC n'était pas significativement différente entre les chatons atteints ou non de diarrhée, la mortalité qui a été corrélée à la cette dernière était néanmoins associée à une plus grande quantité d'EPEC atypiques chez les chatons atteints. Parmi eux, plusieurs sérotypes différents ont pu être isolés avec une grande diversité et le sérotype H21 aurait été le plus associé à la mortalité. Aucune lésion n'a été associée spécifiquement à la présence des EPEC atypiques, bien que l'infection ait été reliée à une infiltration inflammatoire plus sévère au sein du tractus intestinal (intestin et colon). L'adhérence des *E.coli* a de plus été mise en évidence dans l'intestin des chatons morts. Enfin, aucune association n'a été mise en évidence entre l'infection aux EPEC, le parasitisme intestinal et le diagnostic d'une panleucopénie féline pour les chatons ayant été testés (soit 68% d'entre eux seulement).

Les chatons atteints de diarrhée et d'EPEC atypiques étaient significativement plus susceptibles de requérir une administration parentérale de fluides (déshydratation plus sévère). Une sensibilité plus importante aux EPEC atypiques pourrait aussi être corrélée à la présence d'un stress, d'une altération de la fonction intestinale et d'une augmentation de la sensibilité aux infections. Ces facteurs de risques sont notamment présents lors du sevrage ou d'une antibiothérapie (Watson et al., 2019, 2017).

Ghosh et al. (2013) ont également mis en évidence qu'une diarrhée associée à une perturbation des Entérocoques commensaux chez le chaton pouvait être associée à de la mortalité (*Enterococcus hirae* chez 50 chatons sains versus *Enterococcus faecalis* et *E.coli* adhérentes chez 50 chatons atteint d'une entérite sévère).

Plus récemment, Strong et al. (2019) ont étudié l'association entre diverses interventions thérapeutiques et la survie de chatons orphelins âgés de 3 à 12 semaines, recueillis et présentés pour une diarrhée (soit 220 chatons issus de 118 portées différentes entre 2016 et 2017). Soixante dix-huit pour cent d'entre eux (172 chatons) ont reçu un traitement pour la diarrhée. Parmi eux, 12,8% avaient déjà reçu des traitements antiparasitaires et 11% sont morts (euthanasie incluse). Leurs résultats montrent que les chatons âgés de plus de 4 semaines étaient presque 25 fois plus susceptibles de survivre à la perturbation digestive que les chatons

plus jeunes. De même, les chatons qui ont reçu une supplémentation (vitamines et minéraux) avaient 7 fois plus de chance de survivre. A l'inverse, l'administration de fluides sous-cutanés, de pénicilline G, de métronidazole, d'un anticoccidien (ponazuril), d'un anti-helminthique (selamectine), d'un probiotique (*Enterococcus faecium* SF68) ou une réalimentation assistée n'augmentent pas le taux de survie des chatons diarrhéiques de manière significative. La conservation d'un bon appétit et un poids supérieur à 1 kg étaient par ailleurs des facteurs en faveur d'une meilleure résistance à la diarrhée. Plusieurs limitations importantes sont cependant présentes dans cette étude. Aucune recherche du parvovirus et des *Giardia* sp dans les selles ni coproscopie n'ont été réalisées de façon systématique chez tous les chatons traités. Le régime alimentaire des chatons étudiés n'a de plus pas été standardisé ou pris en compte. Enfin, la sévérité de la diarrhée n'a été ni analysée ni corrélée à l'influence du traitement (Strong et al., 2019).

L'analyse des échantillons fécaux chez le jeune chien âgé de moins de 1 an (113 individus présentant une diarrhée aiguë et 56 individus cliniquement sains) a permis de détecter au moins un pathogène chez 86,5% des individus diarrhéiques et 77,8% des individus sains. Les pathogènes potentiels impliqués incluent le parvovirus, le coronavirus, *Salmonella* sp, *Campylobacter* sp, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *E.coli* bêta-hémolytiques, *Giardia* sp et *Toxocara* sp (Duijvestijn et al., 2016). Parmi les causes virales, seuls le parvovirus et le coronavirus canins ont été associés de manière significative à la présence de la diarrhée et à une sévérité clinique plus importante (voir le tableau 17). Parmi les causes bactériennes, seule *E.coli* a été associée à la sévérité de la clinique. Aucune étiologie bactérienne n'a été corrélée significativement à la présence de la diarrhée dans cette étude. Ainsi, la pertinence clinique de la détection de certaines bactéries potentiellement pathogènes dans les selles doit toujours être interprétée avec précaution (risque de faux positifs, relation de cause à effet pas toujours clairement établie, défaut de sensibilité ou de spécificité possible pour certains tests, définition de la pathogénicité, variabilité de la souche isolée) (Duijvestijn et al., 2016; Marks et al., 2011).

Pathogen	Prevalence in asymptomatic puppies	Prevalence in diarrhoeic puppies	Total prevalence	95% CI	OR (95% CI)	P-value
<i>Salmonella</i>	0% (0/56)	0.9% (1/112)	0.6% (1/168)	0.5–1.7%	0.66(0.60–0.74)	0.481
<i>Campylobacter</i>	37.5% (21/56)	41.1% (46/112)	39.9% (67/168)	32.5–47.3%	1.16(0.60–2.25)	0.656
<i>C. perfringens</i>	10.7% (6/56)	18.8% (21/112)	16.1% (27/168)	10.5–21.7%	1.92(0.73–5.10)	0.183
<i>C. difficile</i>	17.0% (8/47)	15.4% (16/104)	15.9% (24/151)	10.1–21.7%	0.89(0.35–2.24)	0.799
<i>hEC</i>	1.8% (1/56)	7.4% (8/108)	5.5% (9/164)	2.0–9.0%	4.40(0.54–36.10)	0.117
<i>Toxocara</i>	5.7% (3/53)	4.6% (5/109)	4.8% (8/165)	1.5–8.1%	0.85(0.20–3.69)	0.829
<i>Cystoisospora</i>	10.7% (6/56)	18.3% (20/109)	15.8% (26/165)	10.2–21.4%	1.87(0.71–4.97)	0.205
<i>Giardia</i>	7.1% (4/56)	9.2% (10/109)	8.5% (14/165)	4.2–12.8%	1.30(0.39–4.39)	0.660
<i>Cryptosporidium</i>	7.1% (4/56)	11.0% (12/109)	9.7% (16/165)	5.1–14.2%	1.60(0.49–5.24)	0.430
CPV	10.2% (5/49)	23.6% (26/110)	18.9% (31/164)	12.9–24.9%	3.03(1.09–8.41)	<b>0.027</b>
CCoV	14.8% (8/54)	40.2% (43/107)	31.7% (51/161)	24.5–38.9%	3.80(1.67–8.99)	<b>0.001</b>

**Tableau 17 :** Prévalence des pathogènes chez le jeune chien âgé de moins de 12 mois diarrhéique (113 individus) ou asymptomatique (56 individus). Les valeurs du tableau qui ont été encadrées correspondent aux valeurs significatives (pvalue <0.05) (Duijvestijn et al., 2016).

### → Implication clinique pour le nouveau-né

Une infection du tractus gastro-intestinal se traduit le plus souvent par une diarrhée. Or la diarrhée est le syndrome clinique le plus fréquemment traité de façon inapproprié avec des antibiotiques, quand elle répond dans la majorité des cas à la fluidothérapie et la correction des déséquilibres électrolytiques (et même en présence d'agents infectieux). L'antibiothérapie peut en effet être nocive pour la flore commensale, favoriser la sélection de bactéries résistantes à multi-résistantes et accentuer le déséquilibre du tractus digestif

(l'impact sur la flore est évoqué plus en détail dans la discussion), alors que la plupart des entérites bactériennes sont auto-résolutives et peu sévères en l'absence de complications (Jones, 1987; Marks et al., 2011; Peterson et al., 2011; Watson et al., 2019)). Il est donc toujours nécessaire de déterminer la cause et la sévérité de la diarrhée pour sélectionner (si cela est nécessaire) un antibiotique au spectre d'activité restreint, ciblant le pathogène suspecté et possédant un effet minimal sur la flore (Jones, 1987). Néanmoins, la mise en cause d'un ou des pathogènes spécifiques de l'atteinte peut se révéler difficile vu la composition parfois similaire de la flore chez le chien et le chat sain (Marks et al., 2011). Par ailleurs, l'implication simultanée de plusieurs pathogènes (co-infection) pourrait survenir chez la moitié des chiens diarrhéiques donc la recherche de la cause ne devrait pas être restreinte à la suspicion d'un seul agent (Gizzi et al., 2014)

Marks et al. (2011) ont publié un consensus sur le diagnostic, l'épidémiologie, le traitement et le contrôle des bactéries entéropathogènes primaires chez le chien et le chat (*Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella* sp, *Campylobacter jejuni* et *E.coli*) (voir le tableau 18). La plupart de ces bactéries sont associées à une diarrhée de résolution spontanée et peuvent être retrouvées chez l'animal sain. L'administration d'antibiotique n'est donc pas recommandée en première intention en l'absence de complications systémiques (à l'exception de la colite granulomateuse induite par *E.coli*). Un traitement symptomatique de soutien et le contrôle approprié de l'hygiène doivent plutôt être instaurés systématiquement en cas de suspicion et ou de confirmation d'une diarrhée d'implication bactérienne.

<b><i>Clostridium difficile</i></b>	Pathogène seulement sous forme végétative (grande résistance environnementale et transmission majoritaire sous forme sporulée, en dehors de l'organisme). Production de toxines possible pour certaines souches. Facteurs de pathogénicité peu établis chez le chien et le chat. Colonisation asymptomatique décrite mais diarrhée hémorragique sévère possible. En milieu hospitalier vétérinaire, 10 - 21% des chiens diarrhéiques et 2,5 - 19 cas pour 1000 admissions des chiens et des chats en cas d'épidémies seraient concernés.
<b><i>Clostridium perfringens</i></b>	Très répandue dans le tractus gastro-intestinal des mammifères. Sécrétion de toxines possibles mais peu fréquent pour la majorité des souches. Diarrhée probablement plutôt secondaire à une perturbation du microenvironnement intestinal, peu sévère à hémorragique. Rôle pathogène discuté du fait de sa présence commensale chez 80% des chiens (sains comme diarrhéiques) et 43 - 63% des chats sains.
<b><i>Salmonella</i></b>	Ubiquitaire (individus diarrhéiques ou non) : 60 - 70% des chiens sains et 0 - 3,5% des chiens et des chats diarrhéiques. Virulence probablement multifactorielle (selon l'hôte et la souche). Prévalence plus importante en cas de régime alimentaire cru. Significativité de l'isolement de la bactérie à relier à la présentation clinique (apparition rapide - quelques heures à quelques jours - d'une hyperthermie, d'un malaise, d'une anorexie, de vomissements, d'une douleur abdominale, d'une diarrhée).
<b><i>Campylobacter jejuni</i></b>	Majoritairement non pathogène. Taux comparable entre les individus diarrhéiques ou sains, mais possible prévalence et diversité plus importantes chez le jeune chien de 12 mois et l'adulte atteints respectivement. Infection expérimentale de chiots liée à une clinique peu sévère : diarrhée plus ou moins liquide, parfois hémorragique, anorexie, vomissements intermittents, fièvre. Mais campylobactériose naturelle non décrite chez le chiot. Inoculation chez le chaton a priori sans altération clinique malgré la détection de la bactérie pendant quelques jours. Majorité des cas avec atteinte clinique plutôt auto-résolutifs et sans complications.
<b><i>E.coli</i></b>	Implication pathogénique peu définie chez le chien et le chat (souches commensales) mais gastroentérite en présence d'un déficit immunitaire (local ou systémique) ou de facteurs de virulence particuliers (7 pathotypes décrits dont les entéropathogènes EPEC, les entérotoxinogènes ETEC et les entérohémorragiques EHEC). Sensibilité raciale décrite (Boxer, Bouledogue français, border collie) pour certaines souches adhérentes invasives (AIEC) : colite granulomateuse (diarrhée du gros intestin, dysorexie, amaigrissement, baisse d'état général).

### 2.1.7. Le système nerveux central

#### → Étiologie

La méningite ou la méningo-encéphalite bactérienne peut être la manifestation localisée d'une septicémie néonatale (dont elle possède alors théoriquement la même étiologie) et s'accompagner de ce fait d'autres infections concomitantes (omphalophlébite, polyarthrite, entérite ou pneumonie par exemple). Lors d'atteinte nerveuse centrale, la bactérie a réussi à proliférer et à survivre dans le compartiment intravasculaire, à traverser la barrière hémato-méningée et survivre dans le LCS. Elle atteint ensuite le plexus choroïde, le système ventriculaire puis l'espace sous-arachnoïdien (Cave et al., 2002; Giguère, 2013; Jones, 1987; Lamm et al., 2010).

En médecine humaine, Gollehon and Anderson-Berry (2019) ont bien décrit chez le nouveau-né que l'inflammation de la surface ventriculaire (ventriculite) est à l'origine de l'exsudation infectieuse au sein des plexus choroïdes. Les plexus du nouveau-né contiennent beaucoup de glycogène : ils favoriseraient donc la croissance bactérienne. Une compartimentation des ventricules peut également survenir (comme au sein des abcès) et compliquer ainsi l'efficacité thérapeutique.

#### → Implication clinique pour le nouveau-né

Une méningite, une arachnoïdite, une vasculite, un œdème cérébral puis un infarctus cérébral peuvent survenir suite à l'infection et au fur et à mesure de l'aggravation. Le pronostic est alors de plus en plus réservé. En cas d'infection, l'analyse du LCS peut mettre en évidence une augmentation des globules blancs et des protéines, une diminution de la concentration en glucose, et une culture ou une PCR positifs vis-à-vis d'un agent bactérien (Gollehon and Anderson-Berry, 2019).

Headley et al. (2017) ont décrit un cas de méningo-encéphalite causée par *Staphylococcus pseudointermedius* chez un chiot âgé de 40 jours, mort 3 jours après l'apparition de signes neurologiques. L'examen nécropsique a permis la mise en évidence d'exsudats purulents intra-ventriculaires, hébergeant l'organisme en culture pure. Lamm et al. (2010) avaient déjà décrit l'implication potentielle des streptocoques chez le chiot en cas de méningite. *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* sp, *Streptococcus* sp, *Pasteurella* sp, *Actinomyces* sp, *Nocardia* sp et certaines anaérobies sont les agents bactériens le plus souvent impliqués chez le chien et le chat adulte (Giguère, 2013).

En médecine humaine, la méningite septique s'accompagne de lésions neurologiques résiduelles chez 15 à 30% des nouveau-nés (Gollehon and Anderson-Berry, 2019).

### 2.1.8. Le tractus uro-génital

#### → Étiologie

Quatorze pour cent des chiens et 3 à 19% des chats seraient atteints d'infections du tractus urinaire au cours de leur vie : la plupart d'entre elles sont en général due à un seul agent bactérien. L'origine primaire du pathogène bactérien serait souvent digestive (à partir du colon) ou cutanée. La femelle est plus à risque que le mâle autant chez le chien que le chat, et le jeune âge serait moins à risque (Byron, 2019).

Les bactéries les plus souvent isolées sont *E.coli*, *Staphylococcus* sp, *Proteus* sp et *Klebsiella* sp, et certaines d'entre elles sont capables de former des biofilms (les *E.coli* uropathogènes par exemple). *E.coli* est responsable de la majorité des infections chez le chien et le chat, soit environ 60% de tous les isolats bactériens (Byron, 2019; Marques et al., 2018, 2016). *Enterococcus* sp et *Staphylococcus* sp sont ensuite les plus fréquents chez le chat et *Proteus* spp et *Klebsiella* sp chez le chien (Marques et al., 2016).

→ Implication clinique pour le nouveau-né

Les signes cliniques rapportés chez l'adulte sont le plus souvent une pollakiurie, une strangurie et une hématurie. Une pyélonéphrite ou une prostatite peuvent survenir en complication (Byron, 2019).

Chez le jeune animal, les infections du tractus uro-génital semblent être surtout secondaires à une anomalie du tractus urogénital (présence d'uretères ectopiques, dysfonctionnement ou anomalie rénale, mauvaise conformation vulvaire etc) favorisant l'ascendance du bas appareil urinaire par la flore commensale (Peterson et al., 2011).

Marques et al. (2016) ont étudié la prévalence de l'antibiorésistance des bactéries à l'origine d'infections du tractus urinaire chez le chien (4425 individus) et le chat (1514 individus) adultes en Europe entre 2008 et 2013 (16 laboratoires, 22 256 isolats bactériens dont 3128 en France entre 2010 et 2013). Les résultats obtenus en France indiquent une prévalence chez *E.coli* de 12,8% (954 isolats) de résistance à l'amoxicilline clavulanique, de 10,8% (933 isolats) aux céphalosporines (C3G), de 12,8% (948 isolats) aux fluoroquinolones, de 3,4% (951 isolats) à la gentamicine, et de 16,3% (959 isolats) au triméthoprim et sulfamethoxazole. Par ailleurs, 11% (909 isolats) des isolats présentaient une multi-résistance (au moins 3 antibiotiques) et 77,2% étaient sensibles à la totalité des antibiotiques testés. Les résultats sont aussi disponibles pour *Proteus* sp et *Staphylococcus* sp (dont les résistants à la méthicilline).

2.1.9. *La sphère cutanée*

→ Etiologie

La colonisation des chiots nouveau-nés par une flore à Staphylocoques a lieu au cours des premiers jours de vie : soit 8 jours dans les conditions environnementales restreintes des unités de reproduction, ou quasiment immédiatement, dès 8h post-natales dans des conditions plus diversifiées et domestiques (dès que la mère perce la membrane amniotique et lèche son petit) (Saijonmaa-Koulumies and Lloyd, 2002). Parmi les sites analysés par Saijonmaa-Koulumies et Lloyd (2002) au moment de la colonisation (18 chiots cavalier king charles spaniel issus de 5 mères), *S.intermedius* est le plus fréquemment hébergé par les muqueuses nasale (83%), buccale (78%) et anales (53%) puis le prépuce et la vulve (50 et 40%). Il est aussi isolé de la peau de l'abdomen (78% des chiots) et de l'oreille. Les populations cutanées de *Staphylococcus intermedius* maternelles et néonatales deviennent comparables à partir de 7 semaines post-partum. Avant cela, elles sont plus élevées chez la mère : il n'y aurait donc a priori pas d'affinité supérieure bactérienne pour la peau du nouveau-né, à l'inverse de ce qui serait rapporté chez l'enfant pour *Staphylococcus aureus*. Les populations isolées tendent à diminuer au cours des semaines qui suivent la naissance du chiot autant sur les muqueuses que la peau (Saijonmaa-Koulumies and Lloyd, 2002).

Le niveau de colonisation de la mère par la flore cutanée a un rôle important dans la colonisation de la peau des chiots (type et niveau de colonisation, présence ou non de Staphylocoques pathogènes résidents par exemple) (Saijonmaa-Koulumies and Lloyd, 2002).

L'interférence bactérienne par la flore déjà présente chez le chiot pourrait aussi avoir un rôle important. En médecine humaine, certains auteurs comme (Light et al., 1965) se sont en effet intéressés au bénéfice de la colonisation des nouveau-nés par des souches non pathogènes lors d'épidémies à Staphylocoques. Ils ont alors observé que la souche staphylocoque choisie prévenait l'acquisition d'autres souches plus virulentes par interférence (le mécanisme ayant peu été compris). L'acquisition précoce et spontanée de certaines bactéries peut ainsi influencer la colonisation par d'autres espèces comme *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas* sp (Light et al., 1968).

→ Implication clinique :

○ les pyodermites

La plupart des pyodermites du chiot ou du chaton sont superficielles, en général causées par *Staphylococcus pseudointermedius*. Un traitement externe est probablement suffisant (shampooing à base de chlorhexidine par exemple) en l'absence de facteur prédisposant aux récurrences ou d'aggravation rapide (absence de pathologie sous-jacente par exemple). L'impétigo est une pyodermite commune chez le chiot, caractérisée par des pustules non folliculaires, intra-épidermiques, impliquant seulement les couches superficielles de l'épiderme. Néanmoins, d'autres pathologies cutanées plus sévères (atteinte cutanée sévère et/ou profonde) peuvent survenir et nécessiter la mise en place d'une antibiothérapie systémique (Greene, 2011; Peterson et al., 2011). La présence ou le risque de développement d'une septicémie doivent toujours être envisagés dans le cadre de dermatite sévères avec atteinte de l'état général chez le chiot ou le chaton (chez le nouveau-né surtout). Philbey et al. (2013) ont par exemple décrit l'induction d'une septicémie secondairement à une dermatite et une pododermatite à Staphylocoques chez le chiot.

○ La cellulite juvénile

La cellulite juvénile est une dermatose particulière qui nécessite aussi une antibiothérapie bien que la raison ne soit pas thérapeutique mais préventive. Elle concerne uniquement le chiot, le plus souvent entre 3 et 16 semaines d'âge, et sa cause est inconnue (atteinte idiopathique) bien que la médiation immune soit fortement suspectée. Des pustules et une inflammation pyogranulomateuse se développent généralement de façon bilatérale et symétrique sur la face (paupières et pourtour oculaire, museau, babines, oreilles) et parfois la région inguinale. Aucun microorganisme n'est mis en évidence dans les exsudats qui en résultent (inflammation pyogranulomateuse dite stérile, surinfections exclues). Ces lésions sont souvent prurigineuses voire douloureuses et associées à de la léthargie, de l'abattement, une conjonctivite, une otite, de l'hyperthermie et une lymphadénite (Greene, 2011; Hutchings, 2003; Martens, 2016; White et al., 1989).

L'utilisation de la voie locale (topique cutané) pourrait être intéressante vu l'état d'hydratation physiologique cutané et sous-cutané du nouveau-né, selon les caractéristiques du topique considéré et la sévérité de l'atteinte locale. Dernièrement, Hillier et al. (2014) ont développé des lignes directrices d'antibiothérapie dans le cadre de la folliculite superficielle bactérienne chez le chien : ils recommandent une hiérarchisation de la gestion thérapeutique antimicrobienne (topique et systémique) dont le clinicien peut également s'inspirer chez le chiot.

En médecine humaine, Patrizi et al. (2017) rapportent une augmentation des infections cutanées bactériennes chez le nouveau-né et l'enfant (surtout par *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline). *Staphylococcus* spp et *Streptococcus* spp (majoritairement

*S.aureus* et *S.pyogenes*) seraient responsables de 70% des cas d'impétigo chez le jeune enfant. L'efficacité de topiques (mupirocine 2% ou acide fusidique 2%) serait identique à celle d'une antibiothérapie systémique en cas d'impétigo localisé, et associée à des effets indésirables moins importants, donc les topiques antibiotiques sont le traitement de premier choix dans ce contexte d'après (Patrizi et al., 2017). Néanmoins, leur utilisation n'a pas été étudiée chez le nouveau-né prématuré ou à terme et l'antibiothérapie systémique reste recommandée en cas de complication ou d'aggravation de l'infection(en surface ou en profondeur) (Patrizi et al., 2017).

#### 2.1.10. La sphère oculaire

L'inflammation aiguë de la conjonctive chez le nouveau-né peut survenir secondairement à une infection bactérienne ou virale, et ce parfois même avant l'ouverture naturelle des paupières. Si les paupières sont ouvertes, une hyperhémie, un chémosis et de la chassie peuvent être observés. Si les paupières sont fermées, les paupières encore adhérentes peuvent être distendues par l'accumulation de pus sous-jacente : l'ouverture des paupières est nécessaire dans ce cas. La réalisation d'une culture bactérienne et virale et l'examen cytologique de l'exsudat peuvent permettre d'identifier le pathogène responsable.

Chez le chiot, la conjonctivite est plus souvent secondaire à une autre pathologie qui entretient la conjonctivite tant qu'elle n'a pas été prise en charge (kératoconjonctivite sèche, cils ectopiques, corps étrangers, entropion, ectropion, pathologie nasolacrymale...). Les bactéries impliquées seraient le plus souvent sensibles à de nombreux antibiotiques (réponse rapide à une antibiothérapie locale). Chez le chaton, l'infection bactérienne conjonctivale peut être primaire à cause de *Chlamydomphila felis*. Elle entraîne en effet dans le cadre du syndrome du coryza une rhinite modérée à marquée associée à une conjonctivite. *Mycoplasma* spp. pourrait également être impliquées (Greene, 2011; Peterson et al., 2011).

#### 2.1.11. L'appareil ostéo-articulaire

##### a) Ostéomyélite

##### → Etiologie

L'ostéomyélite est une inflammation de l'os et de la moelle osseuse qui résulte le plus souvent d'une inoculation iatrogène ou spontanée d'agents infectieux (l'origine bactérienne étant seulement rapportée ici) dans une plaie traumatique ou chirurgicale. L'ostéomyélite peut donc survenir à la suite d'une plaie, d'une fracture, d'une intervention chirurgicale, de la pose ou de la présence d'un implant osseux, d'une injection ou d'une fluidothérapie par voie intra-osseuse (surtout chez le nouveau-né), mais aussi de la dissémination hématogène (diffusion d'un pathogène sanguin à l'os) ou de la diffusion par proximité avec des tissus infectés. Elle peut être aiguë (apparition des signes cliniques rapide) ou chronique (persistance de l'infection et des signes d'altération osseuse pendant plusieurs semaines voire plus) (Gielsing et al., 2019).

Chez le nouveau-né et le jeune, l'infection ostéo-articulaire est plus fréquemment d'origine hématogène du fait de la présence de facteurs prédisposants tels que la discontinuité de l'endothélium vasculaire (extravasation des bactéries possibles), la présence d'anastomoses vasculaires dans la métaphyse osseuse (réduction de la vélocité du débit sanguin fournissant des conditions idéales à l'infection), le défaut de transfert immunitaire maternel ou la présence d'un processus infectieux concomitant (septicémie, omphalite) (Gielsing et al., 2019; Giguère, 2013; Jones, 1987; Peterson et al., 2011). Les ostéomyélites bactériennes



hématogènes sont néanmoins moins fréquentes chez le chiot ou le chaton que chez le poulain et le veau par exemple (Gieling et al., 2019).

Chez le chien et le chat, les bactéries les plus souvent isolées en cas d'ostéomyélite (toutes origines confondues) sont des *Staphylococcus* spp et des *Streptococcus* spp, puis d'autres espèces bactériennes (à Gram négatif majoritairement). *Klebsiella pneumoniae* et *Clostridium* spp ont aussi été rapportées en cas d'ostéomyélite hématogène chez le chien mais le nombre d'individus ayant permis leur mise en évidence est trop restreint pour pouvoir généraliser leur présence (Gieling et al., 2019).

#### → Implication clinique pour le nouveau-né

La clinique implique une inflammation locale (gonflement, chaleur, douleur à la palpation, érythème localisé, une boiterie voire une fistulisation après formation d'un abcès. En cas d'origine hématogène des signes systémiques peuvent également apparaître mais ce n'est pas systématique (hyperthermie, tachycardie, tachypnée, hypotension ou autres signes associés à la mise en place d'un sepsis) (Gieling et al., 2019).

Le diagnostic repose sur la clinique, l'imagerie, et la bactériologie (sur biopsie préférentiellement avant l'antibiothérapie). Le traitement requiert parfois le débridement chirurgical de l'os infecté voire nécrosé en association à une hospitalisation et une antibiothérapie de longue durée, parfois associé à la pose chirurgicale de matériaux antimicrobiens in situ (surtout en cas de chronicité). Le risque de récurrence peut être assez élevé, du fait de la possible formation de biofilms bactériens, résistants à l'antibiothérapie et aux défenses de l'hôte (surtout en cas d'implant) (Gieling et al., 2019).

Enfin, la réussite du traitement ne dépend pas que de l'antibiothérapie mais aussi de la précocité de l'établissement du diagnostic et du parage chirurgical si ce dernier est nécessaire (Gieling et al., 2019; Jones, 1987).

#### **b) Arthrite d'origine infectieuse**

Les arthrites infectieuses seraient peu communes chez le jeune en croissance et surviennent plutôt en cas de traumatisme pénétrant intra-articulaire ou de contamination par voie hématogène (a priori comme pour l'ostéomyélite). Chez le chaton, *Mycoplasma felis* pourrait être associée à une polyarthrite infectieuse (hyperthermie d'origine inconnue) (Peterson et al., 2011). Cependant, aucun cas d'arthrite septique n'a a priori été rapporté chez le chiot ou le chaton dans la littérature vétérinaire.

Le diagnostic est basé sur la réalisation de radiographie et de l'analyse du liquide synovial (cytologie, coloration de Gram, cultures bactériennes aérobie et anaérobies avec antibiogramme inclus). Un traitement agressif comprenant le nettoyage de l'articulation et la mise en place d'une antibiothérapie locale peut être initié en alternative à l'antibiothérapie systémique (Peterson et al., 2011).

#### **c) Gestion d'une atteinte ostéo-articulaire en médecine humaine**

En médecine humaine, la prise en charge d'une affection ostéo-articulaire infectieuse (ostéomyélite ou arthrite) chez le jeune repose sur l'évaluation de la réalisation de tests de laboratoires dont la protéine C-réactive et l'hémoculture, de radiographies et d'une IRM de l'extrémité atteinte suivie de la réalisation de biopsies locales (permettant la culture bactérienne ou la PCR). L'antibiothérapie intraveineuse permet de traiter efficacement les infections osseuses et articulaires de l'enfant mais la transition précoce (avant 5 jours de traitement) vers la voie orale est désormais préconisée pour l'ostéomyélite aiguë (moins de complications associées à la présence de cathéters). Le pronostic est bon et associé à un taux

de récédive peu élevé (inférieur à 5%) dans le cadre du traitement de l'ostéomyélite et de l'arthrite septique chez l'enfant (Quick et al., 2018; Zhan et al., 2019).

D'après une étude rétrospective de Benvenuti et al. (2019), l'administration d'antibiotiques avant la réalisation de cultures bactériennes ne serait pas associée à une modification significative de la sensibilité de la culture chez les 113 enfants atteints d'infections musculo-squelettiques entre 2008 et 2013 (et ce malgré la sévérité de l'atteinte prise en compte). L'administration précoce d'antibiotiques serait en effet associée à une durée d'hospitalisation réduite pour les patients atteints d'infection locale (non mis en évidence en cas d'atteinte disséminée). Des données prospectives et à plus grande échelle sont néanmoins nécessaires pour confirmer ces résultats.

#### 2.1.12. Pathologies de la lactation

Le chiot et le chaton peuvent être exposés à certains agents bactériens (potentiellement pathogènes) en cas de mammite chez la mère qui allaite.

##### a) Mammite

###### → Etiologie

Une mammite est une inflammation septique d'au moins une mamelle qui survient le plus souvent pendant la lactation en post-partum (possible également avant la mise-bas en fin de gestation ou en cas de pseudo-gestation, bien que plus rarement). Elle est associée à une stase du lait dans le tissu glandulaire suite à l'introduction d'un germe dans la glande mammaire (bactérien le plus souvent, rarement fongique) (Gonzales, 2018).

L'infection est plus souvent ascendante d'origine cutanée externe (traumatisme mammaire, conditions environnementales inadéquates) qu'hématogène (Gonzales, 2018; Rota et al., 2015; Smith, 1986; Vasii et al., 2017; Wiebe and Howard, 2009).

*Escherichia coli*, *Staphylococcus* sp, *Streptococcus* sp, *Pseudomonas* sp, *Klebsiella* sp, *Pasteurella* sp et *Clostridium* sp sont les bactéries les plus fréquemment isolées en cas de mammite (Giguère, 2013; Gonzales, 2018; Wiebe and Howard, 2009).

La taille de la portée constitue un facteur de risque (ouverture fréquente et répétée des orifices mammaires avec les grandes portées, excès de lait dans la glande mammaire avec les petites portées) (Gonzales, 2018).

###### → Implication clinique pour la mère

L'infection peut être subclinique ou non (inconfort mammaire, inflammation de la mamelle, coloration du lait, hyperthermie, portée délaissée, anorexie, abattement, vomissements). Le sepsis peut s'installer chez la mère en cas de diagnostic trop tardif (Gonzales, 2018; Wiebe and Howard, 2009).

Les analyses sanguines (numération formule), du lait (bactériologie, cytologie, pH), l'échographie mammaire et la mesure de la protéine C-réactive (dans le lait ou le sang) permettent d'appuyer le diagnostic clinique. Le lait sain contient de manière physiologique des neutrophiles et des macrophages. Un grand nombre de cellules dégénérées et de bactéries libres ou intracellulaires peuvent être visibles sur le lait d'une mammite (Gonzales, 2018; Vasii et al., 2017).

La gestion d'une mammite chez la mère dépend de la précocité de la prise en charge et de l'état des mamelles. Une fluidothérapie est recommandée chez la mère présentant des signes cliniques importants en supplément d'une analgésie et d'une antibiothérapie adaptée (à l'étiologie mais aussi à la sécurité de la mère et des nouveau-nés) (Giguère, 2013; Gonzales,

2018; Wiebe and Howard, 2009). Lorsque l'antibiotique requis présente un risque toxique pour les nouveau-nés (voir les annexes 6 et 7), la décision d'écarter la portée du lait de la mère peut en effet être prise, à la lumière de la balance bénéfices/risques pour le nouveau-né. En l'absence de risque iatrogène toxique pour la portée, de douleur, d'abcédation ou de gangrène, Gonzales (2018) estime que la mère peut continuer à allaiter malgré l'infection. La gestion d'une mammites passe également par la mise en place de soins locaux voire chirurgicaux lors de nécrose, de gangrène ou d'abcédation du tissu mammaire (Gonzales, 2018).

#### ***b) Présence des bactéries présentes dans le lait maternel***

Schäfer-Somi et al. (2003) se sont intéressés au statut bactériologique du lait lors de septicémie néonatale chez le chiot allaité. Ils ont réalisé une analyse rétrospective des échantillons de lait prélevés sur 46 chiennes de race variable et l'ont corrélée à la bactériologie post-mortem de 33 chiots issus de leurs portées. 2 groupes ont été formés pour cela :

- Groupe 1 : 38 mères cliniquement saines et 25 de leurs chiots morts de septicémie pendant la première semaine de vie.
- Groupe 2 : 8 mères souffrant d'une pathologie puerpérale (4 modifications de la mamelle, 1 coloration du lait sans signes associés, 1 sécrétions hémorragiques utérines, 1 diarrhée et 1 hyperplasie endométriale kystique) et 8 de leurs chiots atteints de septicémie (4 issus des mères souffrant de mammites clinique et 4 issus de la mère présentant des sécrétions utérines)

Leurs résultats montrent que sur l'ensemble des bactéries isolées du lait de toutes les chiennes, seules *E.coli*, *Klebsiella pneumonia* et/ou des streptocoques bêta-hémolytiques ont également été isolées (seules ou en association) des organes de 4 chiots atteints de septicémie. Trois de ces chiots étaient issus respectivement de 3 mères atteintes de mammites cliniques. Le dernier était issu d'une mère atteinte d'une mammites subclinique. Dans tous les autres cas, la bactériologie effectuée sur le lait mettait en évidence d'autres germes que ceux isolés chez les chiots septicémiques de la portée allaitée. L'exemple de *Staphylococcus intermedius* est cité mais bien qu'il soit souvent isolé dans le lait de la chienne, il ne semblerait pas être une cause de septicémie chez le nouveau-né. Ainsi, le lait ne semblerait pas être une cause primaire de septicémie chez le chiot selon (Schäfer-Somi et al., 2003).

Plusieurs limites à cette étude doivent être notées cependant. D'abord, il est étonnant qu'il y ait plus de mères que de chiots : la comparaison n'est en théorie pas possible entre les bactéries issues des mères sans chiots et les chiots morts de septicémie (or aucun détail n'est donné à ce sujet dans l'étude). Ensuite, la représentativité de ces résultats reste faible, avec seulement 8 mères qui présentent une atteinte clinique. Enfin, les techniques utilisées dans cette étude (culture bactériologique et méthodes d'identification standards après enrichissement du milieu) ne sont pas des techniques moléculaires biologiques. Le fait d'avoir retrouvé les mêmes bactéries chez les individus cités ci-dessus n'implique donc pas obligatoirement une contamination par le lait, même si la probabilité semble élevée.

D'après Schäfer-Somi et al. (2003) en cas d'identification d'une bactérie pathogène potentielle dans le lait, la portée devrait néanmoins être séparée de la mère et nourrie avec du lait reconstitué jusqu'à ce que la bactériologie revienne négative, à cause du risque potentiel d'intoxication ou d'infection indirecte.

Plus récemment, Zakošek Pipan et al. (2019) ont mis en évidence un cas de septicémie néonatale sur une portée de chiots Boston terrier nés par césarienne programmée suite à la

transmission de *Staphylococcus pseudointermedius* à partir du lait maternel. Le lien épidémiologique, décrit auparavant mais jamais confirmé, l'a donc été dans le cas présent par séquençage du génome bactérien à partir d'isolats du lait et des organes des chiots. Ce rapport de cas indique donc pour la première fois que le lait des mères en bonne santé (en l'absence de signes cliniques de mammite) peut effectivement être le réservoir de bactéries en cause dans le sepsis néonatal, même en l'absence de facteurs favorisants (prématurés et petit poids de naissance, problèmes environnementaux, stress, lésions cutanées) chez le nouveau-né. Zakošek Pipan et al. (2019) n'ont cependant pas évoqué l'impact de la césarienne programmée comme facteur de risque. La transmission par le lait (avec et sans mammite associée) a aussi déjà été rapportée en médecine humaine dans certains rapports de cas (Widger et al., 2010). La mise en place d'un traitement antibiotique et/ou l'arrêt temporaire de l'allaitement de la portée permet d'éviter l'apparition d'un sepsis néonatal initié par l'ingestion de lait contaminé (Zakošek Pipan et al., 2019).

*Staphylococcus pseudointermedius* paraît être l'agent le plus souvent isolé du lait parmi les Staphylocoques à coagulase positive qui colonisent le lait de la chienne en bonne santé (sans impact sur la mortalité des chiots) (Rota et al., 2015).

## 2.2. Modifications pharmacocinétiques

Des changements importants structurels et fonctionnels ont lieu au cours de la période néonatale. Le jeune sort de la protection physique, chimique et microbiologique conférée par l'utérus et doit s'adapter à un environnement plus complexe. Or la plupart des fonctions organiques du chiot et du chaton sont encore immatures après la naissance. Comme pendant la gestation, de grandes particularités pharmacocinétiques doivent donc être considérées chez le nouveau-né et le jeune en pré-sevrage (Giguère, 2013; Jones, 1987), comme cela a été expliqué et défini précédemment dans la partie 1.2.

Il est important de préciser que la vitesse de développement varie entre individus et d'une espèce à l'autre. Par conséquent les périodes de maturation évoquées ne sont que des estimations (Peterson et al., 2011).

### 2.2.1. *Absorption*

#### a) **Voie intraveineuse**

La perte de la circulation fœto-maternelle à la naissance entraîne de grandes modifications cardio-vasculaires chez le nouveau-né. La pression, le volume et la résistance périphérique sont faibles. La résistance périphérique est de plus non adaptable car le système nerveux autonome est immature les premiers jours de vie. La fréquence cardiaque, la volémie et la pression centrale veineuse sont plus élevées que chez l'adulte en compensation, pour maintenir une perfusion périphérique correcte. Le système cardio-vasculaire du nouveau-né fonctionne donc à haut débit mais basse pression. Cela signifie que le débit cardiaque est élevé et dépend en totalité de la fréquence cardiaque (Grundy, 2006; Lee and Cohn, 2017; Peterson et al., 2011).

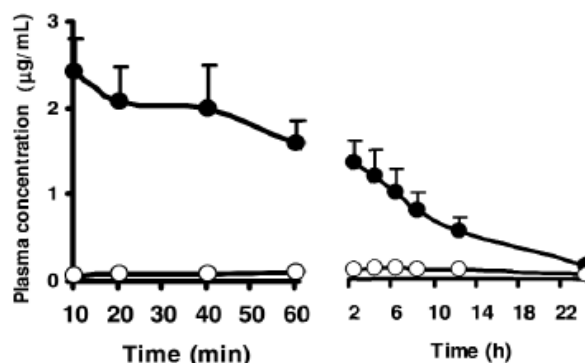
Le développement post-natal cardiovasculaire n'a pas d'impact sur l'administration intraveineuse : aucune absorption n'est en effet nécessaire quelque soit l'âge, lorsque l'administration est directement intravasculaire. Par exemple, les concentrations plasmatiques d'enrofloxacin et de ciprofloxacine se situent dans l'index thérapeutique après administration intraveineuse de 2 à 8 semaines d'âge d'après (Seguin et al., 2004) malgré quelques variations en terme d'AUC et de t<sub>1/2</sub> par rapport à l'adulte.

La biodisponibilité atteint les 100% avec la voie intraveineuse. Néanmoins, le risque de complications locales septiques est plus élevé et la technicité est plus importante. Le cathétérisme est en effet difficile du fait de la petite taille de la voie veineuse (O'Hara et al., 2015).

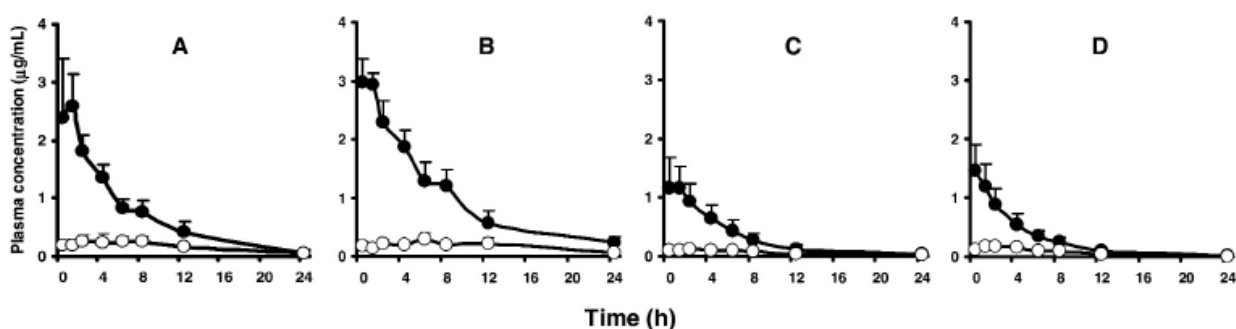
En médecine humaine, l'accès veineux peut être central ou périphérique (veine ombilicale, veines périphériques du tronc, de la tête, des bras et des jambes). La voie ombilicale procure un accès veineux rapide avec une biodisponibilité très élevée pour la molécule injectée (absence partielle d'effet de premier passage hépatique grâce au *ductus venosus*). Le cathétérisme de la veine ombilicale a été associé dans 0,8% des cas à des lésions hépatiques (mauvais placement, infection, thromboses décrites dans la veine hépatique, l'atrium droit et la veine cave inférieure)(Wagner et al., 2018). La voie veineuse périphérique procure un accès direct au cœur à partir des veines d'abord superficielles puis profondes, sans effet de premier passage (Wagner et al., 2018). Des thrombophlébites peuvent survenir. L'infection, l'infiltration des tissus sous-cutanés et l'extravasation du produit peuvent être à l'origine d'une nécrose cutanée (Wagner et al., 2018).

Contrairement à la voie intraveineuse, l'administration extravasculaire implique une absorption préalable pour atteindre la circulation systémique. Là encore, la vitesse d'absorption (qui affecte le début d'action de l'antibiotique) et la quantité absorbée (qui impacte la dose efficace nécessaire) sont donc 2 paramètres importants (Lu and Rosenbaum, 2014).

La pharmacocinétique de l'enrofloxacin chez le chaton âgé de 2 à 8 semaines a été obtenue pour la voie IV, SC et PO et comparée à celle de l'adulte dans les mêmes conditions par (Seguin et al., 2004). Le but de l'étude était d'établir des recommandations thérapeutiques pour l'enrofloxacin spécifiques au chaton pendant cette période. Des concentrations plasmatiques trop élevées d'enrofloxacin auraient en effet été associées à l'apparition de lésions oculaires chez le chaton, à l'origine par la suite d'une cécité irréversible. 7 chats adultes et 111 chatons (issus de 12 mères exemptes de pathogènes) ont donc été étudiés dans ce cadre. Les chatons ont été inclus dans l'étude à partir de 2 (36 chatons), 4 (34), 6 (20) ou 8 (21) semaines. Ils ont reçu une dose unique d'enrofloxacin de 5mg/kg IV, SC ou PO. Les adultes ont reçu une dose unique de 5mg/kg IV. Puis les concentrations plasmatiques d'enrofloxacin et de ciprofloxacine ont été déterminées et les résultats ont été classifiés par voie d'administration. Seule la voie IV sera évoquée dans cette sous-partie.



**Graphique 13 :** Profils pharmacocinétiques de l'enrofloxacin (cercles noirs) et de la ciprofloxacine (cercles blancs) après l'administration intraveineuse d'enrofloxacin (5mg/kg) chez l'adulte (Seguin et al., 2004).



**Graphiques 14, 15, 16, 17 :** Profils pharmacocinétiques de l'enrofloxacin et de la ciprofloxacin après l'administration intraveineuse d'enrofloxacin (5mg/kg) chez le chaton âgé de 2 semaines (graphique 14, A, 36 chatons), 4 semaines (graphique 15, B, 34 chatons), 6 semaines (graphique 16, C, 20 chatons) et 8 semaines (graphique 17, D, 21 chatons) (Seguin et al., 2004).

Variable	Units	Age group				
		2 wks	4 wks	6 wks	8 wks	Adult
AUC % extrapolated	%	2.0	8.2	3.5 ± 2.6	2.7 ± 1.2	8.2 ± 2.3
AUC <sub>0-24</sub>	(µg • h)/mL	16.7	23.7	7.0 ± 2.4	6.6 ± 2.4	18.6 ± 4.3
AUC <sub>0-∞</sub>	(µg • h)/mL	17.1	25.8	7.2 ± 2.4	6.8 ± 2.4	20.3 ± 5.2
AUMC <sub>0-∞</sub>	h • h • µg/mL	104.8	226.2	38.3 ± 18.8	32.3 ± 16.9	193.0 ± 71.8
λ	1/h	0.16	0.11	0.21 ± 0.10	0.21 ± 0.09	0.10 ± 0.01
Vd <sub>ss</sub>	mL/kg	1,807	1,703	3,849 ± 1,585	3,511 ± 683	2,373 ± 430
Vd <sub>area</sub>	mL/kg	1,776	1,769	4,434 ± 2,583	3,932 ± 755	2,462 ± 495
Cl <sub>T</sub>	mL/kg/h	293	194	756 ± 220	811 ± 257	257 ± 54
MRT <sub>0-∞</sub>	Hour	6.1	8.8	5.2 ± 2.0	4.5 ± 0.9	9.3 ± 1.0
Elimination t <sub>1/2</sub>	Hour	4.2	6.3	4.1 ± 2.2	3.7 ± 1.42	6.7 ± 0.8
C <sub>0</sub>	µg/mL	2.6	3.0	1.5 ± 0.4	1.8 ± 0.5	3.0 ± 0.5
Ciprofloxacin:quinolone	Ratio	0.2	0.16	0.17	0.19	0.17

**Tableau 19 :** Variables pharmacocinétiques obtenues après l'administration intraveineuse d'enrofloxacin (5mg/kg) chez l'adulte et le chaton âgé de 2, 4, 6 et 8 semaines. AUC% extrapolated : pourcentage de l'AUC extrapolée avec la méthode des trapèzes. AUCM : AUC under the moment curve. Co : concentration plasmatique initiale après l'administration IV de la 1ère dose. Ciprofloxacin : quinolone : ratio des concentrations plasmatiques de ciprofloxacin/(enrofloxacin+ciprofloxacin), basé sur l'AUC (Seguin et al., 2004).

L'AUC de l'enrofloxacin des chatons de 2 semaines n'est pas significativement différente de celle des adultes (voir les graphiques 13 et 14, voir le tableau 19).

Les AUC de l'enrofloxacin obtenues par voie IV sont plus importantes chez le chaton âgé de 4 semaines par rapport à l'adulte. Mais ce n'est pas le cas au-delà : les AUC du chaton âgé de 6 et 8 semaines sont plus faibles par rapport à l'adulte.

Malgré des différences pharmacocinétiques de distribution et d'élimination selon l'âge considéré, la concentration plasmatique initiale se situait dans l'index thérapeutique après administration IV à tous les âges. Ces différences seront évoquées dans les parties adéquates.

## b) Voie intra-osseuse

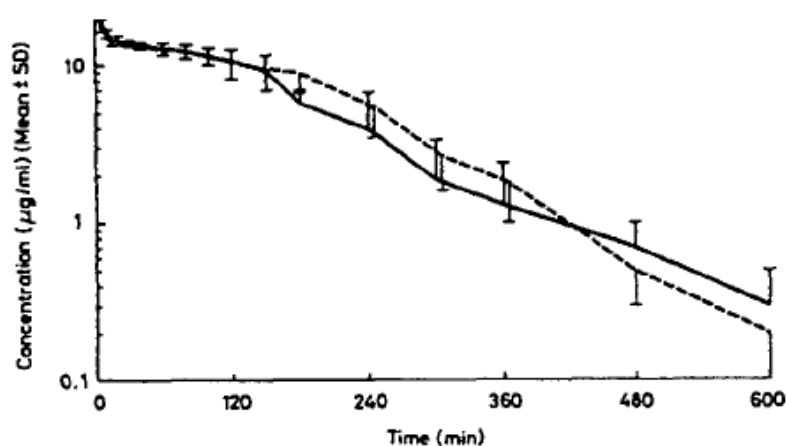
La voie intra-osseuse (IO) est souvent utilisée dans le cadre de la fluidothérapie chez le nouveau-né mais elle pourrait aussi être intéressante dans le cadre de l'antibiothérapie si le cathétérisme veineux est impossible. Cela peut arriver notamment si l'état du nouveau-né est critique (hypovolémie ou choc septique par exemple) car il s'accompagne en général d'un collapsus vasculaire. Le système vasculaire osseux est un plexus sinusoïdal : cela signifie que l'os spongieux renferme en abondance des vaisseaux sinusoïdes. Ce système vasculaire ne peut donc pas subir de collapsus du fait de sa structure osseuse. Il est présent dans l'espace

médullaire de la région épiphysaire des os longs (soit en médecine humaine l'humérus proximal, le tibia proximal, le tibia distal et le fémur distal). Il draine le sang jusqu'au système veineux et permet donc d'établir un accès rapide à la circulation sanguine du nouveau-né en toutes circonstances (El-Nawawy et al., 2018; Goldstein et al., 1995; Golenz et al., 1994; Lavy et al., 1995; Wagner et al., 2018). Très peu de données pharmacocinétiques concernant les antibiotiques administrés par cette voie chez le chiot ou le chaton sont néanmoins disponibles.

Goldstein (1995) et Lavy et al. (1995) se sont intéressés à l'administration IO au niveau de la tête fémorale ou IV d'ampicilline de sodium à un groupe de 5 chiots et de 6 chatons. Les individus étaient respectivement issus de la même portée. Ils étaient en bonne santé tout au long de l'étude. L'administration d'ampicilline (50mg/kg) s'est effectuée par bolus à l'âge de 6 puis 8 semaines chez le chiot ou 9 semaines chez le chaton. Les concentrations plasmatiques en ampicilline ont été mesurées en parallèle.

		Intravenous		Intraosseous		P value
Kinetic value and unit		Mean	SD	Mean	SD	
$C_p^0$	$\mu\text{g/mL}$	27.7	2.6	29.5	6.0	NS
$t_{1/2}$	min	110.7	51.8	92.2	12.3	NS
MRT	min	110.2	33.9	131.9	13.8	NS
$V_{area}$	L/kg	1.8	0.2	1.8	0.5	NS
$V_{ss}$	L/kg	1.2	0.1	1.2	0.3	NS
$Cl_B$	mL/min/kg	17.6	6.4	18.8	3.6	NS

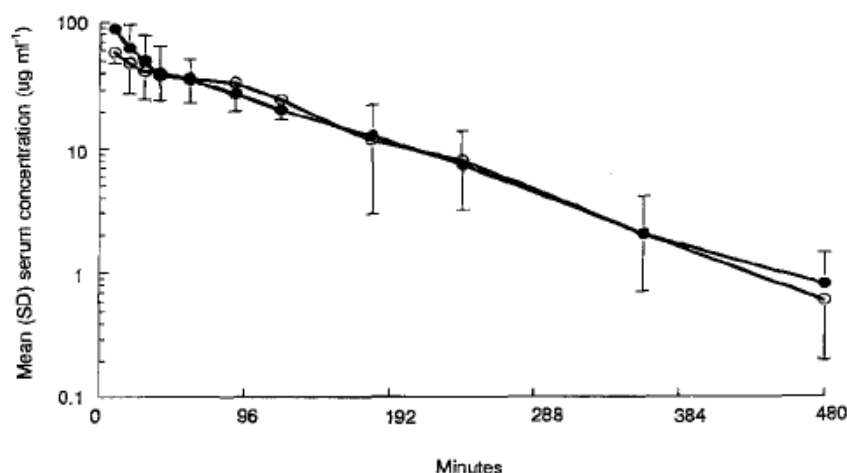
**Tableau 20 :** Paramètres pharmacocinétiques obtenus après l'administration IV ou IO de 50mg/kg d'ampicilline à 5 chiots.  $C_p^0$  :  $C_{max}$  (Lavy et al., 1995).



**Graphique 18 :** Profil pharmacocinétique des concentrations plasmatiques obtenues après l'administration IV (trait plein) ou IO (trait pointillé) de 50mg/kg d'ampicilline à 5 chiots (Lavy et al., 1995).

Parameter		Route of administration		P
		Intravenous	Intraosseous	
		Mean	(SD)	
$t_{1/2\beta}$	(minutes)	86.3	(29.0)	79.0 (22.0) NS
MRT	(minutes)	110.0	(49.0)	120.0 (39.0) NS
$V_{area}$	(litre $kg^{-1}$ )	0.9	(0.3)	0.8 (0.3) NS
$Cl_B$	( $ml\ min^{-1}\ kg^{-1}$ )	7.3	(1.5)	7.6 (1.3) NS

**Tableau 21 :** Tableau des valeurs pharmacocinétiques obtenus après l'administration IV ou IO de 50mg/kg d'ampicilline à 6 chatons (Goldstein et al., 1995).



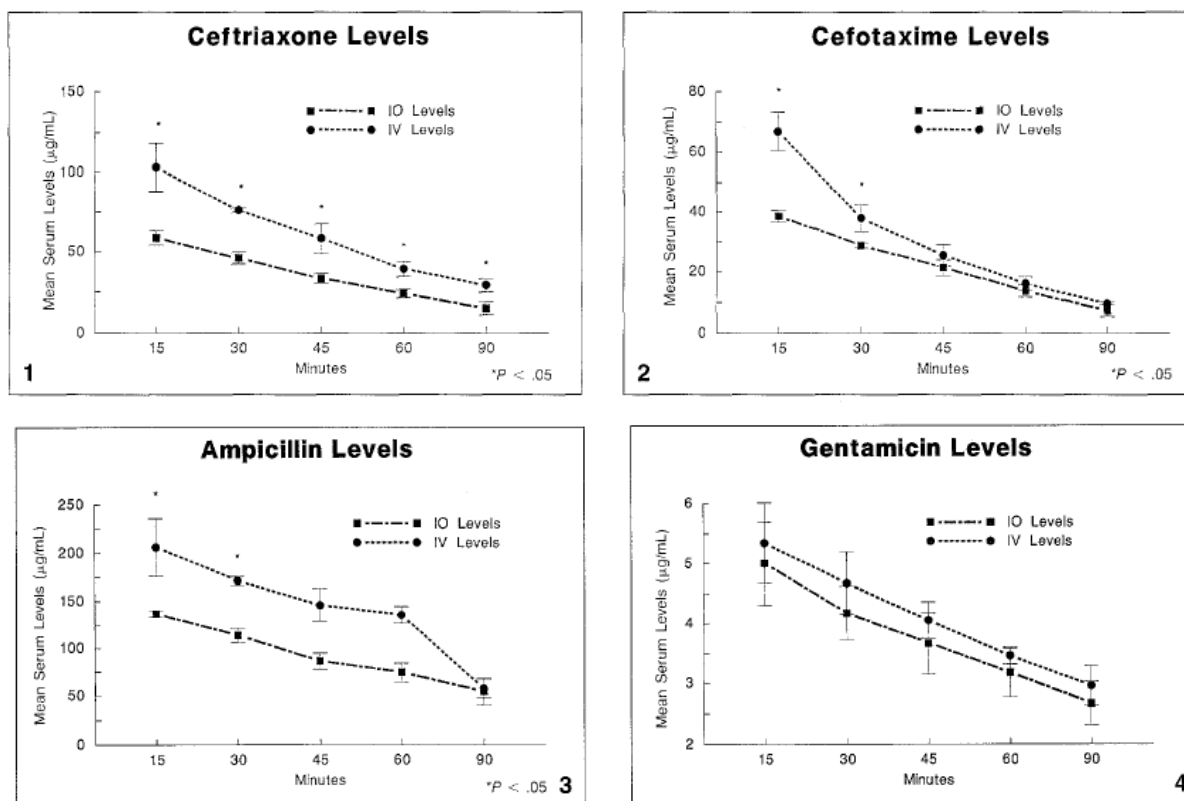
**Graphique 19 :** Profil des concentrations plasmatiques obtenues après l'administration IV (points noirs) ou IO (points blancs) de 50mg/kg d'ampicilline à 6 chatons (Goldstein et al., 1995).

Aucune différence significative entre les paramètres pharmacocinétiques des 2 voies étudiées et aucun effet secondaire n'ont été mis en évidence (voir les tableaux 20 et 21, voir les graphiques 18 et 19) (Goldstein et al., 1995; Lavy et al., 1995). L'administration intra-osseuse d'ampicilline permettait donc d'atteindre des concentrations plasmatiques quasiment identiques à celles obtenues par la voie intraveineuse.

Néanmoins, ces profils pharmacocinétiques ont été établis sur deux groupes d'étude très peu représentatifs de la population ciblée (5 chiots et 6 chatons respectivement issus de la même portée), en l'absence de pathologie et sans distinction d'âge. La présence d'une pathologie néonatale et la croissance entre 6 et 9 semaines pourraient en effet modifier la pharmacocinétique présentée ci-dessus pour l'ampicilline chez le chiot et le chaton.

Chez le porcelet sevré, la pharmacocinétique de la gentamicine (2,5mg/kg), de l'ampicilline (300mg/kg), de la céfotaxime (50mg/kg), de la ceftriaxone (50mg/kg), du chloramphénicol (25mg/kg), de la vancomycine (15mg/kg) et de la tobramycine (2,5mg/kg) administrées par voie intraveineuse et intra-osseuse a aussi été étudiée (Jaimovich et al., 1991; Pollack et al., 1991).

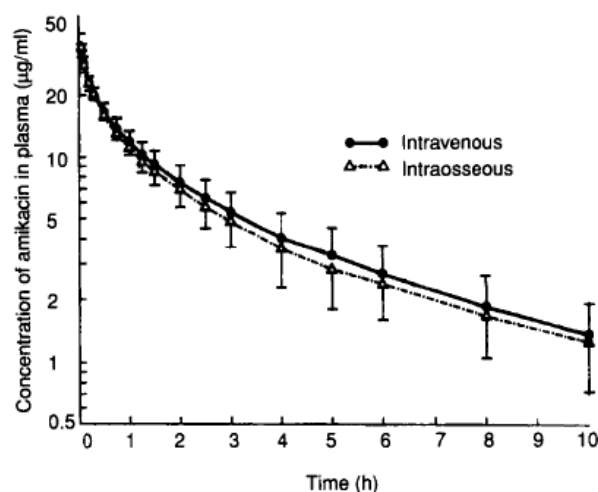




**Graphiques 20, 21, 22 et 23:** Concentrations moyennes plasmatiques de ceftriaxone (1), de céfotaxime (2), d'ampicilline (3) et de gentamicine (4) en fonction du temps suite à leur administration (à  $t = 0$  min) intraveineuse (cercles noirs) et intra-osseuse (carrés noirs) chez le porcelet. Les étoiles au dessus des points concernés représentent les niveaux significativement différents (Pollack et al., 1991).

A l'exception de la gentamicine, les profils pharmacocinétiques de ces antibiotiques mettent en évidence une différence entre les concentrations plasmatiques obtenues lors d'administration intra-osseuse et l'administration intraveineuse (voir le graphique 20, 21, 22, et 23). Ces différences sont significatives sur la totalité du profil pharmacocinétique de la ceftriaxone (Jaimovich et al., 1991; Pollack et al., 1991), du chloramphénicol, de la vancomycine et de la tobramycine (données non présentées (Jaimovich et al., 1991)). En effet leurs concentrations plasmatiques n'atteignent pas les niveaux thérapeutiques suite à l'administration intra-osseuse. Pour la céfotaxime et l'ampicilline cependant, la différence observée n'est plus significative au-delà de 30 minutes (Pollack et al., 1991). Les différences observées pourraient être expliquées entre autres par le faible nombre d'individus pris en compte, par la tendance de l'antibiotique à se lier immédiatement aux protéines de la moelle osseuse lors de l'injection ou par d'autres des caractéristiques pharmacologiques propres aux antibiotiques concernés. La fixation aux protéines de la moelle osseuse serait en effet très élevée pour la ceftriaxone, modérée pour la céfotaxime et l'ampicilline, mais négligeable pour la gentamicine. Pour les antibiotiques à forte affinité protéique, il pourrait donc être nécessaire d'administrer une dose située dans les valeurs maximales des recommandations, bien que d'autres études soient nécessaires pour le confirmer.

La pharmacocinétique de l'amikacine chez le très jeune poulain a également été investiguée par (Golenz et al., 1994). Pour cela, 7mg/kg d'amikacine a été administrée en IV ou en IO au niveau du tibia de 6 poulains âgés de 3 à 5 jours.



**Graphique 24 :** Concentrations plasmatiques moyennes en fonction du temps suite à l'administration intra-osseuse et intraveineuse d'amikacine (7mg/kg) à 6 poulains âgés de 3 à 5 jours (Golenz et al., 1994).

Leurs résultats montrent une très bonne équivalence des 2 voies avec un pic de concentration, une distribution et une élimination identiques dans les 2 cas chez le jeune poulain en bonne santé (voir le graphique 24). La biodisponibilité est de 98,1% par voie osseuse. Elle est donc en faveur d'une très bonne absorption. Néanmoins, une boiterie temporaire de courte durée, une réaction périostée et un œdème léger ont été relevés au site d'injection jusqu'à 2 mois après son administration. Il est important de relever dans ce cas présent que l'âge (maturation rénale), le statut d'hydratation, le statut clinique (hypoperfusion rénale) et les variations interindividuelles ont un effet important sur les concentrations plasmatiques des aminoglycosides, quelle que soit la voie utilisée.

Par conséquent, l'utilisation de la voie intra-osseuse ne devrait pas être négligée ou retardée en cas de choc selon l'antibiotique considéré, au moins jusqu'à ce que la voie intraveineuse soit possible. Elle nécessite cependant de très bonnes conditions aseptiques afin de prévenir le risque septique. Une ostéomyélite et des lésions nerveuses (nerf sciatique), osseuses ou cartilagineuses (extravasation de fluide autour du site de ponction) pourraient en effet survenir. Comme pour la voie IV, la taille de l'espace médullaire et la technicité sont des facteurs limitant (Golenz et al., 1994; Münnich and Küchenmeister, 2014).

En médecine humaine, la durée nécessaire à l'accès à la voie veineuse (cathéter veineux ombilical) par rapport à la voie intra-osseuse (tibias) a été comparée dans le cadre d'une série de 59 simulations de réanimations dans 16 hôpitaux différents (Schwindt et al., 2018). Vingt-neuf pour cent des équipes choisissaient la voie veineuse et 71% la voie intra-osseuse. La durée de mise en place et de préparation (de la prise de décision à la première aspiration ou administration de fluide) était significativement plus courte pour la voie intra-osseuse. Ces résultats avaient déjà été mis en évidence par d'autres études de simulation (Sawyer and Nishisaki, 2018). Cependant la durée de mise en place d'un cathéter veineux est plus rapide sur un simulateur qu'en conditions réelles sur un véritable cordon ombilical. Il est donc probable que la mise en place soit encore plus longue que prévue pour la voie intraveineuse (Sawyer and Nishisaki, 2018).

Une étude clinique prospective a aussi été menée sur 60 nouveau-nés accueillis dans un centre de soins intensifs pédiatriques lors de choc septique et elle corrobore ces affirmations. En effet, l'établissement de la voie IO chez 30 de ces nouveau-nés a été correctement réalisé pour chacun d'entre eux. Elle a été associée à un accès vasculaire significativement plus rapide,

une durée d'hospitalisation moins longue et une réduction de la mortalité par rapport au groupe bénéficiant de la voie IV (les 30 autres nouveau-nés). Enfin, la voie veineuse ne pouvait pas être sécurisée dans 50% des cas (El-Nawawy et al., 2018).

Certains rapports de cas isolés ou en nombre limités ont montré que l'administration intra-osseuse était aussi possible chez le nouveau-né prématuré. Néanmoins très peu de données concernant la sécurité relative de cette pratique au court comme au long terme sont disponibles (Sawyer and Nishisaki, 2018).

En médecine humaine, l'ostéomyélite, des fractures voire une amputation font partie des complications sévères rapportées. L'amputation peut être rendue nécessaire par l'apparition du syndrome du compartiment. Ce dernier survient lorsqu'une pression excessive s'installe dans le membre du fait de l'extravasation du fluide et des molécules thérapeutiques administrées. D'autres complications moins sévères peuvent également survenir comme rapportées précédemment en médecine vétérinaire : un œdème ou un hématome avec une infiltration locale ou un embolisme adipeux par exemple (Sawyer and Nishisaki, 2018; Wagner et al., 2018). Chez le nourrisson, le diamètre médullaire moyen au site d'administration recommandé mesure seulement 7mm environ. Cela explique la marge de sécurité très restreinte lors du positionnement de l'aiguille. Aucune donnée fiable concernant le risque de lésions du cartilage de croissance et leur impact sur la croissance osseuse au long terme n'est disponible à ce jour (Sawyer and Nishisaki, 2018; Wagner et al., 2018). Toutes les recommandations actuelles en médecine humaine privilégient donc la voie veineuse en cas de réanimation néonatale, malgré sa durée de mise en place. Mais, l'administration IO serait une pratique répandue malgré tout dans les hôpitaux étudiés par (Schwindt et al., 2018).

Des données supplémentaires à propos des conséquences de la voie intra-osseuse au court et au long terme sont nécessaires avant de préconiser cette pratique en médecine humaine. Les mêmes précautions devraient donc être prises en médecine vétérinaire.

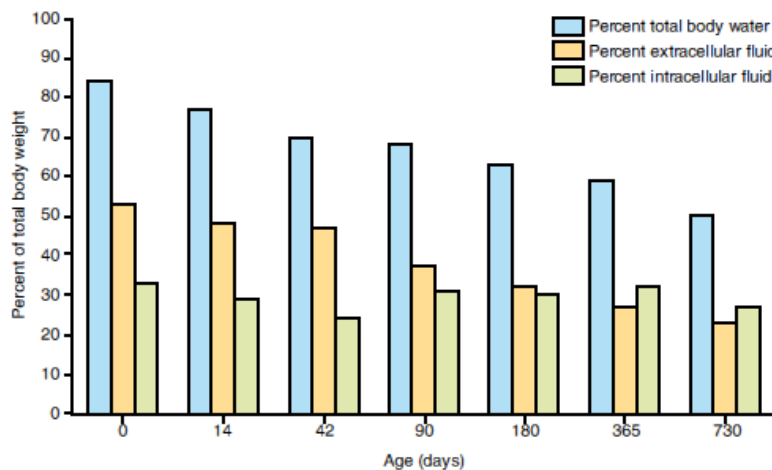
### **c) Voie sous-cutanée**

Le ratio surface corporelle/poids est plus élevé chez le très jeune, il ne possède que très peu de tissus adipeux et ne présente ni réflexe vasoconstricteur ni frissonnements musculaires (masse musculaire par ailleurs très peu développée), ce qui le prédispose à l'hypothermie (Koren, 1997; Modric and Martinez, 2011; Peterson et al., 2011). Les nouveau-nés sont de plus poïkilothermes. Cela signifie que leur température corporelle varie avec la température ambiante. Ils recherchent donc activement les sources de chaleurs (ce qui leur permet de lutter contre l'hypothermie, en plus de l'adaptation cardio-vasculaire évoquée plus haut) (Grundy, 2006).

La teneur corporelle hydrique est très importante chez le nouveau-né (voir le graphique 25). Elle s'élève à 70 - 80% du poids chez le chiot contre 50 - 60% du poids chez l'adulte (Jones, 1987; Lee and Cohn, 2017; Papich and Davis, 1986; Roberts et al., 2014). Le rapport fluides extracellulaires/intracellulaires est par conséquent très important. Le compartiment extracellulaire du chiot nouveau-né serait équivalent à 2 fois celui de l'adulte. Cela correspond à environ 50% du poids vif du chiot. Chez le beagle âgé de 2 mois, le volume de fluides extracellulaire serait environ 70% plus élevé que celui de l'adulte. Ce pourcentage a été obtenu par évaluation indirecte du volume de distribution (Laroute et al., 2005).

En médecine humaine, la teneur hydrique peut atteindre près de 75%, voire même 85% si le nouveau-né est prématuré contre 50% chez l'adulte (O'Hara et al., 2015).

Les proportions de fluide évoluent significativement pendant le développement du chiot et du chaton jusqu'à rejoindre les niveaux adultes.



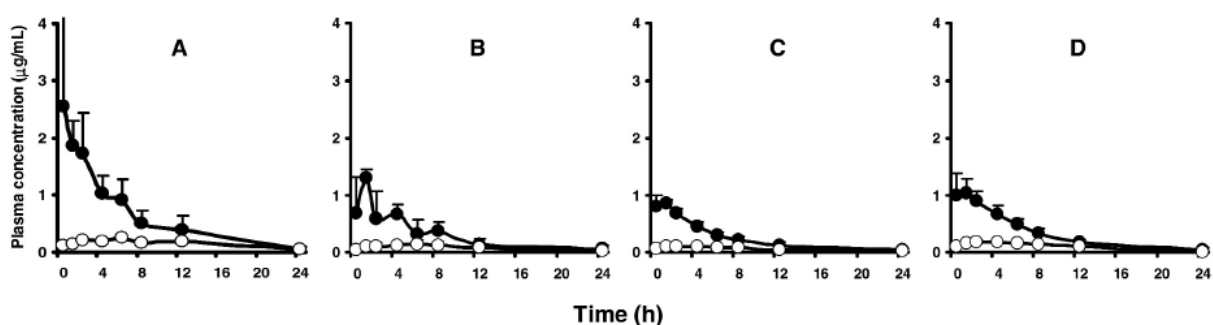
**Graphique 25 :** Modification des proportions de fluides extra- et intracellulaires au cours du développement du chiot. Données issues de l'étude (non disponible) de (Sheng and Huggins, 1972) et graphique extrait de (Peterson et al., 2011).

Les nouveau-nés sont malgré tout très sensibles à la déshydratation à cause de leur composition corporelle, du métabolisme élevé et des pertes hydriques importantes. Les pertes hydriques sont importantes car le rapport surface/poids corporel et la perméabilité cutanée sont élevées. A l'inverse, l'immaturité rénale implique une concentration des urines moins importante que l'adulte. Les conséquences d'une déshydratation sont en général sévères : elles peuvent mettre le patient pédiatrique dans un état critique assez rapidement. Cela s'explique en général par l'apparition d'un choc hypovolémique suite à la redistribution de l'eau intravasculaire aux tissus interstitiels. L'absence physiologique de réponse adaptative cardio-vasculaire y participe également (Lee and Cohn, 2017).

La voie sous-cutanée (SC) est donc très intéressante chez le nouveau-né car le taux d'hydratation y est très important. La faible quantité de tissus adipeux minimise de plus la séquestration de l'antibiotique au site d'injection parentérale. La voie SC permettrait donc une absorption plus rapide que chez l'adulte (Papich and Davis, 1986).

Néanmoins l'hypothermie ou un environnement froid, une septicémie ou un choc peuvent réduire la perfusion périphérique et donc limiter l'absorption sous-cutanée (Münnich and Küchenmeister, 2014; Peterson et al., 2011). La voie SC est donc peu recommandée lorsque l'état est critique.

La pharmacocinétique de l'enrofloxacin chez le chaton âgé de 2 à 8 semaines a aussi été obtenue pour la voie SC et comparée à celle de l'adulte par (Seguin et al., 2004) (voir la partie voie IV).



**Graphique 26 :** *Profils pharmacocinétiques de l'enrofloxacin et de la ciprofloxacin après l'administration sous-cutanée d'enrofloxacin (5mg/kg) chez le chaton âgé de 2 semaines (A, 36 chatons), 4 semaines (B, 34 chatons), 6 semaines (C, 20 chatons) et 8 semaines (D, 21 chatons) (Seguin et al., 2004).*

L'absorption par voie sous-cutanée chez les chatons âgés de 2 semaines est excellente car elle entraîne une AUC, une C<sub>max</sub>, un temps de ½ vie et une clairance similaires à celles obtenues suite à une administration intraveineuse au même âge (voir le graphique 24). A l'âge de 4 semaines par contre l'absorption par voie sous-cutanée est plutôt mauvaise (AUC et C<sub>max</sub> plus faibles qu'en IV). A 6 et 8 semaines, l'absorption est bonne mais la clairance et le volume de distribution apparent sont plus élevés : ils entraînent des concentrations plasmatiques plus faibles.

L'absorption par voie sous-cutanée de l'enrofloxacin semble donc être adéquate pour tous les chatons sauf chez le groupe de 4 semaines d'âge. Pour ce groupe, aucune explication n'a été trouvée. La température extérieure aurait pu être un facteur à prendre en compte pour expliquer cette différence (hypothermie).

Seguin et al. (2004) ont conclu avec cette étude que l'administration de 5mg/kg d'enrofloxacin, par voie intraveineuse ou sous-cutanée, permet d'atteindre les concentrations plasmatiques adéquates chez les chatons de 2 semaines. Pour les chatons de 4 à 8 semaines d'âge, la clairance plus élevée que l'adulte peut nécessiter d'augmenter cette dose malgré les recommandations. La voie sous-cutanée est de plus particulièrement intéressante pour sa facilité d'administration. Des recommandations supplémentaires sont nécessaires en cas de modification de la dose (>5mg/kg/j) évoquée dans cette étude (Seguin et al., 2004).

#### **d) Voie intramusculaire**

La biodisponibilité obtenue suite à l'administration intramusculaire dépend de la perfusion au site d'injection et du taux de pénétration de l'antibiotique à travers l'endothélium.

L'intérêt de cette voie est généralement limité chez le nouveau-né car le débit sanguin au niveau du site d'injection est restreint par le défaut de masse musculaire. L'absorption risque donc d'y être irrégulière, lente et difficilement prédictible (d'autant plus en cas de défaut de perfusion dans un contexte de choc cardiovasculaire ou de vasoconstriction), même pour les composés liposolubles qui sont peu séquestrés dans le muscle (Jones, 1987; Lu and Rosenbaum, 2014; Peterson et al., 2011).

Mais la biodisponibilité par voie intramusculaire dépend avant tout de l'antibiotique considéré : des études se sont donc intéressées à l'impact du développement sur l'absorption intramusculaire pour certains antibiotiques. Les aminoglycosides seraient par exemple rapidement absorbés après l'administration intramusculaire (Einarson et al., 2001). Il n'y aurait pas de différences majeures par rapport à l'administration intraveineuse de la gentamicine chez le nouveau-né (t<sub>1/2</sub> et C<sub>max</sub> équivalents) malgré de grandes variations d'amplitude et de temps (T<sub>max</sub> notamment) (Roberts et al., 2014). C<sub>max</sub> et T<sub>max</sub> de l'ampicilline ne seraient pas significativement différents chez les prématurés par rapport aux jeunes enfants ou aux adultes suite à l'administration intramusculaire (Roberts et al., 2014). Enfin, Koren (1997) évoquait déjà - à partir de quelques études tirées de la littérature sur la voie intramusculaire - un T<sub>max</sub> identique chez l'adulte et le nourrisson pour les aminoglycosides et l'ampicilline. Il rapportait par contre une absorption retardée pour le chloramphénicol, la céphalexine, et la benzylpénicilline.

Des administrations répétées peuvent entraîner des lésions musculaires, mais l'administration de pénicilline procaine est recommandée chez le nouveau-né en l'absence de voie veineuse et permet d'éviter les administrations répétées grâce à son t<sub>1/2</sub> (Darmstadt et al., 2009).

### e) Voie intra-péritonéale

La voie intra-péritonéale est une alternative évoquée favorablement en médecine humaine dans certains cas : elle permet en effet d'éviter la voie veineuse (coût, contre-indications ou complications présentes) et d'atteindre des concentrations thérapeutiques plus élevées au site d'intérêt (cible thérapeutique présente au sein de la cavité abdominale) tout en minimisant la toxicité systémique (Chaudhary et al., 2010; Fonnes et al., 2017).

Le péritoine est une membrane métaboliquement active constituée de deux couches : une couche de cellules mésothéliales pourvues de jonctions serrées, et un fascia sous la séreuse constitué de structures nerveuses, vasculaires (sang et lymph) et de cellules immunitaires. Il entoure les organes abdominaux et constitue le mésentère autour des intestins. L'eau et les solutés peuvent donc être transférés via le péritoine par 3 mécanismes (intercellulaire, transcytoplasmique ou vésiculaire). Les caractéristiques physiologiques du péritoine permettent de l'utiliser dans le cadre du traitement de maladies rénales terminales (dialyses péritonéales) mais aussi en tant que porte d'entrée thérapeutique pour les anesthésiques locaux (chirurgies viscérales), les anticancéreux (processus néoplasiques gynécologiques ou de la surface péritonéale). C'est aussi vrai pour les antibiotiques qui permettent par cette voie de prévenir ou de traiter une péritonite septique secondaire à une dialyse ou une infection iatrogène locale suite à la mise en place d'un cathéter péritonéal (voir le tableau 22) (Chaudhary et al., 2010; Fonnes et al., 2017; Hamill et al., 2016; Kunin et al., 2018).

<b>Peritoneal membrane characteristics:</b> Surface area Charge Permeability Peritonitis Fibrosis/sclerosis Peritoneal blood flow Lymphatic absorption
<b>Dosing characteristics:</b> Dialysate properties Duration of instillation Temperature Intra-abdominal pressure Volume of carrier solution Tonicity of carrier solution Vasoactive agents Surfactant use
<b>Drug characteristics:</b> Molecular weight Ionic charge Volume of distribution (Vd) Membrane binding Lipid or water solubility

**Tableau 22 :** Facteurs influençant l'administration de molécules thérapeutiques par voie intra-péritonéale (Chaudhary et al., 2010).

L'antibiothérapie intra-péritonéale (IP) est communément utilisée en médecine humaine en cas de péritonite septique, le plus souvent secondaire à une dialyse péritonéale, mais elle peut aussi être employée en prophylaxie ou en traitement d'une infection systémique (le plus souvent pré- ou post-chirurgicale) (Chaudhary et al., 2010; Fonnes et al., 2017). D'après une revue de la littérature en médecine humaine, 12 classes d'antibiotiques sont communément administrées parmi lesquelles les aminoglycosides (31%), les C1G (16%), les tétracyclines (12%), les pénicillines (12%) et les C2G (7%) sont majoritaires (Fonnes et al., 2017). La

monothérapie est le plus souvent choisie bien que des bithérapies soient aussi réalisées (aminoglycosides associés aux lincosamides, pénicillines ou céphalosporines ; céphalosporines associées aux nitroimidazoles). Toutes les études concernant l'administration de tétracyclines rapportent la présence d'un inconfort voire d'une douleur pendant l'administration intra-péritonéale (effet le plus rapporté de manière générale pour tous les antibiotiques). Peu d'autres effets secondaires ont été rapportés (bien que 40% des articles inclus ne s'y soient a priori pas intéressés) et l'administration intra-péritonéale est donc sans danger d'après (Fonnes et al., 2017).

La vancomycine ou la céfazoline sont souvent utilisées en IP en médecine humaine chez l'adulte pour cibler les bactéries à Gram positif, et la ceftazidime ou la gentamicine pour cibler les bactéries à Gram négatif. La vancomycine inclut également les organismes résistants à la méthicilline. Bien qu'avantageuse, l'antibiothérapie intra-péritonéale a déjà été associée à une péritonite chimique en cas d'administration de doses élevées de vancomycine (Chaudhary et al., 2010).

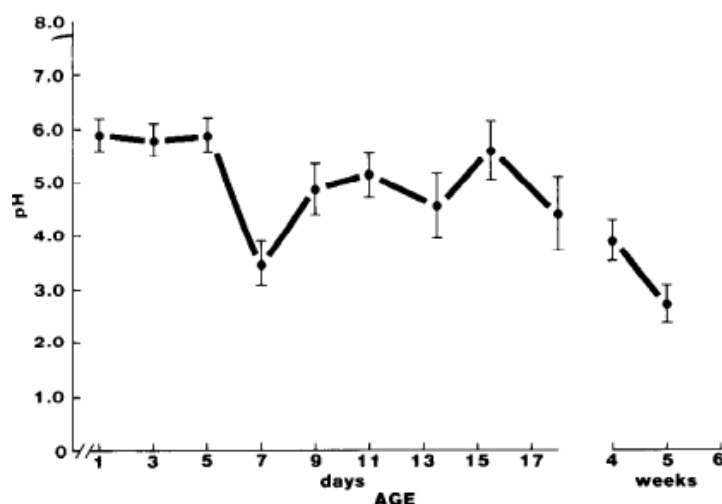
La vancomycine est également recommandée dans le cadre de la prévention et du traitement de la péritonite chez le patient pédiatrique en médecine humaine mais (Company-Albir et al., 2019) estiment que des investigations supplémentaires sont nécessaires chez le nouveau-né du fait de l'existence d'une grande variabilité de la dose recommandée.

Chez le chiot et le chaton, Lee et Cohn (2017) rapportent seulement que l'absorption par le péritoine est lente et qu'elle ne convient pas malgré sa praticité en cas de déshydratation sévère ou d'hypovolémie, lors de fluidothérapie correctrice,. L'administration d'un produit hypertonique risque de plus d'attirer les fluides de l'espace intravasculaire et interstitiel vers la cavité abdominale. La voie intra-péritonéale est aussi associée au risque de péritonite septique, surtout en cas d'injections répétées ou de volumes importants, selon les conditions d'asepsie (Lee and Cohn, 2017).

Enfin, la voie péritonéale est associée au risque de premier passage hépatique du fait du site d'administration et d'absorption.

#### **f) Voie orale**

Le pH gastrique du nouveau-né et du jeune est moins acide que celui de l'adulte : il approche la neutralité (Batchelor et al., 2014; Grundy, 2006; Papich and Davis, 1986) probablement du fait de la présence résiduelle de fluide amniotique alcalin, de l'ingestion de lait (Koren, 1997) et de la faible production d'acide chlorhydrique au cours des premiers jours de vie. Une étude expérimentale (menée sur un total de 15 beagles (Malloy et al., 1979)) a estimé le pH moyen post-prandial du chiot à 5.85 avant le 7eme jour d'âge puis 4.95 jusqu'au 18eme jour, après un passage par un pic plus acide de 3.45 au 7eme jour (voir le graphique 27). Néanmoins ces valeurs peuvent ne pas refléter le pH moyen réel du chiot (et du chaton) de part le faible échantillonnage de l'étude et le choix d'une mesure post-prandiale.



**Graphique 27 :** Suivi du pH du contenu gastrique (mesures réalisées entre 3 et 6h post-prandiales) sur 15 chiots beagles de la naissance à la 3ème semaine d'âge puis sur 7 chiots beagles de la 4ème à la 5ème semaine. Chaque point représente la moyenne +/- SE (Malloy et al., 1979).

Un évolution comparable du profil d'acidité gastrique a également été établie chez le nourrisson : son pH gastrique neutre chute (pH = 1 – 3) 24 à 48h après la naissance, retourne à la neutralité avant le 8ème jour d'âge puis diminue lentement jusqu'à atteindre les valeurs adultes après 2 ans d'âge (Lu and Rosenbaum, 2014).

Chez le nourrisson, le temps de vidange gastrique serait prolongé par rapport à l'adulte (Koren, 1997; Lu and Rosenbaum, 2014; Roberts et al., 2014) bien que Weber et al. (2003) aient suggéré l'inverse chez le chiot dans le cadre d'une étude menée en dehors de la période d'intérêt (au-delà de 8 semaines d'âge), avec une alimentation solide et à l'aide de marqueurs radiographiques dont la fiabilité reste controversée.

La perméabilité de la muqueuse intestinale est âge-dépendante : elle coïncide avec l'absorption des immunoglobulines du colostrum. Elle est donc élevée à la naissance puis diminue rapidement après quelques heures de vie. Chez le chiot, la fermeture de la barrière intestinale (arrêt de l'absorption des macromolécules de la lumière digestive vers le sang) commencerait dès 4 à 8h et se terminerait entre 16 et 24h après la naissance (Chastant-Maillard et al., 2012). Chez le chaton, elle aurait approximativement lieu 16h après la naissance.

La motilité intestinale serait irrégulière et passive les premières semaines de vie : elle dépendrait plus des gradients de pressions que d'une activité neurologique. La motilité est aussi fortement influencée par la température corporelle chez le nouveau-né. Il existe un risque d'iléus paralytique à partir de 34°C (Grundy, 2006; Münnich and Küchenmeister, 2014; Peterson et al., 2011).

Weber et al. (2003) ont étudié le temps de transit gastro-intestinal sur 24 chiens (en bonne santé, de 12 à 60 semaines, de 4 races de taille différentes) et ont mis en évidence 3 points. Le temps de vidange gastrique serait plus court sur les chiots de 12 semaines (pas de données disponibles avant cet âge) que chez les adultes, toute race confondue. Les chiots de grande race présenteraient une diminution significative du temps de transit gastro-intestinal au cours de la croissance, quand chez les autres races il resterait constant. Enfin, le temps de transit gastro-intestinal ne serait pas corrélé avec la taille du chien à l'âge adulte.

A la lumière de ces résultats, il a été suggéré que le temps de transit dans la partie intestinale serait plus long chez les chiots que chez les adultes. Néanmoins le régime alimentaire



(alimentation 100% solide) ainsi que le nombre et le type d'individus considérés dans cette étude sont des facteurs majeurs limitant l'extrapolation de ces résultats au nouveau-né et au jeune âgé de moins de 8 semaines. Au contraire en médecine humaine, un temps de transit intestinal et une surface plus faibles sont rapportés. Le ratio surface/volume de l'intestin serait en effet réduit chez le nouveau-né car les villosités intestinales, plus larges, résulteraient en une surface totale plus faible que chez l'adulte (Batchelor et al., 2014; Lu and Rosenbaum, 2014).

Chez le nouveau-né, l'absorption permise par la voie orale est fortement influencée par le pH gastrique, le temps de vidange gastrique, le régime lacté, la motilité intestinale et le développement des enzymes de métabolisation et des transporteurs actifs intestinaux (dont les pompes à efflux comme la glycoprotéine P) (Lu and Rosenbaum, 2014; O'Hara et al., 2015). Des changements âge-dépendant de la fonction biliaire et des niveaux d'activité des enzymes pancréatiques pourraient également compromettre la capacité à la solubilisation (et donc indirectement l'absorption) de certains xénobiotiques lipophiles (l'exemple de l'érythromycine est cité chez le rat) (Lu and Rosenbaum, 2014).

Le transfert post-natal des immunoglobulines chez le chiot et le chaton implique que l'absorption orale des antibiotiques est probablement majorée lors des premières heures de vie (perméabilité intestinale physiologique aux macromolécules du colostrum). Néanmoins, l'antibiothérapie orale est rarement intéressante à un âge aussi précoce et la perméabilité intestinale diminue de manière significative rapide entre 4 et 24h après la naissance (Chastant-Maillard et al., 2012; Papich and Davis, 1986).

Le prolongement du temps de vidange gastrique pourrait expliquer le retard d'absorption de certains xénobiotiques (comme les sulfamides), parmi d'autres facteurs d'importance comme une surface intestinale réduite et un temps de transit intestinal plus court (Lu and Rosenbaum, 2014). De façon générale, la vitesse d'absorption de la plupart des molécules est ralentie chez le nouveau-né et le jeune bien que la ou les cause(s) sous-jacente(s) ne soient pas encore bien définies (Batchelor et al., 2014). Ainsi, la dose administrée au nouveau-né par voie orale peut ne pas être totalement absorbée (Modric and Martinez, 2011).

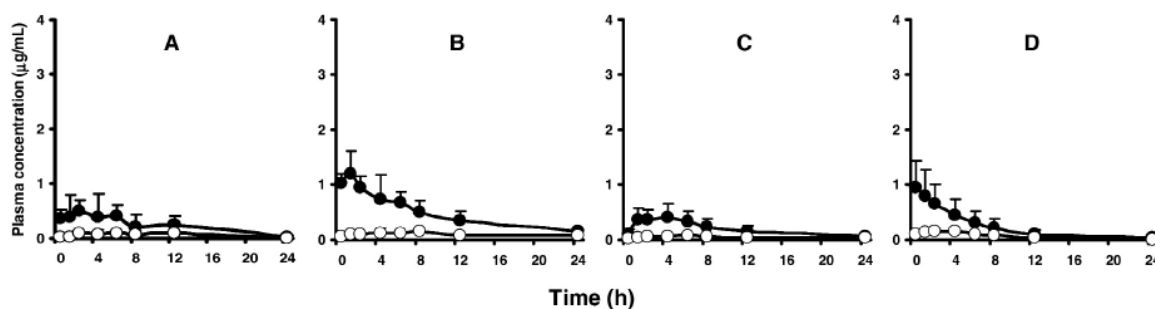
Le pH gastrique élevé (acidité moindre donc dégradation moins importante) et l'allongement du temps de la vidange gastrique chez le bébé nouveau-né peuvent favoriser la biodisponibilité des antibiotiques administrés par voie orale (Koren, 1997; Lu and Rosenbaum, 2014; Papich and Davis, 1986; Roberts et al., 2014). Le pic de concentrations plasmatiques (C<sub>max</sub>) de la pénicilline (acide labile) administrée par voie orale serait en effet plus élevé chez le nouveau-né (Batchelor et al., 2014; Lu and Rosenbaum, 2014).

L'augmentation de la fraction ionisée des acides faibles au pH gastrique néonatal limiterait leur absorption, à l'inverse des bases faibles dont l'absorption serait favorisée (Lu and Rosenbaum, 2014). Malgré leur caractère basique, moins de 1% de la dose des aminoglycosides serait cependant absorbée suite à l'administration par voie orale. La ionisation majeure des aminoglycosides pourrait expliquer cela (Einarson et al., 2001).

La glycoprotéine P est possiblement exprimée dès la naissance à la surface des cellules gastro-intestinales. Elle pourrait affecter la biodisponibilité de certaines molécules, notamment celles qui possèdent une faible solubilité. Cela reste néanmoins à préciser et l'impact sur les antibiotiques administrés par voie orale n'est pas certain (Batchelor et al., 2014).

Chez le chaton, la biodisponibilité de l'enrofloxacin et de la ciprofloxacine (acides faibles ou amphotères) par voie orale est très faible. Elle est inférieure à 75% chez tous les chatons et à 50% chez ceux âgés de 2 et 4 semaines. La C<sub>max</sub> est aussi sub-optimale quel que soit l'âge concerné, de 2 à 8 semaines (voir le graphique 28). La voie orale ne permettrait donc pas d'atteindre les concentrations thérapeutiques ciblées. L'impact du lait n'a cependant pas été

pris en compte lors de l'étude. Par comparaison, l'administration orale d'enrofloxacin au chat adulte à jeun aurait été suivie d'une absorption quasi complète de l'antibiotique. A l'inverse, la prise de l'enrofloxacin concomitante à l'alimentation aurait diminué à la fois la vitesse et la quantité de l'absorption (Seguin et al., 2004).



**Graphique 28 :** Profils pharmacocinétiques de l'enrofloxacin et de la ciprofloxacine après l'administration orale d'enrofloxacin (5mg/kg) chez le chaton âgé de 2 semaines (A, 36 chatons), 4 semaines (B, 34 chatons), 6 semaines (C, 20 chatons) et 8 semaines (D, 21 chatons) (Seguin et al., 2004).

Les aliments peuvent interagir spécifiquement avec certains médicaments administrés par voie orale. La présence d'ions multivalents dans le lait comme le calcium ou le magnésium induit par exemple la chélation de certains antibiotiques sous forme de complexes qui ne seront plus biodisponibles. Ce phénomène est bien connu pour la plupart des tétracyclines. Elles sont chélatées par le lait en complexes insolubles en présence d'ions calciques (Verstegen and Ito, 2019). Un volume même relativement peu important de lait pourrait suffire à altérer de façon importante l'absorption des tétracyclines. Ainsi, la diminution de la biodisponibilité de la déméclocycline, de la minocycline et de la tétracycline a déjà été constatée à près de 83%, 27% et 65% respectivement. Paradoxalement, la doxycycline ne serait pas impactée par la présence de lait (Koziolek et al., 2019). La plupart des fluoroquinolones peuvent également être chélatées par ces ions multivalents, bien que cela ne soit pas systématique. Ainsi, chez l'adulte en bonne santé, la biodisponibilité de la ciprofloxacine serait réduite d'environ 30% lors d'ingestion de lait concomitante, alors qu'elle reste inchangée lors d'ingestion d'un repas standard ou riche en calcium et en graisse. Les ions calciques pourraient ne pas être disponibles dans ces cas là. De plus, la présence de lait n'affecterait pas la biodisponibilité de l'énofloxacin ou de l'ofloxacin. Certaines formulations, comme la libération retardée du principe actif, peuvent permettre d'éviter les interactions directes avec l'aliment. Néanmoins il existe aussi des interactions indirectes entre l'aliment et l'antibiotique. La modification du volume du fluide intraluminal, de la cinétique gastrique et de la cinétique intestinale ont probablement un rôle majeur dans l'incidence de ces interactions indirectes. Outre le type d'aliment ingéré, la présence d'un repas augmente en effet physiologiquement le temps de vidange gastrique. Cela peut donc également impacter l'absorption des antibiotiques malgré une galénique adaptée (Koziolek et al., 2019; Peterson et al., 2011; Roberts et al., 2014).

L'augmentation du péristaltisme en cas de diarrhée pourrait interférer avec l'absorption orale (Jones, 1987).

La voie orale ne permettrait donc pas d'atteindre les concentrations thérapeutiques ciblées et devrait être évitée autant que possible malgré sa praticité. Certaines contre-indications à la voie orale sont de plus fréquemment rencontrées lors d'atteinte pathologique du nouveau-né.

Ce sont par exemple les troubles digestifs, l'iléus et/ou l'hypothermie (qui s'accompagne de la disparition du réflexe de succion). De plus, les risques associés au court et au long terme ne sont pas négligeables. La diarrhée, la perturbation et la modification de la flore commensale sont ainsi possibles, comme avec l'ampicilline par exemple (Münnich and Küchenmeister, 2014). Néanmoins, la perturbation de la flore n'est pas spécifique à la voie orale (elle est possible quelle que soit la voie choisie).

#### **g) Voie intra-rectale**

Facile d'accès, elle constituerait une alternative intéressante en cas d'impossibilité d'établir une voie veineuse ou en présence de contre-indication(s) à la voie orale (inconscience ou vomissements par exemples) mais la biodisponibilité qui en résulte n'est pas encore bien étudiée chez le nouveau-né (absorption incertaine et non prédictible, grande variabilité interindividuelle dépendant de la forme et de la technique d'administration) (Jannin et al., 2014; O'Hara et al., 2015). La sécurité et l'efficacité (dont l'étude de la biodisponibilité) devrait donc systématiquement être évaluée avant de considérer l'utilisation de la voie rectale, si celle-ci était préférable. De plus, de grandes précautions devraient être prises chez le nouveau-né prématuré ou immunodéprimé du fait de la fragilité de la muqueuse rectale (risque de déchirures puis d'infections secondaire) (Jannin et al., 2014).

La voie rectale est également intéressante si la molécule thérapeutique concernée présente une absorption limitée dans le tractus gastro-intestinal supérieur, une sensibilité à la protéolyse enzymatique, un effet de premier passage hépatique élevé, une irritation de la muqueuse gastrique ou une dose nécessairement élevée qui ne peut pas être facilement formulée sous forme solide orale. Le rectum vide est de plus un environnement constant et statique (pH, motilité, liquide résiduel) par rapport aux segments digestifs supérieurs (Jannin et al., 2014).

Chez l'Homme, le rectum inférieur est drainé par la veine hémorroïdaire moyenne et inférieure et la circulation lymphatique qui permettent respectivement d'éviter au moins partiellement l'effet de premier passage hépatique et d'augmenter l'absorption des molécules lipophiles. La surface du rectum est certes plus faible que la surface gastro-intestinale mais elle est plus large que les surfaces d'absorption de la sphère nasale et buccale. Il est de plus composé d'une couche simple de cellules histologiquement similaires à celles du tractus gastro-intestinal, ce qui lui confère une capacité d'absorption a priori comparable. Chez le nouveau-né, le rectum ne devient fonctionnel qu'après le début de la nutrition orale et le pH rectal est proche de la neutralité quel que soit le statut clinique (Jannin et al., 2014).

Le temps de contact de la molécule est primordial pour la voie rectale car elle définit directement la biodisponibilité et la prédictibilité de l'effet clinique. Il est en effet considéré que l'adsorption aux fèces, la dégradation intra-luminale par les microorganismes, le métabolisme des cellules de la muqueuse et le drainage lymphatique n'affectent pas de façon significative le devenir de la molécule administrée par voie rectale, bien qu'il y ait un manque de données récentes biopharmaceutiques, chez le nouveau-né comme chez l'adulte (Jannin et al., 2014). Néanmoins la présence de selles dans le rectum et/ou les mouvements incontrôlés intestinaux au moment de l'administration sont des facteurs de risque de pertes avant l'absorption. L'index thérapeutique et la vitesse d'absorption requise de la molécule sont également des facteurs déterminants majeurs de l'intérêt de la voie rectale (sous réserve que la solubilité, la stabilité et la perméabilité ne soient pas des facteurs limitants) (Jannin et al., 2014).

La plupart études cliniques et des formulations rectales spécifiques disponibles en Europe concernent des molécules laxatives (glycérine, bisacodyl), anti-épileptiques (diazépam), analgésiques, antipyrétiques, ou/et anti-inflammatoires (ibuprofène, paracétamol, diclofénac),

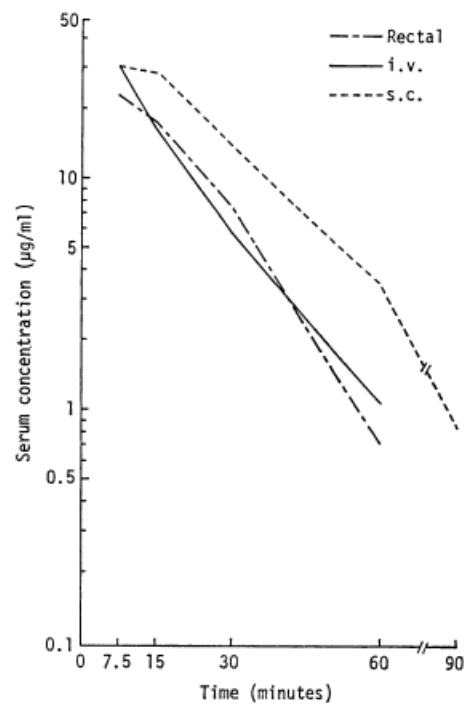
bien que d'autres préparations existent en secteur hospitalier (anesthésiques, analgésiques post-opératoire). Néanmoins, la voie rectale a également été approuvée pour la diminution des effets secondaires liés à la voie intramusculaire et dans le cadre de traitements anti-infectieux (surtout pour la malaria, bien que l'ampicilline, la ceftizoxime et l'azithromycine aient déjà été évoquées). Il n'y a pas eu d'études récentes sur les formulations antibiotiques intra-rectales depuis les années 1990 sauf pour l'azithromycine (Jannin et al., 2014) : elles sont détaillées plus bas.

L'intérêt de la voie intra-rectale lors d'un traitement anti-infectieux repose aussi sur la diminution de la difficulté (voire de la fréquence d'administration en cas de formulations à libération prolongée) de doses élevées par rapport à la voie orale. Il est cependant important de noter que les doses suppositoires pédiatriques sont généralement ajustées sur la base des posologies adultes et du poids corporel, ce qui soulève des interrogations en termes d'adéquation de la posologie chez le nouveau-né qui ont déjà été évoquées précédemment (Jannin et al., 2014).

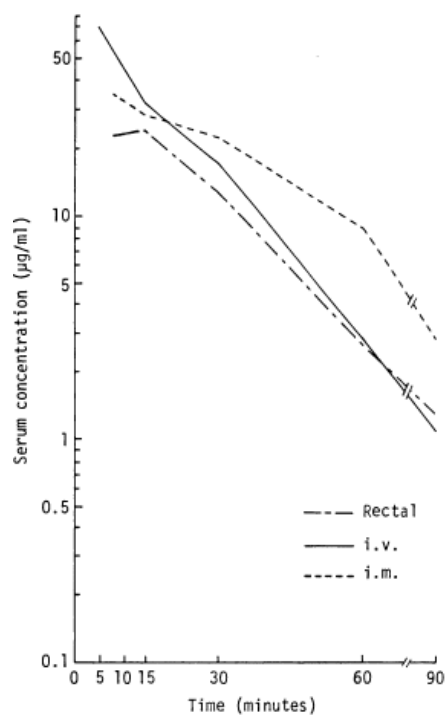
D'après le résumé et les graphiques extraits de Nishimura et al. (1985) présentés ci-dessous (contenu de l'article en japonais donc inaccessible), l'absorption rectale de la ceftizoxime (une C3G) est aussi rapide que l'absorption sous-cutanée chez la souris ou musculaire chez le rat et le chien (nombre d'individus étudiés très restreint). Néanmoins les pics de concentration plasmatique et la biodisponibilité obtenus par voie intra-rectale sont toujours plus faibles que pour les autres voies (voir le tableau 23 et les graphiques 29, 30, 31, et 32). Chez le chien, les concentrations sériques de ceftizoxime augmenteraient proportionnellement à la dose administrée par voie rectale : il n'y aurait pas d'accumulation malgré l'augmentation de la fréquence d'administration (voir le graphique 33). De plus, aucune variation d'absorption n'aurait été mise en évidence malgré l'avancée en âge du chiot (de 1 à 15 mois) (voir le graphique 34).

Animal	Route	T <sub>1/2</sub> (hr.)	K <sub>a</sub> (hr <sup>-1</sup> )	K <sub>e</sub> (hr <sup>-1</sup> )	V <sub>d</sub> (ml/kg)	AUC (μg·hr/ml)	Bioavailability (%)
Mouse	Rectal	0.160	12.7	4.32	445	9.20	70.8
	s . c .	0.234	12.6	2.97	649	16.5	127
Rat	Rectal	0.236	9.62	2.94	308	13.7	49.5
	i . m .	0.388	17.1	1.79	505	24.8	89.5
Dog	Rectal	0.837	13.1	0.828	244	33.8	27.3
	i . m .	0.975	11.1	0.711	284	105	84.7

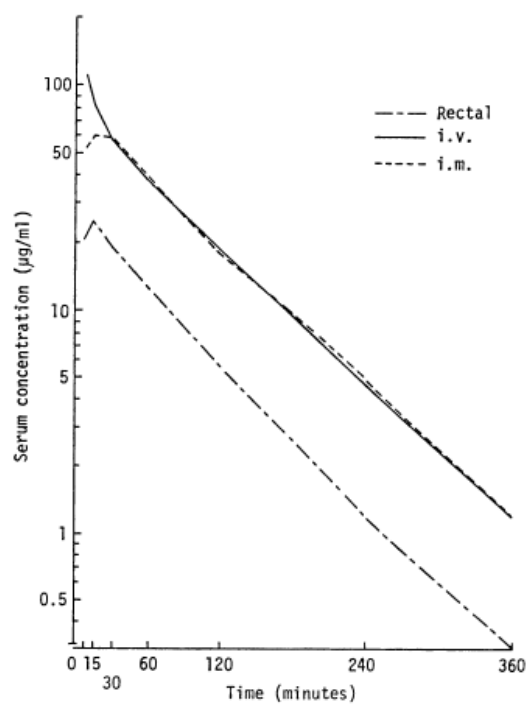
**Tableau 23 :** Tableau des paramètres pharmacocinétiques obtenus à partir des mesures sériques après une injection unique de ceftizoxime chez la souris, le rat et le chien/ K<sub>a</sub> : constante de la vitesse d'absorption (Nishimura et al., 1985).



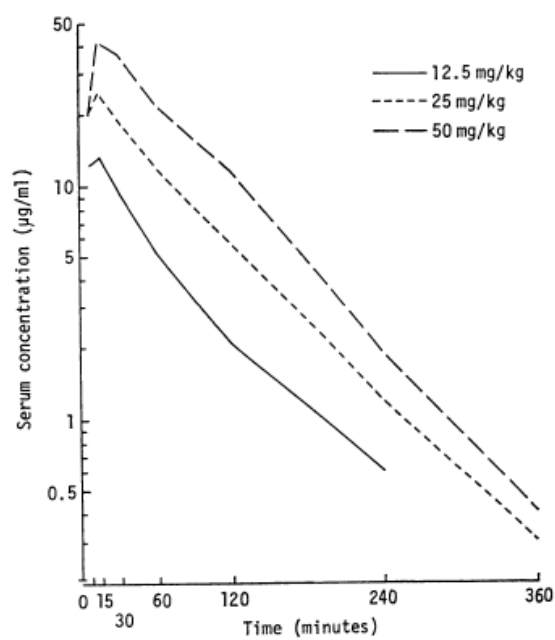
**Graphique 29 :** Profils de concentrations sériques de ceftizoxime obtenus chez la souris (6 individus) après son administration (25mg/kg) intra-rectale, intraveineuse ou sous-cutanée (Nishimura et al., 1985).



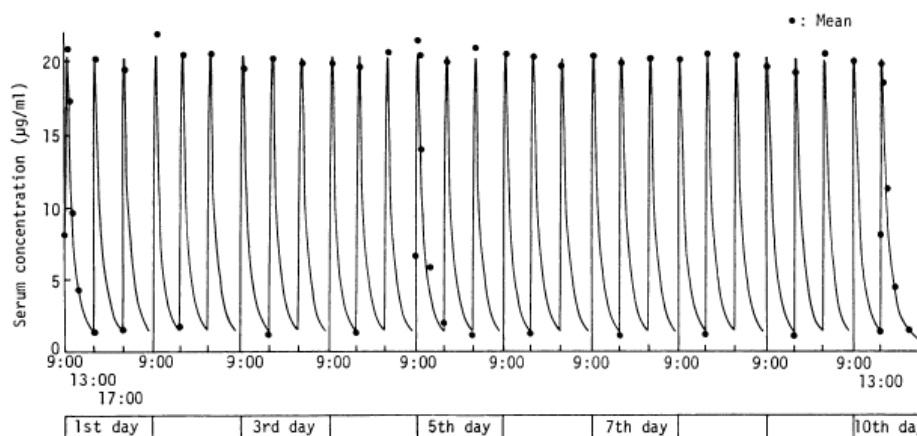
**Graphique 30 :** Profils de concentrations sériques de ceftizoxime obtenus chez le rat (6 individus) après son administration (25mg/kg) intra-rectale, intraveineuse ou intramusculaire (Nishimura et al., 1985).



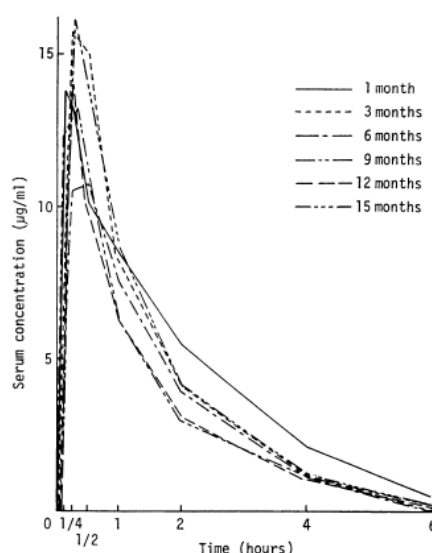
**Graphique 31 :** Profils de concentrations sériques de ceftizoxime obtenus chez le chien (6 individus) après son administration (25mg/kg) intra-rectale, intraveineuse ou intramusculaire (Nishimura et al., 1985).



**Graphique 32 :** Profil de concentrations sériques de ceftizoxime chez le chien après augmentation progressive de la dose administrée (12,5, 25 puis 50mg/kg) par voie rectale (Nishimura et al., 1985).



**Graphique 33 :** Mesure des niveaux sériques lors d'administrations répétées de ceftizoxime par voie rectale trois fois par jour pendant 10 jours chez le chien (5 individus) (Nishimura et al., 1985).

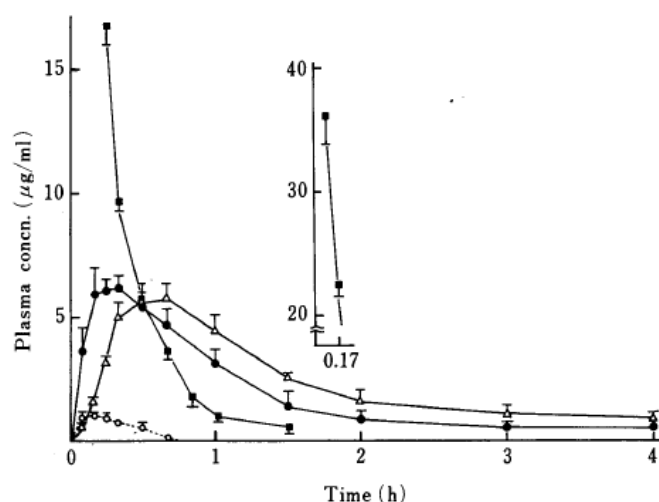


**Graphique 34 :** Profil de concentrations sériques après l'administration rectale de ceftizoxime (12,5mg/kg) chez le chien à 1, 3, 6, 9, 12 puis 15 mois d'âge (5 individus) (Nishimura et al., 1985).

Fuji et al. (1986) (article en japonais donc inaccessible, données tirées du résumé) ont montré que l'efficacité thérapeutique de la ceftizoxime chez l'enfant atteint de pneumonie bactérienne (67 enfants âgés de 9 mois à 7 ans dont la sévérité de la pathologie était qualifiée de modérée pour la majorité d'entre eux) n'était pas significativement différente après l'administration rectale (97,1% pour 4 suppositoires de 250mg q6h par jour) ou intraveineuse (93,8% pour 4 injections à 60mg/kg q6h pendant 7 jours). Le taux d'éradication des microorganismes en cause était également similaire (93,8%) et la fréquence des effets secondaires ne différaient pas significativement.

Kawashima et al. (1988) se sont intéressés à l'absorption rectale de l'ampicilline sous différente forme (hydrochloride de bacampicilline ou ampicilline) chez le lapin. Ils ont montré que l'administration d'un suppositoire de bacampicilline était associée à une absorption à hauteur de 80% de celle obtenue par voie orale à l'inverse de l'ampicilline seule dont l'absorption restait mineure, bien que dans tous les cas, le pic de concentrations plasmatiques obtenu soit bien inférieur à celui de la voie intraveineuse (voir le graphique 35). Le caractère

lipophile est en effet important dans le cadre de l'absorption rectale (la bacampicilline étant plus lipophile que l'ampicilline).



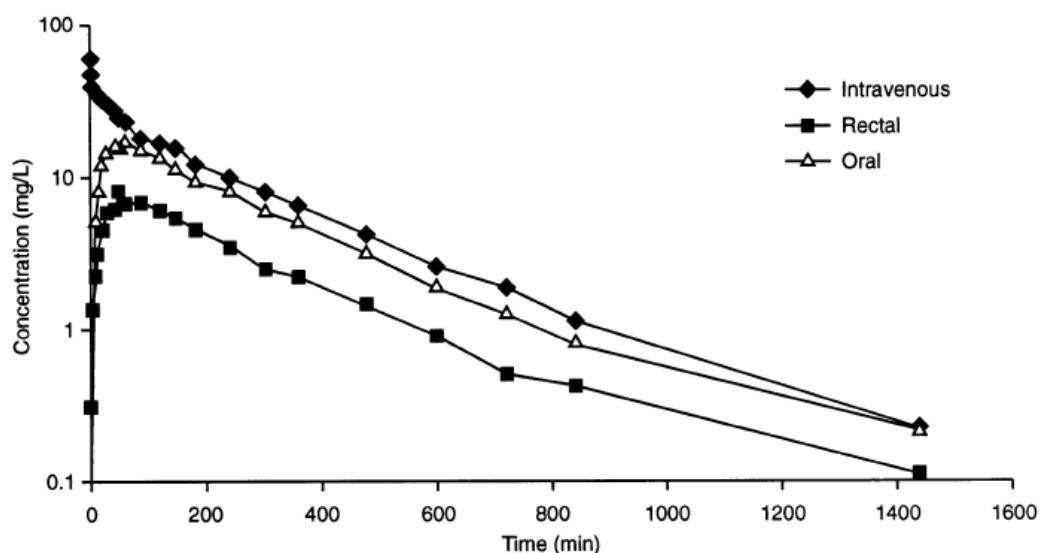
**Graphique 35 :** Comparaison des concentrations plasmatiques moyennes de bacampicilline et d'ampicilline de 3 à 4 lapins (d'après la légende, non spécifié dans le texte) après l'administration rectale (bacampicilline et ampicilline, respectivement les cercles noirs et cercles blancs), orale (bacampicilline, triangles blancs) ou intraveineuse (ampicilline, carrés noirs) (Kawashima et al., 1988).

Steinman et al. (2000) ont évoqué l'intérêt de la voie rectale lors d'antibiothérapie à base de métronidazole chez le cheval adulte par rapport à son administration intraveineuse (peu pratique et chronophage car nécessitant la perfusion de grand volumes) ou orale (effet de premier passage hépatique et risque d'anorexie par inappétence). La voie rectale a déjà été citée favorablement par certaines études en médecine vétérinaire équine en termes de résultats cliniques, mais sa pharmacocinétique a été très peu étudiée. Steinman et al. (2000) ont donc déterminé les propriétés pharmacocinétiques du métronidazole lors de son administration rectale par rapport aux voies plus standards (orale, veineuse).

Pharmacokinetic parameter	Intravenous		Oral		Rectal	
	Mean (median)	±SD	Mean (median)	±SD	Mean (median)	±SD
AUC (µg/mL × h)	126 (115)	37	88 (88)	10	38 (40)	7
MRT (min)	243 (244)	22	288 (261)	64	315 (289)	69
$t_{1/2}$ (min)	196 (202)	39	212 (202)	30	240 (213)	65
$C_{max}$ (µg/mL)			22 (21)	8	9 (8)	2
$t_{max}$ (min)			65 (60)	36	58 (50)	18
MAT (min)			45 (32)	69	66 (44)	81
F (%)			74 (82)	18	30 (24)	9
$V_{ss}$ (L/Kg)	0.68 (0.68)	0.16				
CL (mL/min/Kg)	2.8 (2.9)	0.8				

**Tableau 24 :** Paramètres pharmacocinétiques obtenus après une injection unique de 20mg/kg de métronidazole par voie intraveineuse, orale ou intra-rectale chez 6 chevaux (Steinman et al., 2000).



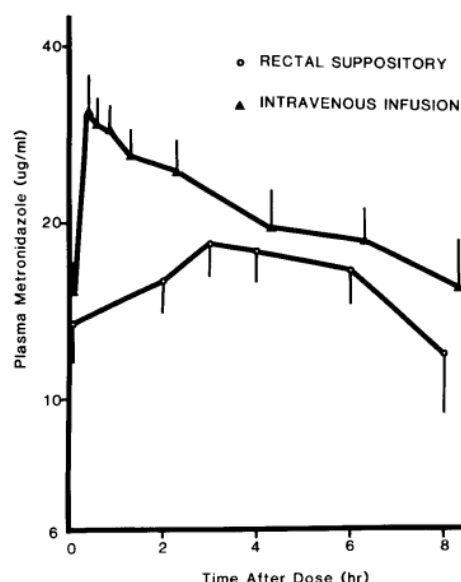


**Graphique 36 :** Profil des concentrations plasmatiques moyennes obtenues après une injection unique de 20mg/kg de métronidazole par voie intraveineuse (losanges), orale (triangles) ou intra-rectale (carrés) chez 6 chevaux (Steinman et al., 2000).

Leurs résultats montrent que l'absorption du métronidazole par voie intra-rectale chez le cheval est rapide, mais que la biodisponibilité qui en résulte (30%) est bien moins élevée qu'en cas d'administration intraveineuse (100% par définition) ou orale (73%) (voir le tableau 24 et le graphique 36). Stein et al. (2018) ont montré que la vidange rectale n'avait pas de véritable incidence significative sur l'absorption du métronidazole par voie rectale (bien que le groupe d'étude soit composé de seulement 10 individus et que l'effet de l'âge n'ait pas été pris en compte). La variabilité interindividuelle doit aussi être prise en compte.

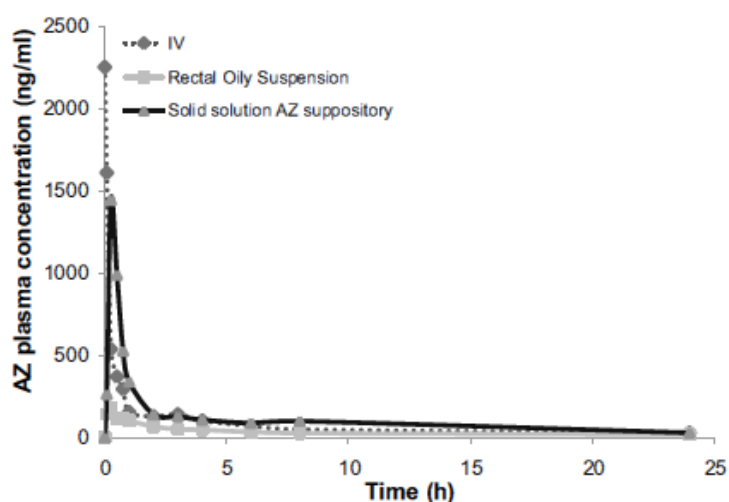
En plus de la faible biodisponibilité par voie rectale, la réduction significative de la durée d'obtention de concentrations plasmatiques supérieures à la CMI de 90% de la plupart des anaérobies chez le cheval suggère une adaptation de la dose ou de la formulation pour atteindre des concentrations thérapeutiques efficaces. Or le métronidazole est associé à un index thérapeutique étroit (risque neurotoxique notamment) (Stein et al., 2018; Steinman et al., 2000).

En médecine humaine, Ioannides et al. (1981) rapportaient cependant que le métronidazole, souvent utilisé en post-opératoire lors de chirurgie abdominale (notamment en cas de péritonite avec septicémie), présentait une absorption importante (biodisponibilité de 59.3 à 94,0% avec une moyenne de 78,3 +/- 3,9%) non influencée par la présence d'un sepsis abdominal (voir graphique 37). Les concentrations étaient par ailleurs supérieures à la CMI même à l'état d'équilibre. La différence de biodisponibilité du métronidazole pour la voie rectale peut résulter de différences anatomiques du colon chez le cheval par rapport à l'Homme (Steinman et al., 2000).



**Graphique 37 :** Concentrations plasmatiques en métronidazole après administration par voie rectale (suppositoire, courbe inférieure, cercles) ou intraveineuse (perfusion, courbe supérieure, triangles). Chaque point représente la valeur moyenne du groupe d'étude (8 patients de 27 à 76 ans ayant subi des chirurgies abdominales avec ou sans complications chirurgicales ou organiques) (Ioannides et al., 1981).

Certaines études en médecine humaine se sont également intéressées à l'emploi de la voie rectale dans le cadre de l'utilisation des macrolides : Kauss et al. (2013) ont par exemple étudié la biodisponibilité de l'azithromycine dans le cadre d'une nouvelle formulation galénique. Les résultats indiquent (sous réserve de la confirmation par d'autres études de plus grande envergure) que le suppositoire permettait d'atteindre une biodisponibilité de 43% chez le lapin (la biodisponibilité permise par la voie orale étant de 38% chez l'Homme) associée à une exposition plus précoce et importante (C<sub>max</sub> et AUC plus élevée, T<sub>max</sub> plus court) par rapport à la solution huileuse intra-rectale préexistante (voir le graphique 38 et le tableau 25).



**Graphique 38 :** Profil des concentrations plasmatiques d'azithromycine obtenues chez le lapin (5 individus adultes) après administration par voie rectale (suspension huileuse ou suppositoire solide, 20mg/kg) ou intraveineuse (10mg/kg) (Kauss et al., 2013).

Formulation/PK parameters	IV	Rectal suspension	Solid solution suppository	Solid solution/suspended suppository <sup>a</sup> ratio
$C_{max}$ (ng ml <sup>-1</sup> )	2572 ± 1277	185.5 ± 57	1656 ± 334	6.4
$T_{max}$ (h)	–	0.183 ± 0.082	0.300 ± 0.100	0.2
AUC <sub>0-24 h</sub> (ng × h/ml)	2912 ± 911	859 ± 198	2697 ± 819	1.9
Estimated absolute bioavailability 24 h (%)	100	14.7	46.3	1.6
Estimated relative bioavailability 24 h (%)	–	100	314.2	1.4
AUC <sub>0-48 h</sub> (ng × h/ml)	3882 ± 1188	1258 ± 438	3333 ± 1139	ND
Estimated absolute bioavailability 48 h (%)	100	16.2	42.9	ND
Estimated relative bioavailability 48 h (%)	–	100	265	ND

**Tableau 25 :** Paramètres pharmacocinétiques obtenus chez le lapin (5 individus adultes) après l'administration par voie rectale d'azithromycine (suspension huileuse ou suppositoire solide, 20mg/kg) ou intraveineuse. ND : non déterminé (10mg/kg) (Kauss et al., 2013).

Les propriétés pharmaceutiques et pharmacocinétiques du suppositoire d'azithromycine chez l'Homme ont été étudiées par Maeda et al. (2016) (article non accessible) : la biodisponibilité obtenue était de 20,3%. Néanmoins le groupe d'étude est très peu représentatif de la population pédiatrique ciblée (5 individus seulement, d'âge non cité dans le résumé).

La grande variabilité de biodisponibilité de la voie rectale rapportée dans les études nécessite donc de réaliser une étude pharmacocinétique spécifique au chiot et au chaton avant tout extrapolation et utilisation des suppositoires pédiatriques, afin de s'assurer de leur efficacité thérapeutique. Certaines études se sont récemment intéressées à l'administration de buprénorphine chez le jeune chat (Schroers et al., 2018) ou de paracétamol chez le chien (Sikina et al., 2018) par voie rectale : elles confirment l'actuel manque de données et d'efficacité ainsi que la nécessité d'amélioration spécifique (à l'espèce concernée) des formulations.

#### **h) Voie percutanée**

L'absorption percutanée des xénobiotiques est assez bonne voire élevée chez le nouveau-né du fait de la présence de nombreux facteurs favorisant : intégrité et épaisseur cutanée faibles, pelage peu développé, ratio surface/poids en faveur, pourcentage d'hydratation de l'épiderme et perfusion des tissus sous-cutanés élevés, faible masse adipeuse prévenant le stockage, immaturité du système sympathique vasoconstricteur. La biodisponibilité obtenue pourrait même être très élevée chez les nouveau-nés de faible poids de naissance exposés à des topiques cutanés (peau encore plus fine dont le rôle de barrière est très peu efficace) (Lu and Rosenbaum, 2014; O'Hara et al., 2015; Papich and Davis, 1986; Peterson et al., 2011). Le risque toxique potentiel ne doit donc pas être écarté.

#### **i) Voie transdermique**

González-Vázquez et al. (2017) ont évalué pour la première fois l'intérêt de la voie transdermique pour l'administration d'un antibiotique (la gentamicine). Cette voie est actuellement beaucoup étudiée de part sa praticité, son intérêt et son accessibilité en cas d'urgence mais aussi pour les zones aux ressources limitées, pour plusieurs molécules à visée thérapeutique. Elle consiste en l'application de micro-aiguilles (fabriquées à partir de polymères biocompatibles ou hydrosolubles approuvés par la FDA) contenant une molécule d'intérêt thérapeutique (ici la gentamicine) dans le derme. Les micro-aiguilles se dissolvent au contact du liquide interstitiel cutané et libèrent la molécule qu'elles contiennent à une dose prédéfinie.

Le but était d'évaluer la faisabilité de la fabrication et de l'application des micro-aiguilles adéquates sur un modèle in vitro (peau de porcelets), mais aussi d'obtenir un profil pharmacocinétique sur un modèle in vivo (jeunes rats), lors de l'administration transdermique de gentamicine à des doses thérapeutiques.

4 groupes de 10 rattes âgées de 10 semaines ont été formés pour étudier le profil pharmacocinétique de la gentamicine :

- Un groupe contrôle composé de 10 rattes recevant une injection intramusculaire de gentamicine sur la base de la dose recommandée par l'organisation mondiale de la santé pour le nouveau-né (7,5mg/kg)
- 3 groupes de 10 rattes chacun recevant une dose faible, moyenne ou élevée de gentamicine par application transdermique (30mg par patch) sur une zone cutanée dépilée (coupe des poils et application d'une crème épilatoire). Chaque patch était lui-même sécurisé par un autre matériau sur l'animal et en assurait la fixation.

Les concentrations plasmatiques ont été étudiées sur une durée totale de 24h (durée de pose des patchs de micro-aiguilles) sur plusieurs rats de chaque groupe. Les résultats *in vitro* montrent que 14,85% de la dose de gentamicine était délivrée dans les 6 heures suivant la pose et environ 75% au bout de 24h. Les résultats *in vivo* montrent que les concentrations thérapeutiques sont atteintes dès la première heure, que ce soit après l'injection intramusculaire ou l'application transdermique d'une dose élevée. Le même pic maximum de concentration a été atteint suite à l'administration intramusculaire ou transdermique avec la dose moyenne. Le temps d'obtention de ce pic (T<sub>max</sub>) était prolongé pour la dose la plus faible en transdermique. La comparaison de la C<sub>max</sub> entre chaque groupe d'application transdermique n'était significativement pas différente, bien que le fait d'augmenter le nombre de microaiguilles (élever la dose) raccourcisse le T<sub>max</sub> (voir le tableau 26).

Parameter	IM injection	Low dose	Medium dose	High dose
AUC (µg. h/mL)	12.03	37.05	74.58	56.13
T <sub>max</sub> (h)	1	6	2	1
C <sub>max</sub> (µg/mL)	5.72 ± 0.35	2.21 ± 1.46	5.34 ± 4.23	4.30 ± 1.47

**Tableau 26 :** Paramètres pharmacocinétiques de la gentamicine obtenus chez 5 rats après son administration intramusculaire ou transdermique (à faible, moyenne ou forte dose) (González-Vázquez et al., 2017).

González-Vázquez et al. (2017) soulignent que, peu importe la dose appliquée en transdermique, les concentrations de gentamicine plasmatiques atteignaient des niveaux thérapeutiques et étaient prolongées dans le temps (AUC notamment plus importantes que l'administration intramusculaire). Ce dernier fait est compatible avec la libération prolongée par le patch car la gentamicine était également contenue dans la base du patch et non pas qu'au niveau des aiguilles (sans oublier l'occlusion par un autre patch protecteur). Les fortes doses contenaient assez de gentamicine dans les aiguilles pour assurer un pic de concentration similaire à la voie intramusculaire en aussi peu de temps (1h) par rapport aux plus faibles doses (2 et 6h). Seul un érythème transitoire aurait été observé au retrait des patchs et disparaîtrait rapidement. Néanmoins González-Vázquez et al. (2017) précisent que la libération prolongée de gentamicine par le patch ne doit pas entraîner des concentrations supérieures à 10-12µg/mL lors des pics (C<sub>max</sub>) et 2µg/mL lorsque des minimums plasmatiques (C<sub>min</sub>) car ces niveaux sont associés au potentiel toxique. Des études ne contenant pas de gentamicine dans la base du patch pourrait permettre d'augmenter la sécurité du dispositif s'il était mis en fabrication.

Ainsi, cette étude *in vivo* démontre l'intérêt de la voie transdermique. Elle permet d'obtenir des niveaux thérapeutiques systémiques en antibiotiques. Certains critères sont essentiels pour cela : notamment la capacité de l'aiguille à traverser le *stratum corneum* (force mécanique

suffisante), la rapidité de dissolution (dépendant de la molécule et de la conception des micro-aiguilles) et le pourcentage de libération de la molécule. Ils concluent enfin sur la future possibilité d'extrapoler la fabrication de patch transdermique au nourrisson en se basant sur une estimation de la surface du patch nécessaire pour une certaine gamme de poids (bien que des études supplémentaires soient nécessaires) (González-Vázquez et al., 2017).

## **j) Bilan**

La biodisponibilité après administration par voie rectale, inhalatoire, sublinguale ou buccale n'est pas encore bien étudiée chez le nouveau-né : l'absorption reste incertaine et non prédictible malgré l'intérêt que l'on pourrait leur porter en terme de facilité d'accès et d'administration (O'Hara et al., 2015). Les voies veineuse, sous-cutanée ou osseuse semblent donc être les plus intéressantes et les plus adaptées à la physiologie du nouveau-né ; bien que la technicité et les possibilités d'administration doivent également être considérées.

### *2.2.2. Distribution*

#### **a) Dans tout l'organisme**

Chez le nouveau-né, la concentration en protéines plasmatiques augmente lors de l'absorption du colostrum puis diminue à la fin de sa métabolisation, entre 1 à 5 semaines d'âge. La concentration en protéines plasmatiques augmente ensuite progressivement jusqu'à atteindre les niveaux adultes entre 6 mois et 1 an suite à la stimulation immunitaire, à l'amélioration de la fonction hépatique et de l'absorption digestive.

La concentration plasmatique en albumine et en glycoprotéines sériques en particulier serait plus faible que chez l'adulte pendant les premières semaines de vie du nouveau-né (jusqu'à 3 (Papich and Davis, 1986) voire 8 semaines (Peterson et al., 2011)). La liaison des xénobiotiques aux protéines plasmatiques semble être réduite chez le nouveau-né de ce fait. L'affinité des protéines peut être également moins élevée : l'albumine du nouveau-né présente par exemple une différence structurale par rapport à l'adulte. Enfin, la présence de composés endogènes compétitifs en concentrations importantes (comme la bilirubine et les acides gras libres circulants) impacte aussi la liaison des xénobiotiques (Lu and Rosenbaum, 2014; O'Hara et al., 2015; Roberts et al., 2014).

Le volume de distribution des antibiotiques est influencé par la composition particulière de l'organisme du nouveau-né (teneur hydrique et ratio fluides intra/extracellulaires élevée, défaut de réserves adipeuses, masse musculaire très peu développée) (O'Hara et al., 2015). Par conséquent, le volume de distribution des antibiotiques hydrophiles (comme les aminoglycosides) sera plus important. Pour une même dose établie par kilogramme de poids corporel, les concentration tissulaire et plasmatique seront plus faible chez le nouveau-né par dilution (Jones, 1987). Le volume de distribution de la gentamicine est ainsi deux fois plus élevé chez le nouveau-né par rapport à l'adulte et nécessite une dose par kilogramme de poids corporel plus élevée pour atteindre des concentrations plasmatiques et tissulaires identiques (Batchelor et al., 2014; Lu and Rosenbaum, 2014; Roberts et al., 2014).

Le volume de distribution des antibiotiques lipophiles sera quant à lui plutôt restreint. La distribution habituellement rapide dans le tissu adipeux et musculaire chez l'adulte n'a pas lieu chez le nouveau-né chez qui les concentrations plasmatiques sont alors plus importantes (hors considération de la fixation aux protéines plasmatiques).

La durée de la gestation pourrait accentuer ces écarts de distribution : le volume de distribution des antibiotiques hydrophiles est par exemple d'autant plus important en cas de naissance prématurée (Roberts et al., 2014).

Le volume de distribution apparent peut être également influencé par certains paramètres cardio-vasculaires comme la perfusion tissulaire, la perméabilité des membranes et le débit cardiaque qui peuvent être modifiés dans certaines situations, comme en cas d'hypothermie, d'hypoxie et/ou de choc septique par exemple (O'Hara et al., 2015).

La quantité et l'affinité des protéines plasmatiques (réduites chez le nouveau-né) impactent donc la répartition des concentrations totales au sein de l'organisme. De ce fait, le volume de distribution des antibiotiques à forte liaison protéique sera plus important que chez l'adulte. Le volume de distribution de l'ampicilline, de la nafcilline, du sulfisoxazole et de la sulfamethoxyphrazine serait par exemple plus important chez le nouveau-né (Batchelor et al., 2014). De plus, le taux de bilirubine et d'acide gras libres circulants élevés du nouveau-né peut entraîner le déplacement des antibiotiques fixés sur l'albumine par compétition endogène (O'Hara et al., 2015; Roberts et al., 2014). Ce phénomène pourrait être réciproque : les sulfamides et la ceftriaxone peuvent en effet déplacer également la bilirubine de son site de fixation (Jones, 1987; Lu and Rosenbaum, 2014).

En conclusion, les concentrations plasmatiques libres des antibiotiques à forte fixation protéique sont majorées au moins transitoirement après leur absorption par rapport à l'adulte. Le retour à l'équilibre des concentrations s'effectue en suite par augmentation de la clairance hépatique et rénale en compensation. Cette fraction libre pourrait entraîner des effets pharmacologiques plus importants voire toxiques pour des molécules à marge thérapeutique étroite administrée par IV (Papich and Davis, 1986). Ces modifications rendent l'interprétation des mesures des concentrations plasmatiques difficiles chez le nouveau-né car elles témoignent le plus souvent des concentrations totales et non pas de la fraction libre active (celle qui est à risque) (Lu and Rosenbaum, 2014).

## **b) Dans le système nerveux central**

En médecine vétérinaire, Münnich et Küchenmeister (2014) affirment que la barrière hémato-méningée serait très peu développée chez le chiot à la naissance. Cependant aucune étude ne l'a caractérisée à ce jour.

Chez l'Homme, elle est probablement déjà fonctionnelle (au moins en partie) chez le nouveau-né puisque c'est déjà le cas pour le fœtus pendant la gestation. Mais certains auteurs ont soulevé l'hypothèse selon laquelle la vulnérabilité du nouveau-né (et particulièrement du prématuré) aux xénobiotiques pourrait être plus importante du fait de la perte de la protection placentaire (Ek et al., 2012; Saunders et al., 2012).

La distribution au système nerveux central repose sur la capacité de l'antibiotique à traverser la barrière hémato-méningée et à y rester en concentrations thérapeutiques appropriées à l'agent bactérien ciblé. Ce sont les antibiotiques lipophiles, de faible poids moléculaire et de faible liaison aux protéines plasmatiques. Par ailleurs, le recours à une base faible permet de profiter du trappage ionique au sein du LCS. Cependant, l'inflammation peut permettre à certains antibiotiques de pénétrer également dans le système nerveux central. Chez l'individu sain, les pénicillines n'atteignent que 0,5 à 2% des pics de concentrations sériques au sein du LCS (où elles subissent par ailleurs un transport actif d'efflux vers le sang). Tandis que dans un contexte inflammatoire (méningite), les concentrations dans le LCS peuvent atteindre jusqu'à 55% des pics sériques (les jonctions serrées et le transport actif d'efflux se retrouvant impactés par l'inflammation) (Giguère, 2013). L'interrogation subsiste néanmoins sur l'état de

la barrière hémato-méningée chez le nouveau-né en médecine vétérinaire, et par conséquent, sur l'impact qu'elle pourrait avoir sur la distribution des antibiotiques par rapport à l'adulte.

### 2.2.3. Métabolisation

Le système hépatobiliaire est immature à la naissance mais il est peu décrit chez le chiot et encore moins chez le chaton (Modric and Martinez, 2011; Peterson et al., 2011; Tavoloni, 1985; Tavoloni and Schaffner, 1989).

A la naissance, le niveau de maturation du système enzymatique microsomal hépatique (nécessaire à la métabolisation des xénobiotiques) dépend de l'espèce, de l'âge, du sexe, de la molécule et du groupe d'enzymes concernés. Les processus impliqués dans la maturation pourraient être analogues à ceux survenant chez l'Homme mais elle est probablement plus rapide chez le chiot et le chaton du fait de leur naissance précoce (maturation rapide de la majorité des organes responsables de l'élimination dans les 6 premiers mois d'âge). Si certaines enzymes sont complètement développées à la naissance, l'activité d'oxydation de la phase I par les CYP450 et les réactions de glucurono-conjugaison de la phase II resteraient cependant sous-développées chez le nouveau-né (Modric and Martinez, 2011; Nouws, 1992). Dans la plupart des espèces, les voies métaboliques microsomales hépatiques se développeraient rapidement au cours des 3 - 4 premières semaines post-natales, et seraient comparables à l'adulte entre 8 et 12 semaines d'âge (Giguère, 2013).

Chez le chiot, l'activité des cytochromes pourrait ne se manifester qu'à partir du 9ème jour post-natal et atteindrait 85% de l'activité adulte à partir de 4 semaines d'âge (Peterson et al., 2011). L'étude du métabolisme du salicylate chez le chiot aurait permis d'estimer le temps nécessaire au développement maximal des enzymes microsomales impliquées à une 30aine de jours d'âge (Papich and Davis, 1986). Cependant une durée plus longue (jusqu'à 145 jours d'âge) a également été citée (Jones, 1987) (article référencé indisponible). Certains auteurs estiment néanmoins que la plupart des enzymes atteignent leur quantité ou leur activité maximales entre 5 à 8 semaines après la naissance puis auraient tendance à diminuer après le sevrage (Kawalek and el Said, 1990) (article indisponible). Tavoloni (1985) a étudié l'activité des enzymes microsomales du chiot (26 individus) par rapport à l'adulte (3 individus) in vitro. Leurs résultats montrent qu'entre le 28ème et le 42ème jour d'âge, les cytochromes présentent une activité équivalente à 85% des niveaux adultes, les glucoses-6-phosphatases à 188%, les glucuronyl-transférases du p-nitrophénol à 105% et de la bilirubine à 123%.

La plupart des cytochromes du chat semblent présenter une activité enzymatique réduite par rapport au chien à l'âge adulte (aucune donnée chez le chaton). Par ailleurs, le chat présente une faible capacité de glucurono-conjugaison (van Beusekom et al., 2010). Mais cette différence interspécifique pourrait ne pas être associée à une différence de vitesse de maturation du système enzymatique hépatique. Ou à l'inverse, le chaton pourrait être mature plus précocement que le chiot du fait des niveaux d'activités adultes plus faibles à atteindre (ce ne sont que des hypothèses en l'absence de données).

Chez le porcelet, les enzymes de la phase I seraient quasiment absents à la naissance et augmenteraient progressivement jusqu'à atteindre des niveaux comparables à ceux de l'adulte à partir du 30ème jour d'âge. Les enzymes de la phase II seraient quand à elle matures plus tardivement, à partir de la 6ème semaine malgré un pic d'activité rapporté dès la 4ème semaine (Papich and Davis, 1986). L'augmentation du taux de biotransformation hépatique avec l'âge pourrait être plus généralement attribuée à l'augmentation de la quantité absolue en cytochromes. L'activité des cytochromes impliqués dans la métabolisation du tolbutamide atteint des niveaux adultes à partir de 8 semaines chez le porcelet (Millecam et al., 2018).

Chez le veau, l'élimination du chloramphénicol (interdit en Europe) dont la métabolisation hépatique est requise, serait prolongée avant la 4<sup>ème</sup> voire la 6<sup>ème</sup> semaine d'âge (Papich and Davis, 1986). Une faible capacité d'oxydation a cependant été mise en évidence au cours des premiers jours de vie pour certains sulfamides : le développement du métabolisme oxydatif semble être progressif et dépend de la molécule. Il serait équivalent aux niveaux adultes entre 3 et 12 semaines d'âge mais cela dépend du groupe d'enzymes considéré (Nouws, 1992). La maturation de la glucurono-conjugaison prendrait entre 2 à 6 semaines chez le porcelet, le poulain, le veau et l'Homme.

La biodisponibilité des molécules subissant chez l'adulte un effet de premier passage hépatique est donc probablement plus élevée chez les patients pédiatriques (et peut-être particulièrement chez le chat). Les molécules principalement éliminées par métabolisation hépatique seraient donc à éviter par précaution jusqu'au 5<sup>ème</sup> voire 6<sup>ème</sup> mois de vie chez le chiot et le chaton d'après Jones (1987) et Peterson et al. (2011).

Les études récentes en médecine humaine ont mis en évidence que chaque système enzymatique possède un pattern de développement différent chez le nouveau-né (Lu and Rosenbaum, 2014). Le phénotype de l'activité métabolique de chaque groupe enzymatique dépend en effet du stade de développement mais aussi de nombreux facteurs individuels parmi lesquels la présence de pathologies, une exposition perturbatrice prénatale (in utero) ou post-natale (environnementale ou iatrogène) et le polymorphisme génétique (métaboliseurs lents vs métaboliseurs rapides) sont à noter. Par exemple, le statut fumeur de la mère influence les enzymes de la glucurono-conjugaison et la ciprofloxacine pourrait inhiber CYP1A2 (Lu and Rosenbaum, 2014; O'Hara et al., 2015). Chez le rat, la maturation du système enzymatique du nouveau-né est induite précocement suite à l'exposition intra-utérine à la deltaméthrine et aux polychlorobiphényles (PCB) (Bonfanti et al., 2014; Johri et al., 2006). Enfin, le chloramphénicol et l'érythromycine inhiberaient l'activité des enzymes microsomaux hépatiques chez la plupart des espèces (Giguère, 2013).

Les changements de vascularisation ayant lieu juste avant la naissance (modification du débit sanguin hépatique et porte, fermeture du *ductus venosus*), l'initiation de l'alimentation et de la colonisation bactérienne intestinale induisent un grand nombre d'enzyme hépatique. Ces changements précoces rendraient les modèles pharmacologiques d'extraction, de métabolisation et du débit sanguin hépatique invalides chez le nouveau-né avant l'âge d'une semaine d'après O'Hara et al. (2015).

Le métabolisme survenant dans la lumière (enzymes bactériennes de la flore) et la paroi intestinale (enzymes microsomaux) pourrait diminuer la biodisponibilité et l'effet d'une grande variété de molécules. Aucune information n'est disponible à ce sujet pour les antibiotiques. La sous-famille CYP3A par exemple, majoritaire dans la paroi intestinale, est capable de métaboliser 70% des molécules actuellement administrées (Batchelor et al., 2014). Par ailleurs, toute modification de la flore commensale intestinale pourrait impacter le fonctionnement des enzymes microsomaux hépatiques. Chez la souris par exemple, l'administration de certains antibiotiques (comme la ciprofloxacine) entraîne une diminution des bactéries intestinales productrices d'acide lithocholique. Or leur diminution impacterait l'expression des CYP3A dans le foie (Ishii et al., 2012; Toda et al., 2009) (articles en japonais, données extraites de l'abstract). Chez le poulet, l'infection à *E.coli* induirait une augmentation de l'expression de la glycoprotéine P dans l'intestin et une diminution de celle des CYP3A dans le foie et les reins. Ces modifications modulent alors la pharmacocinétique de l'enrofloxacin chez le poulet. Ce dernier point souligne que l'individu sain ne peut pas se



substituer à l'animal atteint dans le cadre de l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques pour un antibiotique chez un individu donné (Guo et al., 2014).

La déficience du système enzymatique hépatique chez le nouveau-né est considérée par Jones (1987) comme un facteur majoritaire influençant la pharmacocinétique des antibiotiques métabolisés par le foie avant l'excrétion (chloramphénicol, sulfamides, tétracyclines, macrolides et lincosamides (Giguère, 2013; Jones, 1987)). Pour ces antibiotiques, la diminution de la clairance hépatique et l'augmentation du  $t_{1/2}$  vie plasmatique prédispose le nouveau-né à leurs effets secondaires en l'absence d'ajustement des doses. L'exemple du chloramphénicol est souvent évoqué car son utilisation concomitante à la déficience néonatale de la voie des UGT2B7 (phase II) entraîne généralement le syndrome du nouveau-né gris (voir l'annexe 8). Les molécules fortement métabolisées par le foie devraient donc être administrées à une dose plus faible en prévention des faibles niveaux d'activité enzymatiques. Cependant les changements évoqués au cours du développement du nouveau-né vis-à-vis de la distribution, du métabolisme de premier passage, du débit sanguin hépatique (plus important que chez l'adulte), et de l'élimination rendent l'ajustement des posologies sur la base du poids corporel inapproprié. Mieux vaudrait donc les éviter (Batchelor et al., 2014; Lu and Rosenbaum, 2014; Modric and Martinez, 2011).

Chez le chaton âgé de 2 à 8 semaines, une constance du ratio des concentrations plasmatiques (ciprofloxacine/enrofloxacine + ciprofloxacine) a néanmoins été observée par (Seguin et al., 2004) (voir tableau 14). Elle suggère donc que ces derniers possèdent la même capacité de métabolisation hépatique de l'enrofloxacine en ciprofloxacine (son métabolite actif) quel que soit l'âge (Seguin et al., 2004).

Chez le chat, l'activité des cytochromes et la capacité de glucurono-conjugaison sont plus faibles à l'âge adulte par rapport au chien : cela pourrait impliquer un allongement du  $t_{1/2}$  vie de beaucoup de molécules nécessitant une biotransformation chez ce premier (van Beusekom et al., 2010).

En résumé, la plupart des molécules métabolisées par le foie présenteraient une élimination prolongée chez le nouveau-né au cours des premiers jours (voire semaines) d'âge (Giguère, 2013).

#### 2.2.4. *Elimination*

Les reins sont anatomiquement et fonctionnellement immatures chez le nouveau-né en fin de gestation. Ils continuent de se développer après la naissance chez le chiot jusqu'à environ 3 semaines (maturation des néphrons progressive nécessitant au moins 2 semaines d'âge) (Grundy, 2006; Papich and Davis, 1986) voire 15 semaines d'âge (Lane et al., 2000; Laroute et al., 2005). A l'inverse chez l'Homme et le mouton, la néphrogénèse est totalement réalisée pendant la gestation (O'Hara et al., 2015). L'étude de la clairance de l'insuline aurait en effet permis d'estimer la maturité de la filtration glomérulaire à quelques jours d'âge seulement (2 à 4 en général) chez le veau, le mouton, la chèvre et l'homme, contre une dizaine de jours chez le chiot et le rat du fait de la néphrogénèse incomplète à la naissance (Papich and Davis, 1986). De même, la sécrétion tubulaire active (estimée par la sécrétion de l'acide para-aminohippurique) se développerait rapidement (2 à 4 jours) chez le porcelet et le veau, mais bien plus lentement chez le chiot (Papich and Davis, 1986). La clairance rénale s'approcherait donc des niveaux adultes à partir de 2 semaines d'âge chez le chiot et le chaton. Pour Jones (1987) la fonction rénale (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire comprises) nécessiterait au moins 1 à 2 mois de développement chez le chiot et le chaton, mais peu de justifications sont fournies.

Laroute et al. (2005) ont montré que la fonction rénale physiologique du chiot beagle (10 mâles, en bonne santé et âgé de 2 mois) différait considérablement de celle de l'adulte (10

femelles âgées de 6 à 9 ans). Le chiot beagle présente en effet à l'âge de 2 mois un volume urinaire journalier (+65%), un débit de filtration glomérulaire (+87%) et une réabsorption de l'eau « libre » (+159%) plus élevés que l'adulte âgé de 6 à 9 ans. A l'inverse, il présente une excrétion protéique journalière (-88%) et une fraction excrétée en phosphore (-35%) plus faibles. Les chiots présentaient également une concentration plasmatique en créatinine inférieure à celle de l'adulte (-30%). Cette dernière peut être expliquée par une filtration glomérulaire et un volume de distribution plus importants (Laroute et al., 2005). La différence de genre des groupes d'étude reste néanmoins une limite importante à cette étude.

La filtration glomérulaire est déjà présente pendant la vie intra-utérine. Cependant elle est négligeable et peu pertinente dans le cadre du développement du fœtus dont l'équilibre hydro-électrolytique dépend surtout du placenta. Une augmentation brutale du débit de filtration glomérulaire a donc lieu immédiatement après la naissance. Elle serait due à l'augmentation de la surface et de la densité des pores des capillaires glomérulaires avec l'avancée en âge. Ces données reposent sur l'étude de clairance rénale de 2 groupes de 6 chiots beagles âgés de 1 ou 6 semaines (Goldsmith et al., 1986).

Les systèmes d'excrétion rénale (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire) peuvent nécessiter jusqu'à 14 jours de maturation. La maturation de la sécrétion tubulaire ne nécessiterait que 6 semaines d'après l'étude de la clairance de l'acide amino-hippurique (Giguère, 2013).

Une transposition des données relatives à la maturité rénale chez le chien a été réalisée pour le chat face au manque conséquent d'informations spécifiques. Les périodes d'âge évoquées peuvent donc souffrir de différences interspécifiques et doivent être considérées avec précaution (Grundy, 2006). Hoskins et al. (1991) ont étudié spécifiquement la fonction rénale du chaton en bonne santé âgé de 4 à 30 semaines d'âge mais leur article est indisponible à ce jour. L'étude s'intéressait aux valeurs de référence de l'excrétion urinaire de plusieurs substances, grâce à l'analyse urinaire quantitative de la clairance de la créatinine endogène, de l'excrétion protéique urinaire journalière, du ratio protéines sur créatinine RPCU, de plusieurs fractions d'excrétion (calcium, phosphore inorganique, sodium, potassium et chlorures). D'après le résumé des résultats, la clairance de la créatinine serait significativement plus élevée chez le chaton âgé de 9 à 19 semaines que chez les individus plus jeunes ou plus âgés (nombre d'individus étudiés inconnu).

Par conséquent, les antibiotiques hydrosolubles éliminés majoritairement par voie rénale pourraient présenter une clairance diminuée ( $t_{1/2}$  vie allongée) et s'accumuler chez le nouveau-né (Giguère, 2013; Jones, 1987). Il s'agit des betalactamines, des aminoglycosides, des tétracyclines et des sulfamides (voir l'annexe 1). Chez le chiot nouveau-né, le faible débit de filtration glomérulaire majorerait le risque de surexposition pour les molécules dont l'élimination est majoritairement rénale. Le chiot âgé de 3 à 4 mois risquerait à l'inverse une sous-exposition associée à un échec thérapeutique (Laroute et al., 2005).

Peu de données sont disponibles pour le moment à propos de l'ontogénie des systèmes de transports rénaux. On suppose que le  $t_{1/2}$  des molécules qui nécessitent une sécrétion tubulaire active est augmenté chez le nouveau-né et le jeune enfant (Lu and Rosenbaum, 2014). C'est notamment le cas de l'amoxicilline avec OAT1 (Tasnif et al., 2016). Les OAT présents dans le rein seraient responsables de l'excrétion des composés finaux formés pendant la phase II de la métabolisation hépatique. Leur activité, faible à la naissance, augmente rapidement à des niveaux supérieurs à ceux des adultes les premières semaines, avant de décliner. Ce changement se produit indépendamment de l'augmentation de la masse rénale.

Ce serait l'exposition à certains substrats (comme la pénicilline) qui pourrait augmenter l'activité de ces transporteurs (O'Hara et al., 2015).

Chez le chiot, le chaton ou le rat, la néphrogénèse qui se poursuit encore après la naissance permettrait quand même d'atteindre rapidement des niveaux de filtration glomérulaire adultes. Ainsi, les niveaux de filtration adultes seraient atteints à 100% à 2 – 3 mois en moyenne chez le chiot et le chaton, contre seulement 50% chez le nourrisson au même âge. Il est donc toujours important de noter que les principaux organes responsables de l'élimination subissent une maturation bien plus rapide au cours des premiers mois de vie chez le jeune animal par rapport à l'Homme, bien que les processus soient analogues (Modric and Martinez, 2011). Chez le chaton, l'élimination de l'enrofloxacin ne serait pas altérée par l'immaturité de la fonction hépatique et rénale de 2 à 8 semaines (Seguin et al., 2004).

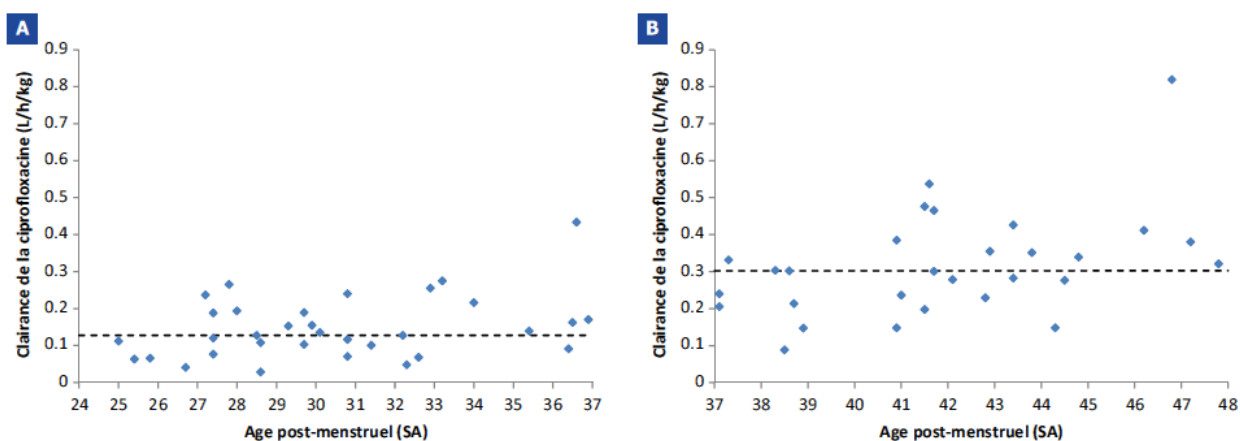
Chez le nouveau-né, l'acidité du pH urinaire (quelle que soit l'espèce) favorise la réabsorption tubulaire des acides faibles et assez lipophiles pour traverser passivement l'épithélium tubulaire. Le  $t_{1/2}$  vie des antibiotiques concernés (les sulfamides potentialisés majoritairement) se retrouve donc potentiellement rallongé chez le chiot et le chaton (Giguère, 2013).

En médecine humaine, le  $t_{1/2}$  vie de l'ampicilline serait plus important chez les prématurés puis diminuerait avec l'avancée en âge, indépendamment du poids corporel (Roberts et al., 2014). L'élimination rénale des aminoglycosides semble dépendre de l'âge post-natal. Une diminution de  $C_{max}$  et du  $t_{1/2}$  vie a en effet été observée avec l'avancée en âge, probablement en lien avec le niveau de maturité rénale. Elle semble aussi dépendre du poids et du sexe. L'élimination rénale serait plus importante chez les filles (Roberts et al., 2014). La clairance rénale des céphalosporines semble être significativement plus faible chez le nouveau-né. La céfotaxime présente en effet un  $t_{1/2}$  vie de 2 à 4h (1h chez l'adulte). Il peut même atteindre 5 à 6h si la naissance était prématurée ou si le nouveau-né est âgé de moins d'une semaine. Un faible taux de filtration glomérulaire pourrait justifier ces données (Roberts et al., 2014).

Cependant la croissance et le développement ne sont pas des processus linéaires, même croisés avec d'autres facteurs comme la fonction rénale (O'Hara et al., 2015). Il faut donc avoir conscience de l'inadéquation des posologies en mg/kg ou sur la base de la surface corporelle.

De même, la créatinine n'est pas un marqueur fiable de la filtration glomérulaire chez le nouveau-né. Elle reflèterait plutôt la filtration maternelle pendant au moins les 72 premières heures après la naissance. La créatinine est en effet incapable de traverser le placenta dans les 2 sens. Une rétro-filtration de la créatinine peut aussi avoir lieu au sein des tubules rénaux du nourrisson prématuré et de très faible poids (Filler et al., 2016).

Par conséquent, la prescription des antibiotiques devrait être individualisée en fonction du processus développemental (Leroux et al., 2016). A titre d'exemple, l'immaturité rénale induit une diminution de la clairance de la ciprofloxacine chez le nouveau-né prématuré (voir le graphique 39) (Zhao et al., 2014).



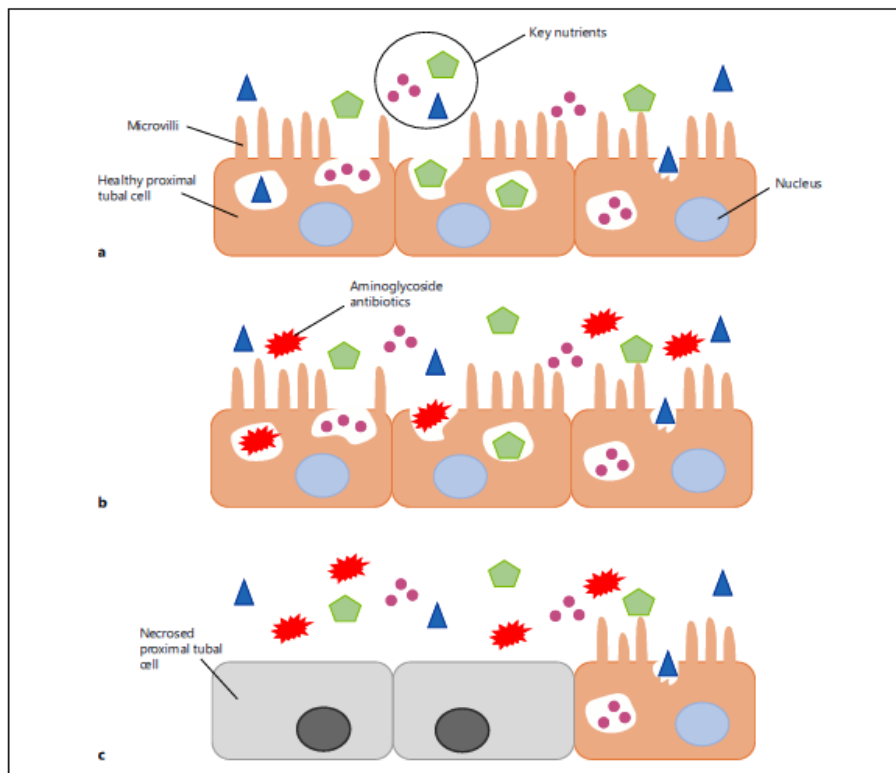
**Graphique 39 :** Impact de l'âge post-menstruel sur la clairance de la ciprofloxacine chez le nouveau-né prématuré (A) ou à terme (B). SA : semaines d'aménorrhée. La ligne pointillée représente la clairance médiane de la population (Leroux et al., 2016; Zhao et al., 2014).

Si l'excrétion est importante pour les antibiotiques qui ne subissent pas de transformation (comme la gentamicine), elle l'est aussi pour les excipients co-administrés avec les principes actifs. Ces derniers sont souvent laissés de côté, mais ils auraient déjà été associés à des effets secondaires. Ils sont par ailleurs beaucoup administrés aux nouveau-nés hospitalisés bien qu'il soit difficile de les étudier. C'est par exemple le cas du propylène glycol et de l'alcool benzylique qui ont été associés à de sérieux effets secondaires, allant jusqu'au décès du nouveau-né (O'Hara et al., 2015).

Certaines co-morbidités peuvent aussi impacter la clairance rénale. On peut citer l'hypoxie, l'asphyxie périnatale, l'hypothermie, la malnutrition ou la septicémie par exemple (Roberts et al., 2014). L'hypothermie pourrait réduire l'élimination de la gentamicine chez le nourrisson. Cela impliquerait d'espacer les doses pour limiter le risque toxique dans ces conditions (Choi et al., 2018).

### Le cas particulier des aminoglycosides

La néphrotoxicité des aminoglycosides relève de leur accumulation sélective (environ 5% de la dose administrée) dans le cortex rénal suite à une réabsorption tubulaire proximale. Cette toxicité est avant tout tubulaire avec une nécrose aiguë, un détachement cellulaire de la membrane basale et l'effacement de la bordure en brosse par exemple. Les aminoglycosides sont en effet des agonistes de la mégaline, un récepteur rénal fortement exprimé à la surface des cellules tubulaires concernées et aux ligands multiples. La gentamicine pénètre dans les cellules tubulaires en se fixant sur la mégaline. Elle s'accumule alors dans les lysosomes, l'appareil de golgi et le réticulum endoplasmique puis entraîne l'apoptose ou la nécrose de la cellule (voir la figure 9). Le déversement des lysosomes dans le cytoplasme, la production de radicaux libres par la mitochondrie et l'inhibition de la synthèse protéique du réticulum en sont à l'origine (Bueters et al., 2017; McWilliam et al., 2017). La néphrotoxicité se traduit alors par une insuffisance rénale aiguë (McWilliam et al., 2017).



**Figure 9 :** Illustration schématique des lésions tubulaires proximales suite à une antibiothérapie à base d'aminoglycosides. Elle représente les cellules tubulaires proximales absorbant des nutriments clés (a) ou des aminoglycosides (b) par endocytose et la nécrose tubulaire secondaire qui en résulte (c) (Fryer and Welsh, 2019).

Certains auteurs estiment donc que l'immatunité rénale serait un avantage chez le nouveau-né (Roberts et al., 2014). Chez le poulain par exemple, l'immaturation du processus de réabsorption tubulaire entraîne une clairance rénale plus importante des aminoglycosides par rapport à l'adulte (Golenz et al., 1994).

A l'inverse, certains auteurs soutiennent que la gentamicine pourrait quand même s'accumuler chez le nouveau-né dans le cortex rénal, la lymphe et les tissus vestibulo-cochléaires du fait de l'augmentation de son  $t_{1/2}$  (Münich and Küchenmeister, 2014). L'accumulation a par ailleurs été mise en évidence chez le chiot après 7 à 10 jours de gentamicine malgré l'absence de clinique associée (Cowan et al., 1980).

La distribution particulière du débit sanguin rénal pendant le développement pourrait cependant expliquer la tolérance relative du nouveau-né aux effets néphrotoxiques des aminoglycosides. En effet, le développement rénal s'effectue en association à la réorientation du débit sanguin des glomérules de la zone corticale interne (dite juxta-glomérulaire) vers ceux de la zone corticale externe au cours des 2 premières semaines de vie. Ainsi, toute toxicité subie par les néphrons du cortex rénal profond serait compensée par la contribution successive des néphrons plus superficiels à la fonction rénale totale (Cowan et al., 1980; Papich and Davis, 1986).

Smaoui et al. (1991) ont étudié le développement de la membrane basale glomérulaire du rat ayant été exposé ou non à de la gentamicine avant la naissance (administration intrapéritonéale maternelle au cours de la gestation). Leurs résultats suggèrent que l'exposition in utero du nouveau-né à la gentamicine retarde la maturation rénale. Une protéinurie anormale aurait en effet permis de déceler l'altération des néphrons de la zone juxta-glomérulaire (Smaoui et al., 1991). Mais la gentamicine augmenterait l'excrétion urinaire des protéines par

déplacement, puisque leurs réabsorptions tubulaires ont lieu au même niveau (Smaoui et al., 1994). Cependant, l'exposition transplacentaire du fœtus pendant la gestation entraîne aussi des modifications permanentes des couches cellulaires et des sites anioniques à l'âge adulte chez le rat. Les glomérules affectés pourraient être donc plus sensibles avec l'avancée en âge et initier par la suite une pathologie rénale face à d'éventuelles agressions. Ces résultats sont cependant spécifiques au rat. Il possède une surface de réabsorption et une filtration des fluides extracellulaires plus importantes que chez l'Homme par exemple (Smaoui et al., 1993).

#### *2.2.5. Impact de la lactation*

Le passage des molécules thérapeutiques dans le lait a été longuement étudié chez la vache et la femme mais très peu chez la chienne (Papich and Davis, 1986).

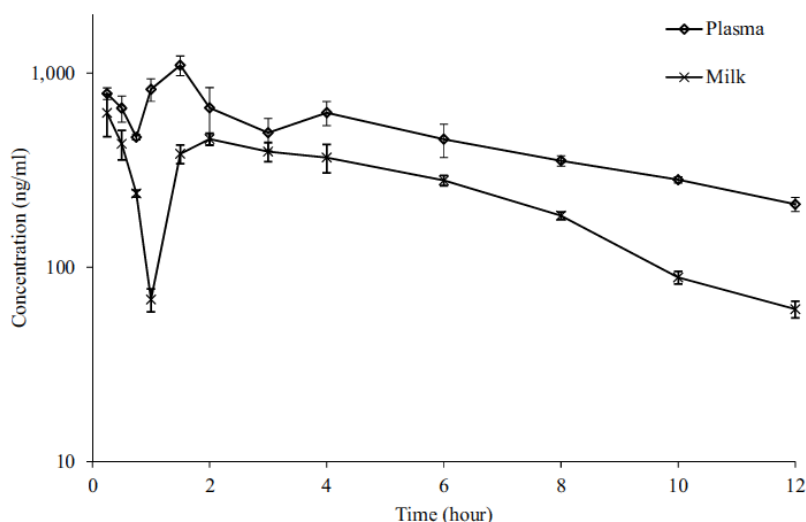
Les molécules de faible poids moléculaire, plutôt liposolubles, peu fixées aux protéines sériques (forme libre majoritaire) et non-ionisées peuvent facilement diffuser passivement dans le lait à travers l'épithélium de la glande mammaire. Un gradient de concentrations élevé de part et d'autre de la membrane épithéliale mammaire est également favorable au passage (de Sá Del Fiol et al., 2016; Giguère, 2013; Martinez and Modric, 2010; Verstegen and Ito, 2019). Un grand volume de distribution induit également une concentration de l'antibiotique dans le lait plus faible du fait de la concentration préférentielle dans les tissus, plutôt que dans le plasma et les fluides interstitiels (de Sá Del Fiol et al., 2016). Les molécules possédant un  $t_{1/2}$  élevé peut également augmenter la possibilité de transfert vers le lait (temps d'excrétion de la plupart des molécules de l'organisme estimée à environ 5 demi-vies) (de Sá Del Fiol et al., 2016). Certaines molécules peuvent de plus subir un transfert actif vers le lait grâce à la présence de protéines d'efflux, comme cela est rapporté pour les fluoroquinolones chez certaines espèces (notamment les ruminants) avec la famille des BCRP (Chiesa et al., 2013; Goudah et al., 2009). Ce mécanisme semble cependant être peu répandu chez la femme selon les connaissances actuelles (de Sá Del Fiol et al., 2016).

L'acidité du lait ( $\text{pH} = 6.5$  à  $7.2$  environ), supérieure à celle du plasma ( $\text{pH} = 7.4$ ), tend à entraîner un trappage ionique des bases faibles (ionisation de la base dans le lait plus acide et retour à la circulation sanguine impossible), qui auront alors un ratio lait/plasma plus élevé que les acides faibles (Giguère, 2013; Papich and Davis, 1986) (de Sá Del Fiol et al., 2016; Martinez and Modric, 2010; Verstegen and Ito, 2019).

#### **a) Quelques données issues de la médecine vétérinaire**

L'orbifloxacin se retrouve piégée en grande quantité dans le lait chez la chèvre ( $1,77\mu\text{g/mL}$  au pic des concentrations) et la brebis ( $C_{\text{max}}$  à  $1,10\mu\text{g/mL}$ ) après son administration intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. Les concentrations obtenues dans le lait suite à son administration parentérale sont par ailleurs élevées chez la chèvre et la brebis : elles dépassent la CMI de certains pathogènes dans le cadre de mammites (Goudah et al., 2009; Marín et al., 2007). A l'inverse, l'administration intraveineuse, sous-cutanée ou sous-cutanée de longue action de ceftiofur chez la chèvre n'est pas suivie du transfert de l'antibiotique dans le lait (en accord avec ses caractéristiques pharmacologiques et les données connues chez la chèvre et la vache) d'après (Fernández-Varón et al., 2016).

Chez la vache, l'administration intramusculaire de  $14\text{mg/kg}$  a entraîné la diffusion de l'antibiotique jusqu'à une  $C_{\text{max}}$  de  $457\text{ ng/mL}$  dans le lait (soit en concentration thérapeutique pendant 8 heures), pour un  $t_{1/2}$  d'un peu plus de 2h (voir le graphique 40) (Goudah et al., 2009).

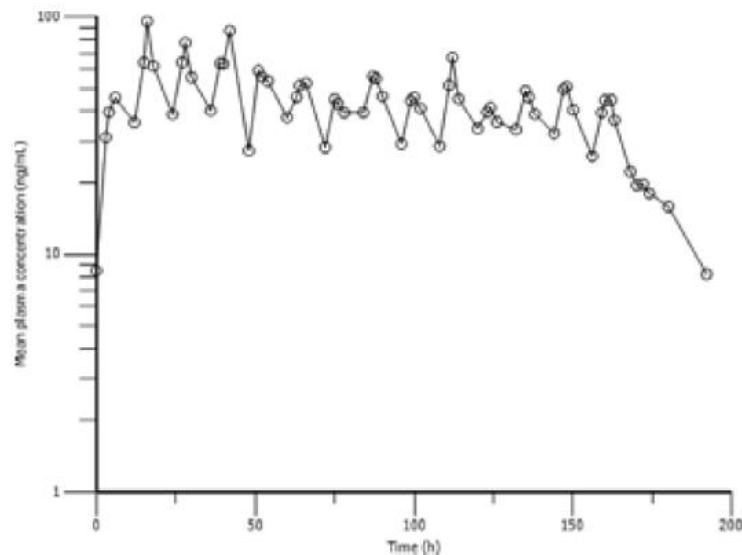


**Graphique 40 :** Evolution des concentrations de l'amoxicilline dans le plasma (courbe supérieure) et le lait (courbe inférieure) au cours du temps après son administration intramusculaire à 14mg/kg chez 5 vaches (Ozdemir et al., 2019).

Toujours chez la vache, l'administration intraveineuse de ciprofloxacine en perfusion continue (obtention de concentrations à l'équilibre pendant 7 jours dans le but de simuler l'effet d'une antibiothérapie chez la mère) entraîne la concentration de l'antibiotique dans le lait à un niveau 45 fois plus élevé que dans le plasma (implication des transporteurs actifs BCRP suspectée) (voir le tableau 27). Approximativement 6% de la dose administrée à la mère aurait donc été transféré dans le lait. Ce transfert s'est traduit chez le veau par une absorption orale moyenne de  $0.4 \pm 0.05 \text{ mg/kg}$  de ciprofloxacine par repas associée à un effet d'accumulation modéré, ni thérapeutique ni toxique (index cumulatif moyen de 2.4, soit au plus un dixième à un cinquième de la concentration plasmatique maternelle) (voir le graphique 41) (Chiesa et al., 2013).

Parameter	Units	Mean	SEM
Accumulation Index		2.4	0.3
Fluctuation	%	124.6	12.3
$C_{\max}$	ng/mL	27.9	9.0
$C_{\text{avg}}$	ng/mL	18.4	8.2
$C_{\min}$	ng/mL	10.2	4.7
$T_{\max}$	h	169.5	1.5
AUC	h*ng/mL	220.2	98.6
$\lambda_z$	1/h	0.05	0.009
$T_{1/2}$	h	15.7	2.4
$CL_{ss}/F$	mL/h*kg	2885.5	534.3
MRT	h	30.8	8.9
$V_z/F$	mL/kg	70082.2	15903.1

**Tableau 27 :** Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de 8 veaux nourris deux fois par jour (7 jours ou 168h au total) avec le lait des mères traitées par perfusion continue à la ciprofloxacine (Chiesa et al., 2013).



**Graphique 41 :** Courbe de concentrations plasmatiques en fonction du temps obtenues à partir de 8 veaux nourris deux fois par jour (7 jours ou 168h au total) avec le lait des mères traitées par perfusion continue à la ciprofloxacine. Les barres d'erreurs n'ont pas été représentées (dans un souci de clarté selon les auteurs)(Chiesa et al., 2013).

L'exposition aux antibiotiques à partir du lait dépend donc aussi de la quantité qui y est excrétée (ratio lait/plasma > 1 en faveur de fortes concentrations dans le lait) et de la biodisponibilité par voie orale du nouveau-né (de Sá Del Fiol et al., 2016). *La capacité de transfert de chaque antibiotique dans le lait est résumée dans les annexes 5, 6 et 7.*

Enfin, l'inflammation de la mamelle (mammite aiguë par exemple) peut permettre à la plupart des antibiotiques de pénétrer dans le lait (modification du pH du lait, modification de la perméabilité de l'épithélium). La diminution de l'inflammation par la suite entraîne cependant une moins bonne pénétration des antibiotiques dans les glandes mammaires et doit inciter à quelques précautions dans le choix ou l'adaptation de l'antibiothérapie (culture et sensibilité bactérienne, pH du lait, facteurs de solubilité)(Gonzales, 2018).

Il est important de considérer le risque de passage dans le lait en cas d'antibiothérapie chez la mère du fait de la sensibilité du chiot/chaton (risque de troubles digestifs, toxicité indirecte...) notamment dans les premières heures de vie avec la perméabilité intestinale. Néanmoins, ce risque d'exposition dépend de la quantité d'antibiotique effectivement présente dans le lait chez la mère traitée, de l'interaction éventuelle entre le lait et l'antibiotique et de la capacité d'absorption du nouveau-né allaité (période considérée et pharmacocinétique, antibiotique considéré, ...). Aucun effet secondaire sévère n'aurait été rapporté suite au transfert de molécules thérapeutiques dans le lait chez les nouveau-nés en médecine vétérinaire d'après (Papich and Davis, 1986).

#### **b) Quelques données issues de la médecine humaine**

La FDA a établi une classification des antibiotiques utilisables pendant la gestation et la lactation sur la base de études épidémiologiques en médecine humaine et des recherches menées sur les animaux de laboratoire : (Gonzales, 2018; Wiebe and Howard, 2009) ont extrapolé ces données pour permettre la constitution d'une liste d'antibiotiques considérés sans risque pendant la lactation (voir le tableau 28).



Antibiotic	Lactation
Ampicillin	Excreted in milk in low concentrations
Amoxicillin	
Cephalosporins (cefazolin, cefpodoxime, cephalexin)	
Clavulanic acid-amoxicillin	
Penicillin	
Ticarcillin/clavulanate	Excreted into milk in moderate concentrations
Erythromycin	
Azithromycin	
	Accumulate in milk because of ion trapping

**Tableau 28 :** Antibiotiques considérés sans danger pour le nouveau-né dans le lait selon la FDA (Gonzales, 2018; Wiebe and Howard, 2009).

En médecine humaine, Verstegen et Ito (2019) ont évalué l'exposition orale du nourrisson par le lait aux médicaments administrés à la mère. Le lait contiendrait toutes les molécules présentes dans la circulation maternelle : tous les antibiotiques y seraient donc excrétés, bien qu'à des degrés variables selon des facteurs propres au médicament concerné et à l'individu (voir le tableau 29).

Category	Variable
Drug-related factors	
Within-drug variation	• Dosing
Between-drug variation	• Chemical characteristics
	• Molecular weight
	• Plasma protein binding capacity
	• Lipophilicity
	• Ionization characteristics (pKa)
	• Substrate specificity to carrier-mediated transport mechanisms (e.g., breast cancer resistance protein; sodium-iodide symporter)
Host factors	
Inter-individual variation	• Pharmacokinetics
Intra-individual variation	• Pharmacogenomics
	• Breast milk composition
	◦ Changes during first weeks postpartum from colostrum, transitional, to mature milk
	◦ Within-feed changes: foremilk and hindmilk
	• Pregnancy-associated changes of pharmacokinetics and its normalization postpartum
	◦ Changes during pregnancy
	◦ Increased intestinal transit time
	◦ Lower plasma protein levels
	◦ Altered body composition: expansion water compartment, including blood volume
	◦ Increased glomerular filtration rate (GFR)
	◦ Increased hepatic clearance via CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP 2C9, CYP3A4 and UGT1A4
	◦ Decreased hepatic clearance via CYP1A2 and CYP2C19

**Tableau 29 :** Facteurs influençant la quantité de molécule excrétée dans le lait chez la femme (Verstegen and Ito, 2019).

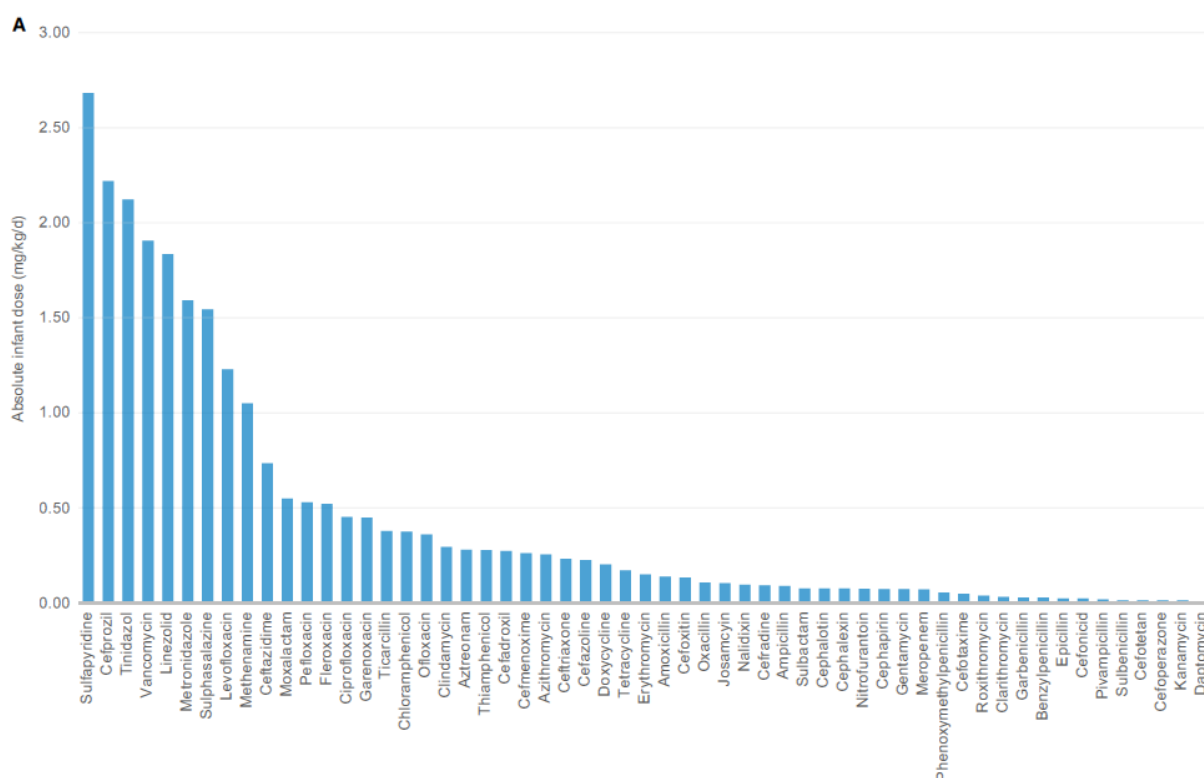
Une concentration plasmatique élevée (favorable à la diffusion passive dans le lait) peut être obtenue suite à l'administration d'une dose élevée par voie IV par exemple.

Le ratio de concentrations lait/plasma (cité précédemment) est un paramètre souvent utilisé pour caractériser l'excrétion des molécules dans le lait : s'il est supérieur à 1, la molécule aura tendance à s'accumuler dans le lait. Néanmoins ce n'est pas une valeur absolue de la concentration de l'antibiotique dans le lait et cela ne permet donc pas de quantifier l'exposition systémique du nouveau-né. La dose ingérée quotidienne par le nourrisson est presque toujours significativement plus faible que la dose à visée thérapeutique qui serait prescrite si le nourrisson était malade (et ce même en cas de ratio > 1).

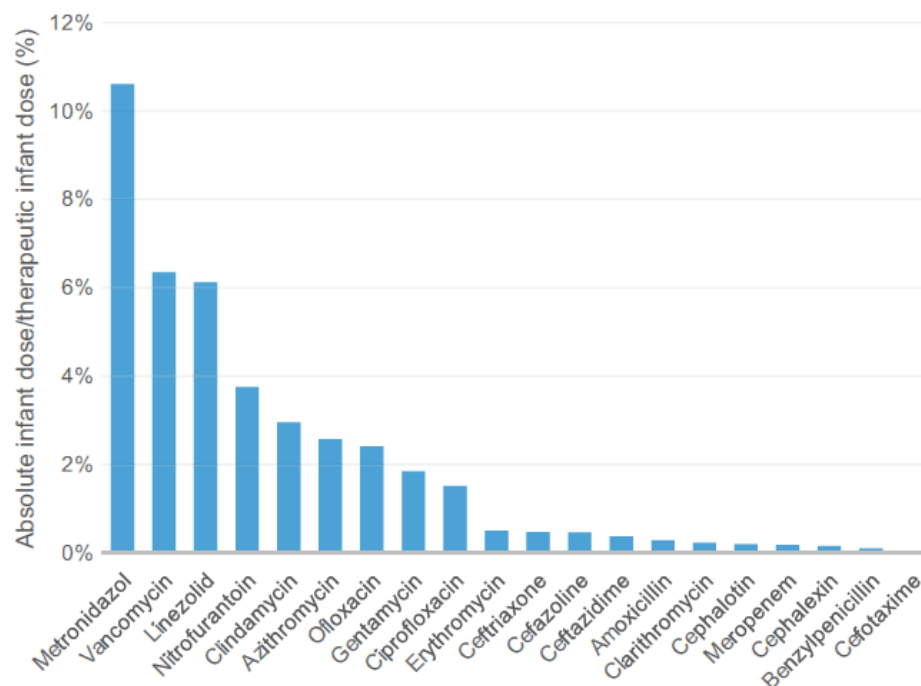
L'évaluation de la dose ingérée tous les jours par le nourrisson nécessite de prendre en compte la concentration moyenne ou maximale de la molécule dans le lait (Clait) et le volume quotidien ingéré de lait (Vlait/j). La multiplication de ces 2 données donne la quantité ingérée par le nouveau-né, qu'il faut ensuite comparer à l'intervalle thérapeutique. La significativité de l'exposition pharmacologique dépend ensuite du calcul de la dose relative du nouveau-né ou « relative infant dose » (soit le quotient de la dose ingérée sur la dose thérapeutique, à convertir en pourcentage en multipliant par 100). Le risque d'exposition du nouveau-né en médecine humaine serait significatif à partir d'une dose relative estimée de 10%. Ainsi, les antibiotiques associés à une dose relative inférieure à 10% sont actuellement considérés sans risque lors de l'allaitement (de Sá Del Fiol et al., 2016; Verstegen and Ito, 2019). Néanmoins Verstegen et Ito (2019) précisent que l'emploi de ce paramètre n'est pas toujours pertinent. En effet pour les antibiotiques à faible diffusion et absorption orale (comme les aminoglycosides) l'exposition du nouveau-né est peu probable. De plus, une faible exposition (dose relative < 10%) peut avoir des conséquences cliniques significatives.

Selon Verstegen et Ito (2019) la plupart des antibiotiques (pénicillines, céphalosporines, aminoglycosides, macrolides notamment) pourraient être utilisés en cas d'allaitement, bien que de petites quantités puissent passer dans le lait et entraîner de la diarrhée. Ils recommandent d'éviter les tétracyclines vis-à-vis du risque de décoloration de l'email ou de malformations dentaires (voir l'annexe 8) malgré la faible diffusion dans le lait et les interactions possibles avec ce dernier qui limitent son absorption orale chez le nouveau-né.

D'après van Wattum et al. (2019), le nourrisson est exposé à des concentrations subthérapeutiques lorsque la mère qui allaite est sous traitement antibiotique. Ces concentrations peuvent être évaluées grâce au calcul de la dose absolue (absolute infant dose AID) : l'AID permet en effet de connaître la dose indirectement administrée chez l'enfant allaité quotidiennement (en mg/kg/24h) et de la comparer à la dose thérapeutique usuellement prescrite. Ainsi, le nourrisson reçoit environ 11% de la dose thérapeutique du métronidazole et 2% de celle de l'ofloxacine ou de la gentamicine (voir le graphique 42).



B



**Graphique 42 :** Calcul de la dose absolue ingérée par l'enfant allaité (avec 150 ml/kg/j de lait) pour 57 antibiotiques (A) puis évaluation de l'équivalence en pourcentage de la dose thérapeutique ainsi administrée en mg/kg/j pour 20 antibiotiques différents (B). L'AID moyenne a été calculée sur la base des données issues de 2 études différentes pour la tétracycline, le chloramphénicol, la ceftriaxone, la ciprofloxacin et le tinidazole. L'AID médiane a été calculée sur la base des données issues de 3 études différentes pour la céfotaxime, la céphalexine, la clindamycine, l'azithromycine, le métronidazole et la nitrofurantoïne ; et de 4 études différentes pour la sulfapyridine, la céfoxitine et l'ampicilline (données issues de la médecine humaine)(van Wattum et al., 2019).

Les effets indésirables ne peuvent cependant pas être déduits de ces pourcentages (voir les annexes 5, 6 et 7). De plus, l'exposition du nouveau-né à une dose subthérapeutique est non seulement associée au développement de microorganismes résistants mais aussi à la perturbation du taux de colonisation par les microorganismes commensaux et à la réduction de la diversité intestinale de la flore (avec toutes les répercussions que cela peut induire pour l'organisme). L'exposition de l'enfant aux antibiotiques doit donc être minimisée quel que soit l'antibiotique concerné (van Wattum et al., 2019). Par ailleurs, la présence de bactéries commensales antibio-résistantes dans le lait chez la femme a été décrite par certains auteurs et doit être pris en compte (Chen et al., 2016; Huang et al., 2019).

### 2.3. Choix de l'antibiotique

L'annexe 1 rappelle les principales caractéristiques des familles d'antibiotiques utilisées en médecine vétérinaire.

Comme expliqué précédemment, les dossiers d'autorisation de mise sur le marché concernent rarement les animaux de moins de 3 mois : les AMM les plus récentes mentionnent donc de fait une contre-indication chez le jeune en l'absence de données. Et en médecine humaine, les femmes allaitantes et les nouveau-nés sont aussi exclus des études d'AMM de la plupart des médicaments : le nombre d'échantillons nécessaire est donc souvent limité. Les données disponibles sont donc aujourd'hui peu nombreuses.

### 2.3.1. Quelques études d'intérêt en médecine vétérinaire

#### a) Les fluoroquinolones chez le chien et le chat

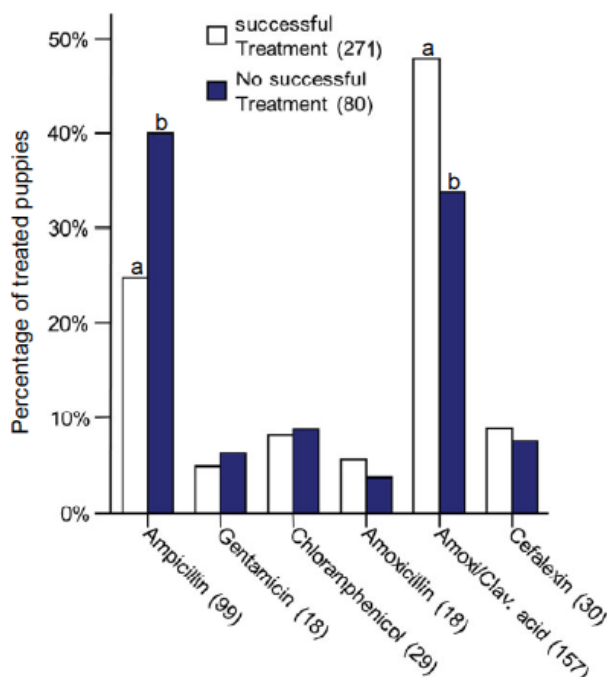
L'utilisation des fluoroquinolones est souvent considérée comme contre-indiquée suite aux rapports d'arthropathies iatrogènes chez les jeunes en croissances. Une toxicité articulaire a notamment été rapportée chez les jeunes chiens et les rats traités avec des doses supérieures aux recommandations. Chez l'enfant cependant, les études n'auraient pas associé les fluoroquinolones à la survenue d'arthropathies (Seguin et al., 2004).

Des essais concernant le jeune chat âgé de 2 à 10 mois ont été réalisés par le fabricant lors des études d'AMM. Leurs résultats montrent que seulement 2 des 4 chats traités présentaient des signes histologiques (mais non cliniques) d'une toxicité articulaire lors de l'administration de 25mg/kg/j d'enrofloxacin pendant 30 jours. Cela n'était jamais le cas en dessous de ce dosage (Seguin et al., 2004).. Le risque d'une dégénérescence de la rétine est également évoqué chez le chat traité à l'enrofloxacin. Une cécité brutale irréversible a en effet été rapportée de manière sporadique. Elle survient le plus souvent suite à l'administration de doses supérieures à 5mg/kg/j ou d'enrofloxacin par voie IV. La toxicité oculaire surviendrait à partir de 20mg/kg/j d'après l'AMM.

Seguin et al. (2004) estiment donc que l'utilisation de fluoroquinolones aux doses recommandées ne devrait pas être proscrite, notamment dans le cas où le pronostic vital est engagé. Mais des recommandations supplémentaires sont nécessaires en cas de modification de la dose (>5mg/kg/j).

#### b) Analyse du succès clinique dans le cadre de l'antibiothérapie chez le chiot

Les résultats cliniques obtenus après l'initiation d'une antibiothérapie ont été analysés chez le chiot, dans le cadre d'une étude (probablement rétrospective) menée sur 517 cas d'infections bactériennes par (Münnich, 2008; Münnich and Küchenmeister, 2014) (voir le graphique 49).



**Graphique 43 :** Pourcentage de chiots (351 individus entre 1 et 28 jours d'âge) traités avec des antibiotiques fréquemment utilisés (ampicilline, gentamicine, chloramphénicol, amoxicilline seule ou potentialisée, céfalexine)

Dans 58,6% des cas (303 chiots dont 117 cas de septicémie), l'antibiothérapie était un succès. Le résultat clinique pour le reste des chiots était péjoratif, avec la mort (35,6% des cas soit 184 chiots) ou une euthanasie dans le cadre d'un pronostic vital réservé (5,8% des cas soit 30 chiots).

Parmi les antibiothérapies étudiées (voir le graphique 43), l'association d'amoxicilline et d'acide clavulanique est celle qui aurait permis d'atteindre le taux de succès clinique le plus élevé, avec au moins 82,8% de guérison (130 cas) et 17,2% de mortalité (27 cas) pour un total de 157 chiots traités. L'ampicilline posséderait (données non disponibles) derrière l'amoxicilline potentialisée le second meilleur taux de succès clinique, toujours d'après Münnich et Küchenmeister (2014). Néanmoins, son utilisation serait moins intéressante car son absorption par voie orale serait plus faible et favorisait ainsi la colonisation du tractus digestif par des souches résistantes. Cette caractéristique pourrait expliquer un taux de succès clinique plus faible car *E.coli* – dont la sensibilité à l'ampicilline serait faible – est rapportée comme étant le pathogène le plus fréquemment impliqué en cas de diarrhée néonatale par Münnich et Küchenmeister (2014). L'ampicilline et l'amoxicilline, de part leur spectre d'activité élargi à certaines bactéries à Gram négatif, auraient un effet négatif sur le développement de la flore gastro-intestinale qu'il faudra toujours considérer en cas d'utilisation du nouveau-né. Cependant, leur faible toxicité (comme toutes les betalactamines) en font des antibiotiques de choix en première intention chez les nouveau-nés, bien que leur administration par voie orale soit à éviter de part leur absorption peu prédictible.

La gentamicine (comme la majorité des aminoglycosides) possède selon Münnich et Küchenmeister (2014) l'index thérapeutique le plus étroit des antibiotiques communément utilisés chez le jeune. En effet, l'excrétion rénale limitée chez le nouveau-né et le jeune (filtration glomérulaire réduite donc augmentation du  $t_{1/2}$  des antibiotiques excrétés par le rein) entraînerait une accumulation importante toxique de la gentamicine dans le cortex rénal, la lymphe et les tissus vestibulo-cochléaires.

Néanmoins la méthode employée pour réaliser cette étude n'est pas spécifiée : les antibiotiques présentés dans les résultats (notamment ceux qui auraient eu de moins bon résultats) étaient-ils utilisés en 1ère ou en 2nde intention ? En association ? Dans quel contexte ? Le pronostic était-il déjà réservé avant le début de l'antibiothérapie (quelles variables ont été prises en compte ?).

Münnich et Küchenmeister (2014) considèrent que respecter un délai d'attente entre la bactériologie, l'antibiogramme et la mise en place du traitement est inacceptable chez le nouveau-né. L'augmentation de la mortalité au sein de la portée (voire le décès de la portée entière) dans ce cadre justifie donc l'initiation d'un traitement empirique dès la suspicion d'une infection, sur la base de l'expérience clinique (Jones, 1987; Münnich and Küchenmeister, 2014). Les causes majoritaires d'échec d'antibiothérapie comprennent le délai d'établissement du diagnostic, la qualité de l'échantillon fourni au laboratoire (collecte et transport), l'absence d'isolation et/ou d'identification de la bactérie responsable, la mauvaise interprétation des résultats de culture (flore commensale, croissance d'opportunistes ou de saprophytes...), un mauvais choix d'antibiothérapie (lié à la méconnaissance de la pharmacodynamique et la pharmacocinétique particulière du nouveau-né et du jeune animal) et/ou le développement d'une toxicité secondaire au développement de co-morbidités (attention à l'état de la fonction hépatique et rénale) (Münnich and Lübke-Becker, 2004).

### *2.3.2. Quelques études d'intérêt en médecine humaine*

## a) Des effets indésirables antibiotique-dépendants

En médecine humaine, Pansa et al. (2018) ont récemment effectué une revue systématique (avec méta-analyse) des essais cliniques réalisés lors d'antibiothérapie chez l'enfant (de la naissance à 18 ans) entre 2000 et 2016 (83 essais, 27 693 enfants). Le but était d'évaluer la sécurité de ces essais et de déterminer si des effets indésirables âge-dépendants pouvaient être identifiés selon la classe d'antibiotique utilisée.

Les résultats montrent que les effets secondaires sévères (médiane de 0,3%) et l'arrêt de l'antibiothérapie en conséquence (médiane de 0,9%) sont très rares chez l'enfant, bien que la classification par groupes d'âges (surtout pour les nouveau-nés) n'ait pas été possible (limite importante de l'étude). Les effets secondaires relevés dans ces essais chez le patient pédiatrique (médiane de 22.5% au total) étaient prédictibles et propres à la classe d'antibiotique concernée (voir le tableau 30). Les antibiotiques les plus fréquemment étudiés étaient les bêta-lactamines, les macrolides et les aminoglycosides. Le traitement antibiotique était utilisé seul pour la majorité des cas (19 398 enfants) ou en combinaison avec un ou plusieurs autres antibiotiques dans le reste des cas (9295 enfants). Parmi ces derniers, 7186 des enfants (77,3%) ont été traités par l'association d'une pénicilline et d'un aminoglycoside.

Drug class	No. of patients	Overall AEs	Sum of specific AEs	Discontinuation due to AEs	Systemic <sup>b</sup>	Nephro-toxicity	Ototoxicity
Penicillins	3019	12.8 (9.4–29.7)	9.1 (3.1–29.7)	1.1 (0.0–2.7)	0.0 (0–0.8)	0.6 <sup>a</sup>	NR
Aminoglycosides	1308	3.3 (1.1–15.8)	2.3 (0.6–15.8)	0.0 <sup>a</sup>	NR	1.8 (1.1–20.0)	1 (0–1.1)
Cephalosporins	2462	16.5 (4.5–42.1)	14.8 (4.5–42.1)	0.3 (0.0–3.0)	0.0 (0.0–0.0)	NR	NR
Macrolides	2931	21.8 (7.7–35.9)	18.8 (6.0–31.6)	0.0 (0.0–3.3)	0.0 (0.0–0.0)	NR	NR
Penicillins + β-lactamase inhibitors	2566	43.0 (26.6–65.7)	43.0 (19.6–63.0)	1.0 (0.0–2.8)	0.0 (0.0–2.0)	NR	NR
Fluoroquinolones	1920	35.7 (24.2–66.7)	31.2 (23.4–61.1)	0.8 (0.0–2.2)	1.1 (0.0–7.5)	NR	NR
Carbapenems	385	32.7 <sup>a</sup>	25.9 <sup>a</sup>	1.9 <sup>a</sup>	NR	NR	NR
Linezolid	683	60.7 (44.5–70.4)	58.2 (43.7–64.3)	2.0 (0.9–7.0)	0.5 (0.0–1.3)	NR	NR
Glycopeptides	265	75.4 (37.5–90.9)	75.4 (27.6–87.9)	4.3 (1.7–5.7)	18.6 (5.3–27.5)	8.4 <sup>a</sup>	NR
Sulfonamides + trimethoprim	152	4.6 <sup>a</sup>	4.6 <sup>a</sup>	2.6 <sup>a</sup>	1.3 <sup>a</sup>	NR	NR
Amphenicols	25	4.0 <sup>a</sup>	4.0 <sup>a</sup>	0.0 <sup>a</sup>	NR	NR	NR
Total	15,716	22.5 (7.7–44.6)	19.2 (4.6–42.5)	0.9 (0.0–3.0)	0.0 (0.0–0.5)	1.8 (0.8–15.8)	1.0 (0.2–1.1)
Drug class	Gastro intestinal	Neurological	Respiratory	Dermatologic	Musculo-skeletal	Infusional	Laboratory total
Penicillins	4.2 (2.3–8.3)	0.0 (0.0–0.0)	NR	0.7 (0.0–5.3)	NR	0.0 (0.0–0.0)	17.7 <sup>a</sup>
Aminoglycosides	NR	0.0 (0.0–0.0)	NR	NR	NR	NR	NR
Cephalosporins	12.1 (3.6–20.5)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–4.2)	NR	NR	0.0 (0.0–5.2)
Macrolides	8.6 (3.4–23.3)	NR	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–2.2)	NR	NR	9.8 <sup>a</sup>
Penicillins + β-lactamase inhibitors	32.6 (13.1–42.8)	NR	0.0 (0.0–0.0)	6.9 (3.8–11.9)	0.0 (0.0–0.0)	NR	0.0 (0.0–0.0)
Fluoroquinolones	17.1 (2.4–23.7)	NR	0.0 (0.0–11.4)	0.0 (0.0–6.2)	3.1 (1.2–3.2)	NR	6.1 (0.4–18.7)
Carbapenems	5.8 <sup>a</sup>	NR	NR	NR	NR	10.5 <sup>a</sup>	9.6 <sup>a</sup>
Linezolid	9.8 (7.6–12.6)	0.0 (0.0–3.9)	0.0 (0.0–2.3)	1.3 (0.0–1.4)	NR	0.0 (0.0–0.0)	45.6 (5.7–52.6)
Glycopeptides	9.3 (0–12.5)	0.0 (0.0–0.0)	NR	6.4 (5.3–9.1)	NR	NR	41.0 (15.8–72.0)
Sulfonamides + trimethoprim	2.6 <sup>a</sup>	NR	NR	0.7 <sup>a</sup>	NR	NR	NR
Amphenicols	4.0 <sup>a</sup>	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Total	7.7 (0.0–20.5)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–4.0)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)	6.1 (0.0–20.3)

**Tableau 30 :** Synthèse des effets secondaires selon la classe antibiotique et le compartiment organique (effets secondaires systémiques, néphrotoxiques, ototoxiques, gastro-intestinaux, neurologiques, respiratoires, dermatologiques et musculo-squelettiques). Les patients ayant reçu une combinaison d'aminoglycosides et de pénicillines ont été inclus dans la classe des aminoglycosides seulement en cas de rapport d'effet secondaire spécifique à ces derniers (néphrotoxicité, ototoxicité). Les données sont exprimées en proportions médianes et en écarts interquartiles. Aes : effets secondaires. NR : non reporté. RCT : essai randomisée contrôlé. a : exprimé en

*moyenne car rapporté par < 3 études. b : dont fièvre, anaphylaxie et le « red man syndrom » (Pansa et al., 2018).*

Une anaphylaxie (hypersensibilité) a seulement été rapportée chez l'enfant ayant été traité avec de l'amoxicilline (Pansa et al., 2018). Des réactions d'hypersensibilité (rares mais potentiellement mortelles) et cutanées peuvent en effet survenir chez les enfants âgés de moins de 6 mois d'âge traités avec de l'ampicilline (ou d'autres bêta-lactamines). Elles nécessitent un changement d'antibiothérapie (Roberts et al., 2014).

Tous les effets secondaires sévères surviennent a priori lors de l'utilisation des fluoroquinolones, de certaines bêta-lactamines et des glycopeptiques chez l'enfant. Le taux d'effets secondaires sévères le plus élevé a en particulier été relevé pour les glycopeptides (dysfonction rénale pour 1/19 enfant soit 6% du groupe total) et les carbapénèmes (des bêta-lactamines, diarrhée sévère pour 1/81 enfants soit 1% du groupe total). Néanmoins, parmi les 21 essais cliniques incluant des nouveau-nés (sur les 83 étudiés), seulement 3 ont été spécifiquement élaborés pour étudier la population néonatale. De plus, la qualité du rapport des effets secondaires était sub-optimale dans la grande majorité des essais cliniques, le plus souvent dû à un manque de définition des effets secondaires (prévus comme imprévus). Malgré ces limites, aucune toxicité imprévue ou spécifique à l'âge n'a été identifiée (la quasi-totalité des effets secondaires étant non sévères par ailleurs) (Pansa et al., 2018).

Les agents antibactériens ciblant des composants spécifiques aux bactéries ou des processus essentiels à leur survie, Pansa et al. ont estimé que l'extrapolation des études cliniques de sécurité de l'adulte à l'enfant pouvait être possible, sous réserve de l'absence d'effet secondaires d'importance clinique et de la promotion de la pharmacovigilance en pratique clinique. Cela permettrait de diminuer la charge des études sur le patient pédiatrique et de réduire le temps nécessaire à la disponibilité des antibiotiques sur le marché, notamment dans un contexte de multi-résistances (Pansa et al., 2018).

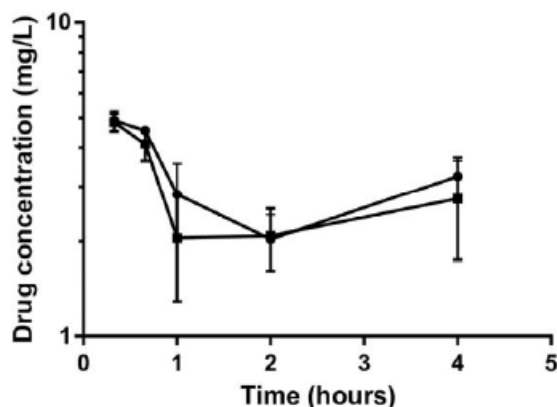
## **b) Les aminoglycosides**

Les aminoglycosides possèdent un index thérapeutique étroit qui nécessite le respect des doses thérapeutiques recommandées par les études pharmacocinétiques. Mais les études in vivo et/ou ex vivo de la littérature sont souvent en désaccord concernant l'impact des aminoglycosides sur le développement rénal. Les études en faveur d'une influence toxique seraient basées sur des doses très élevées par rapport aux autres études. Aucune influence toxique n'aurait été mise en évidence pour des doses plus proches de la pratique clinique (Bueters et al., 2017). Le manque de critères standardisés pour diagnostiquer la néphrotoxicité des aminoglycosides pourrait être également en cause (McWilliam et al., 2017). Si l'augmentation de la créatininémie est l'indicateur le plus souvent utilisé, elle reste trop tardive et peu fiable. Les études basées sur la créatininémie auraient donc pu sous-estimer les lésions rénales induites. L'identification précoce de la néphrotoxicité des aminoglycosides nécessiterait un marqueur sensible, spécifique des lésions tubulaires proximales et peu influencé par d'autres facteurs (filtration, réabsorption tubulaire, déshydratation, ...) comme la glycoprotéine KIM-1 (kidney injury molecule 1).

Bueters et al. (2017) estiment que la gentamicine n'affecterait pas le développement rénal à la dose proche de celle utilisée en pratique clinique (soit 4mg/kg). A cette dose en effet, l'expression des gènes connus pour leur implication dans la néphrotoxicité resterait inchangée. De même, certains paramètres majeurs du développement rénal, comme le nombre de glomérules, seraient stables.



Le profil pharmacocinétique suivant (voir le graphique 44) a été obtenu chez le rat âgé de 6 jours. Le pic à 4h serait une variation individuelle mais ce profil correspondrait à ceux que l'on peut trouver dans la littérature (Bueters et al., 2017).



**Graphique 44 :** Courbe de temps concentration chez le rat mâle (cercles) et la femelle (carrés) âgés de 6 jours après une administration unique de 4mg/kg de gentamicine. Un point par individu.  $C_{max} = 4,91\text{mg/L}$  chez le mâle et  $4,85\text{mg/L}$  chez la femelle.  $AUC = 11,3\text{mg.h/L}$  chez le mâle et  $10,2\text{mg.h/L}$  chez la femelle (Bueters et al., 2017).

En médecine humaine, l'inhibition de l'endocytose des aminoglycosides par l'emploi de statines a été proposée pour prévenir l'accumulation des aminoglycosides. De futures stratégies préventives pourraient donc à l'avenir améliorer la balance bénéfice/risque liée à leur utilisation.

### 2.3.3. Choisir selon le risque toxique

A la lumière des informations disponibles dans la littérature scientifique vétérinaire et humaine, on peut classer les antibiotiques selon l'estimation du risque lié à leur utilisation comme suivant :

- Antibiotiques conseillés en première intention chez le chiot et le chaton (Annexe 6)
- Antibiotiques déconseillés en première intention chez le chiot et le chaton (Annexe 7)
- Antibiotiques fortement déconseillés chez le chiot ou le chaton (Annexe 8)

Pour être complète, l'évaluation des antibiotiques chez le nouveau-né et le patient pédiatrique doit inclure non seulement des études pharmacocinétiques mais aussi des études sur la sécurité du médicament (toxicité propre à l'antibiotique) (Leroux et al., 2016). La toxicité d'un antibiotique peut être classée en 4 catégories : dose-dépendante, allergique, idiosyncrasique ou par interaction médicamenteuse. Le risque de toxicité dose-dépendante augmente avec l'élévation de la dose ou la réduction du taux d'excrétion (par conséquent la connaissance de la pharmacocinétique chez l'individu de l'antibiotique administré devrait être obligatoire). Le risque d'hypersensibilité serait plutôt faible chez le chien et le chat (très peu de cas rapportés) et surviendrait encore moins fréquemment chez le très jeune qui n'a pas encore été exposé aux antibiotiques (Jones, 1987).

L'utilisation d'antibiotiques déconseillés en première intention chez le chiot et le chaton peut se justifier malgré le risque toxique encouru, sur la base de l'étiologie, de la sensibilité bactérienne et de d'une réponse thérapeutique inadéquate avec un antibiotique de première intention (spectre spécifique nécessaire, résistance bactérienne ou réalisation d'un



antibiogramme mettant en évidence un mauvais choix d'antibiothérapie). L'utilisation dépend également de l'indication : le recours à un antibiotique ne faisant pas partie des antibiotiques prescrits en première intention chez le nouveau-né peut être par exemple rendu nécessaire par la présence d'une pathologie maternelle lors de l'allaitement (bien que plusieurs facteurs conditionnent le risque d'exposition du nouveau-né comme cela a déjà été expliqué dans la partie correspondante).

#### 2.3.4. Choisir selon l'indication

Les antibiotiques référencés dans la littérature en médecine vétérinaire ou humaine ont été regroupés par indications chez le nouveau-né dans l'annexe 9.

### 2.4. Posologies

La majorité des données disponibles chez le nouveau-né proviennent d'estimations empiriques, parfois extrapolées à partir des posologies adultes, ou ont été établies chez des chiots et/ou des chatons sains. Certaines posologies ont été correctement établies mais elles concernent d'autres espèces, notamment l'Homme (voir l'annexe 10). **Il est donc difficile de proposer aujourd'hui un schéma posologique adéquat pour les antibiotiques disponibles chez le chiot et le chaton avant le sevrage.**

On pourrait estimer (du fait des données présentées dans les parties précédentes) que le grand volume de distribution des aminoglycosides et des bétalactamines chez le nouveau-né pourrait nécessiter une augmentation de la dose et de l'intervalle d'administration de ces familles d'antibiotiques (Giguère, 2013), mais l'étude de la pharmacocinétique de chaque antibiotique chez le chiot et le chaton malade est obligatoire pour confirmer cette hypothèse.

Le nouveau-né n'est pas un « petit adulte ». Les études traditionnelles menées en médecine humaine ont montré que les paramètres pharmacocinétiques (VD,  $t_{1/2\text{vie}}$ ,  $Cl_T$ ) variaient parmi les différents groupes d'âge, même après la normalisation par le poids corporel. L'âge englobe en effet de multiples paramètres essentiels comme la composition corporelle, la maturité des fonctions organiques et des récepteurs pharmacologiques et l'ontogénie des voies de biotransformations. La progression de la pathologie doit également être considérée (Lu and Rosenbaum, 2014). Néanmoins, beaucoup de méthodes d'ajustement reposent encore sur des algorithmes d'extrapolation de la dose adulte sur la base du poids, de la hauteur ou des 2 (c'est-à-dire de la surface corporelle) plutôt que sur les données pharmacocinétiques. Ainsi, 20% des 108 molécules thérapeutiques ciblées ont nécessité une modification de dose chez le nouveau-né entre 1998 et 2005 en réponse aux études pharmacocinétiques pédiatriques. L'absence d'algorithme approprié pour toutes les tranches d'âge et de poids rends donc l'ajustement des doses malgré tout très difficile et questionné chez le nouveau-né. Les différences interindividuelles semblent par ailleurs plus importantes au sein de la population pédiatrique que chez l'adulte (Batchelor et al., 2014; Lu and Rosenbaum, 2014).

En l'absence de directives de posologies ou de données pharmacocinétiques complètes chez le nourrisson et l'enfant, des méthodes d'approximations de la dose ont été proposées sur la base du volume de distribution (pour la dose initiale) et sur la clairance (pour la dose de maintenance). Ces méthodes proposent aussi de normaliser la posologie des molécules présentant un grand volume de distribution sur le poids corporel. La normalisation des

posologies pourrait être réalisée sur la surface corporelle pour celles présentant un volume de distribution restreint (Lu and Rosenbaum, 2014).

En médecine humaine, les molécules éliminées par le foie doivent être administrées avec extrême précaution jusqu'à l'âge de 2 mois donc la modification de leur dose est en général réalisée sur la base de la réponse et du monitoring thérapeutique. Pour ces dernières, la recommandation générale consiste à relier la dose au poids corporel de 2 à 6 mois, puis sur la surface au-delà. Les molécules principalement métabolisées par les enzymes microsomaux du CYP2D6 et des UGT font exception (Lu and Rosenbaum, 2014).

La modification de la dose des molécules éliminées par les reins devrait être justifiée par la mesure de la fonction rénale en parallèle avant leur maturation (Lu and Rosenbaum, 2014). L'allongement de l'intervalle d'administration des aminoglycosides serait par exemple plus sûr pour les reins. Une forte dose unique pourrait en effet saturer la mégaline et favoriser en conséquence l'élimination de l'aminoglycoside dans l'urine (Smyth et al., 2005). Une différence significative de la créatininémie a ainsi été mise en évidence lors de l'administration de tobramycine une fois par jour (néphrotoxicité réduite) contre 3 fois par jour (néphrotoxicité plus importante). Mais là encore, la variabilité de la définition de la néphrotoxicité et la mauvaise fiabilité de la créatinine ont pu altérer la significativité des résultats. D'autant plus que la survenue d'une néphrotoxicité est toujours rapportée malgré l'allongement de l'intervalle d'administration (McWilliam et al., 2017). L'estimation et la surveillance des concentrations plasmatiques d'aminoglycoside en cours de traitement permet de ne pas dépasser des doses seuils. Mais aucune AUC optimale n'aurait encore été définie malgré cette surveillance (McWilliam et al., 2017).

Une synthèse de la littérature en médecine humaine concernant l'évolution des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques les plus communément utilisés pour traiter la septicémie néonatale (soit les aminoglycosides, les aminopénicillines, les glycopeptides et les céphalosporines) a été réalisée par Roberts et al. (2014). Elle permet de prendre connaissance des posologies a priori adaptées au nouveau-né (Roberts et al., 2014).

#### ○ *La gentamicine*

C<sub>max</sub> est le paramètre le mieux corrélé à l'activité bactéricide car les aminoglycosides sont des antibiotiques concentration-dépendants. Le pic d'activité antibactérienne de la gentamicine chez le nouveau-né a lieu pour C<sub>max</sub> > 5 µg/mL mais la minimisation du risque néphrotoxique impose de favoriser des concentrations plasmatiques < 2 µg/mL afin d'éviter l'accumulation de gentamicine dans le tubule proximal. L'ototoxicité survient pour des concentrations > 12 µg/L. D'après ces résultats, la dose recommandée a été définie à 2,5 mg/kg IV q8h. L'intérêt d'une dose de charge à 4 mg/kg a été évoqué pour que les concentrations de gentamicine soient dans la fenêtre thérapeutique dès la 1<sup>ère</sup> administration. La perfusion continue entraînerait une AUC, un VD et un t<sub>1/2</sub> plus élevés qui majoreraient le risque néphrotoxique. Chez les nouveau-nés de faible poids de naissance, le débit et les volumes de perfusion sont de plus trop faibles. Le bolus est plus adapté. Finalement, l'emploi d'une dose unique quotidienne aurait été associé à moins d'échecs thérapeutiques par rapport à l'administration de plusieurs doses quotidiennes (voir le tableau 31). Les études de modélisation et in vitro auraient montré de plus que cet allongement des intervalles ne serait pas susceptible de faire émerger de résistance bactérienne.

POIDS DU NOUVEAU-NE	ÂGE DU NOUVEAU-NE		
	≤ 7 jours	≤ 14 jours	15 - 28 jours
< 1kg	5mg/kg IV q48h		4-5mg/kg IV q24-48h
1 – 2kg	4mg/kg IV q48h	4-5mg/kg IV q24-48h	
> 2kg	4mg/kg IV q24h	4mg/kg IV q12-24h	

**Tableau 31 :** Posologie de la gentamicine recommandée chez le nouveau-né (selon l'âge et le poids) en médecine humaine, d'après des données de (Roberts et al., 2014).

Ces posologies ne prennent pas en compte les co-morbidités qui pourraient impacter la fonction rénale et la pharmacocinétique de la gentamicine. Des études supplémentaires quand à l'intérêt d'une adaptation de la posologie dans ce cas sont nécessaires.

#### ○ L'ampicilline

Les betalactamines sont des antibiotiques temps-dépendant donc le temps passé à des concentrations supérieures à la CMI est le paramètre le mieux corrélé à l'activité bactéricide. Cependant il n'est pas nécessaire que les concentrations dépassent la CMI pendant la totalité de la période de chaque intervalle de dosage. En effet, des concentrations > CMI pendant 40 à 50% de l'intervalle de dosage chez le nouveau-né (30 à 40% chez l'adulte) auraient été reliées à un résultat clinique positif. Il n'y aurait donc pas de bénéfices bactéricides à maximiser les concentrations au-delà. Cela permettrait au contraire de minimiser le risque d'émergence de résistance. Les recommandations d'emploi de l'ampicilline chez le nouveau-né (voir le tableau 32) ont été réalisées sur la base d'études pharmacodynamique et pharmacocinétiques qui ont été associées à de bons résultats cliniques dans de multiples analyses rétrospectives.

POIDS DU NOUVEAU-NE	ÂGE DU NOUVEAU-NE	
	≤ 7 jours	> 7 jours
< 2kg	50mg/kg q12h IV ou IM	50mg/kg q8h IV ou IM
> 2kg	50mg/kg q8h IV ou IM	50mg/kg q6h IV ou IM

**Tableau 32 :** Posologie de l'ampicilline recommandée chez le nouveau-né (selon l'âge et le poids) en médecine humaine. Doubler les doses en cas de méningite (bithérapie souvent ampicilline/aminoside) car 6-15% des concentrations sériques d'ampicilline atteignent le LCS (Roberts et al., 2014).

#### ○ La céfotaxime (desacetylcéfotaxime)

La céfotaxime ou son métabolite actif (desacetylcéfotaxime) est une C3G. Les intervalles retenus pour l'administration intraveineuse sont q24h d'après les données pharmacocinétiques du nouveau-né en médecine humaine. L'utilisation empirique de céfotaxime est déconseillée car elle augmenterait le risque de candidose invasive chez les prématurés. Les posologies suggérées (voir le tableau 33) ne concernent que des cas de suspicion d'atteinte neurologique. Dans ce cas, les intervalles d'administration sont plus restreints.

POIDS DU NOUVEAU-NE	ÂGE DU NOUVEAU-NE		
	≤ 7 jours	8 – 28 jours	> 28 jours
< 2kg	50mg/kg q12h IV	50mg/kg q8h IV	50mg/kg q6h IV
≥ 2kg	50mg/kg q6h IV	50mg/kg q6h IV	

**Tableau 33 :** Posologie de la céfotaxime recommandée chez le nouveau-né (selon l'âge et le poids) en médecine humaine (Roberts et al., 2014).

### 3. Synthèse des recommandations

Le premier grand principe de l'antibiothérapie consiste à utiliser en première intention les antibiotiques possédant un index thérapeutique large chez la mère et le nouveau-né (les bétalactamines, les macrolides et les lincosamides).

Les antibiotiques présentant un risque de transfert et de concentration dans le lait moindre (les bétalactamines par exemple) sont à privilégier lors de l'allaitement de la portée. En l'absence d'alternative, cette dernière devrait être écartée du lait pendant toute la durée de la prescription antibiotique chez la mère. Dans les deux cas (transfert important dans le lait ou non), le risque d'une exposition du nouveau-né à une dose subthérapeutique - même très faible - doit être considéré. En effet, l'absence de risque immédiat pour le chiot ou le chaton n'exclut pas de possibles répercussions au long terme pour ce dernier.

L'antibiothérapie ne doit pas être uniquement choisie sur la base de son spectre d'action car un spectre large n'est pas forcément corrélé à une efficacité et une sécurité optimales chez le nouveau-né. Le chloramphénicol et les tétracyclines présentent ainsi une toxicité importante et leur activité antibactérienne est moins intéressante que les pénicillines sur les bactéries à Gram positif par exemple (Jones, 1987). La combinaison de 2 antibiotiques différents peut être nécessaire pour élargir le spectre d'action chez les patients critiques, obtenir une synergie voire réduire la dose de chaque antibiotique (réduction de l'incidence ou de la sévérité des effets secondaires). Par exemple, les pénicillines agissent en synergie avec les aminoglycosides, l'acide clavulanique avec les bétalactamines et le triméthoprim avec les sulfamides (Giguère, 2013; Jones, 1987).

Le choix rationnel de l'antibiothérapie nécessite une évaluation précise du patient et des considérations générales propres au traitement : soit l'identification des processus physiopathologiques, du ou des site(s) atteint(s) et du ou des pathogène(s) impliqué(s). L'interprétation des résultats de culture doit donc être précautionneuse. Des résultats faux positifs peuvent être possibles du fait de la présence de la flore commensale. Des résultats faux-négatifs peuvent être obtenus suite à de mauvaises conditions de prélèvements, de transports ou à l'absence de recherche spécifique de certains agents comme les mycoplasmes par exemple. L'interprétation doit toujours être mise en parallèle aux signes cliniques. Une semi-quantification peut également aider (Jones, 1987).

Lorsque le traitement est empirique, il doit toujours être choisi à partir de résultats récents du type et de la sensibilité des microorganismes ainsi que des autres facteurs influençant le résultat de la thérapie quand ils sont connus (pharmacocinétique de l'antibiotique pour l'individu traité, état du système immunitaire, pharmacologie de l'antibiotique, coût...).

ANTIBIOTIQUES	Sécurité d'emploi		Transfert*		Indication(s) <b>TESTER LA SENSIBILITE BACTERIENNE</b>	
	Foetus	Jeune	LAIT	PLACENTA	Spectre	Exemples de pathologies
Bétalactamines	<b>A – B</b>	<b>1</b>	+	OUI	G+ (G-) (A)	Septicémie néonatale, Omphalite, Pneumonie, ITU, Méningite, Pyodermite profonde, Ostéomyélite, Mammite (pH>7,4), Affections génitales
Lincosamides	<b>B</b>	<b>1</b>	+++		G+ A (M)	Ostéomyélite, Vaginite
Macrolides	<b>B</b>	<b>1</b>	+++		G+ A (M)	Mammite (pH<7,3)
Métronidazole	<b>B - C</b>	<b>2</b>	+++		G- A	Méningite
Sulfamides Triméthoprim	<b>C – D</b>	<b>2</b>	++		G+ G- (A)	ITU, Méningite, Mammite (pH<7,3)
Aminoglycosides	<b>C – D</b>	<b>2 ou 3</b>	+		G- (M)	(en bithérapie le plus souvent) Omphalite, Pneumonie, ITU
Fluoroquinolones	<b>C – D</b>	<b>2 ou 3</b>	+++		G- G+ M	Antibiotiques critiques
Chloramphénicol	<b>C - D</b>	<b>3</b>	++		G+ G- A	Méningite, Mammite
Tétracyclines	<b>D</b>	<b>3</b>	++		G+ G-	Conjonctivite Appareil respiratoire (doxycycline)

**Tableau 34 :** Synthèse des caractéristiques propres à chaque classe d'antibiotique dans le cadre de la gestation, de la lactation et du développement du jeune animal chez le chien et le chat. Une hiérarchisation des antibiotiques en termes de sécurité d'emploi est proposée d'après les données présentée dans les annexes 2 à 7.

A : absence de danger, B : probable absence de danger, C : danger potentiel, D : danger avéré.

1 = 1ère intention, 2 = 2nde intention, 3 = seulement en l'absence d'alternatives.

+: concentrations faibles, ++: concentrations modérées, +++: concentrations élevées ou risque d'accumulation (trappage ionique). \* Pour rappel : la présence d'un transfert n'est pas synonyme de l'exposition toxique ou thérapeutique de l'individu (cela dépend du pourcentage de la dose thérapeutique effectivement transféré et de l'index thérapeutique de l'antibiotique). Mais une exposition (même subthérapeutique) est associée à des risques de perturbation de la flore commensale.

G+ : bactéries à Gram positif, G- : bactéries à Gram négatif, M : mycoplasmes, A : anaérobies.

Le deuxième grand principe de l'antibiothérapie consiste à se baser sur les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques disponibles chez l'individu (la mère, le nouveau-né ou le jeune) pour établir la posologie de l'antibiotique choisi. Leroux et al. (2016) ont ainsi proposé en médecine humaine les différents paramètres d'efficacité à rechercher selon la classe d'antibiotique considérée et les conséquences en termes d'adaptation (voir le tableau 35). Ce deuxième principe est plus difficilement réalisable en médecine vétérinaire.

	Bactéricidie concentration-dépendante	Bactéricidie temps- dépendante	Bactéricidie mixte (concentration- et temps-dépendante)
Antibiotiques	Aminoglycosides Métronidazole Échinocandines	Bêta-lactamines Linezolid Erythromycine	Fluoroquinolones Glycopeptides Tétracyclines Triazolés
Paramètre d'efficacité à rechercher	Rapport Cmax/CMI optimal	Concentration en permanence 4 fois supérieur à la CMI	Rapport aire sous la courbe/ CMI optimal
Pour atteindre l'efficacité	Augmenter la dose en ajustant l'intervalle en fonction de l'APM	Utiliser une dose de charge et répartir la dose journalière en intervalles plus rapprochés	Augmenter la dose et répartir la dose journalière en intervalles plus rapprochés

**Tableau 35 :** Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique en fonction de la classe d'antibiotiques en médecine humaine proposé par (Leroux et al., 2016).

## DISCUSSION

### **1. Précautions et particularités de la pharmacocinétique vétérinaire**

#### *1.1. Durée de la gestation*

La courte durée de gestation de l'espèce canine et féline a pu restreindre la fréquence et la nécessité de la prescription antibiotique pendant cette période. Elle pourrait donc expliquer en partie le manque actuel de données épidémio-cliniques et de recherches en médecine vétérinaire.

Elle pourrait également être à l'origine d'une pharmacocinétique particulière chez le chiot ou le chaton par rapport à d'autres espèces pour un antibiotique donné. La gestation étant plus courte que certaines espèces, la plupart des organes responsables du métabolisme et de l'élimination sont en effet a priori immatures à la naissance. Ainsi, l'élimination des antibiotiques de l'organisme du nouveau-né pourrait être assez lente. La maturité de la BHM peut aussi être questionnée chez le fœtus, le chiot et le chaton. Le passage des antibiotiques à travers la BHM pourrait être plus important si cette dernière avait moins eu le temps de se développer pendant la gestation que chez l'Homme par exemple.

#### *1.2. Pharmacocinétique placentaire*

Les données présentées dans les parties précédentes vis-à-vis de la pharmacocinétique placentaire sont souvent issues d'études réalisées *in vitro* chez la femme. Le manque d'études vétérinaires spécifiques et l'exclusion des femelles gestantes des études cliniques du fait du risque encouru par le fœtus (toute espèce confondue) peuvent expliquer ce fait. Ces données doivent donc être considérées avec précaution. Les variables physiologiques et biochimiques maternelle, placentaire et fœtale ne sont en effet pas toujours prises en compte dans le cadre des études *in vitro*. Cependant, la fiabilité des résultats obtenus à partir des études *in vivo* varie également selon la méthode employée. Ainsi, le ratio des concentrations totales de la molécule considérée est le plus souvent utilisé *in vivo* chez le fœtus (concentrations mesurées à partir de la veine ombilicale) et chez la mère, alors que l'étude des concentrations libres à l'équilibre serait plus précise. Mais cette dernière requiert des prélèvements sanguins plus importants, associés à un risque non négligeable pour la santé du fœtus : cela reste donc éthiquement peu réalisable. Par ailleurs, l'administration de l'antibiotique préalable au suivi des concentrations sanguines totales est le plus souvent unique ou répétée. Mais l'administration en perfusion continue devrait être privilégiée car elle est plus significative (Syme et al., 2004).

Lors de la mise en évidence du passage ou de l'absence de passage placentaire d'un antibiotique donné (comme la gentamicine, la pénicilline ou le ceftiofur respectivement chez la jument), on pourrait être tenté d'extrapoler les données pharmacocinétiques obtenues à la chienne ou la chatte, notamment sur la base de l'anatomie placentaire.

En effet, le nombre de couche tissulaires séparant le sang maternel du sang fœtal est moins élevé chez la chienne et la chatte par rapport à la jument par exemple. On pourrait donc supposer que les antibiotiques qui passent le placenta de la jument passent aussi (et plus facilement) celui de la chienne et la chatte. De même, l'absence de diffusion passive transplacentaire chez la ratte, dont le nombre de couches tissulaires placentaires est très limité, pourrait laisser supposer également de l'absence de passage chez la chienne et la chatte.

Cependant, les différences structurelles placentaires affectent également leur fonction. Le transfert et le métabolisme des xénobiotiques varient en particulier énormément d'une espèce

à une autre (Syme et al., 2004). De nombreuses caractéristiques anatomiques et physiologiques placentaires (nombre de couches tissulaires placentaires entre la circulation maternelle et fœtale, activité endocrine, type de vascularisation, perméabilité aux xénobiotiques et activité de métabolisation) évoluent par ailleurs au cours de la gestation. Elles donnent lieu à une très grande variabilité de la fonction placentaire selon les espèces (Rebuelto and Loza, 2010).

Enfin, le nombre de couche tissulaires placentaires a peu avoir avec le transport des molécules à travers le placenta. Il dépend plutôt de la molécule administrée (volume de distribution, clairance maternelle, affinité pour les protéines plasmatiques, dose et fréquence) et du placenta (débit sanguin, taux et type de diffusion à travers le placenta, métabolisme placentaire). La prédisposition fœtale et la période d'exposition doivent également être considérées (Tasnif et al., 2016). L'exemple de la tragédie du thalidomide dans les années 1950 permet de mieux appréhender ce dernier point : le type placentaire de la femme et du rongeur est identique, pourtant leur sensibilité serait différente. Le fœtus humain posséderait de plus la capacité de métaboliser le thalidomide en composés tératogènes à l'inverse des rongeurs (Vargesson, 2015).

Papich et Davis (1986) estimaient déjà qu'il n'existe pas de modèle permettant de définir des caractéristiques structurelles et fonctionnelles placentaires applicables à toutes les espèces.

Par conséquent, si la pharmacocinétique placentaire n'est pas encore très bien connue chez la femme, on peut raisonnablement estimer qu'elle est très mal connue chez la chienne et la chatte du fait de l'absence d'études spécifiques et des différences interspécifiques qui limitent l'extrapolation des données. Il est donc difficile d'estimer le degré de protection que le placenta confère au fœtus en cas d'antibiothérapie.

Ainsi, l'utilisation des antibiotiques pendant la gestation est un défi clinique car si l'adaptation de la dose usuelle aux changements pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisation et excrétion) peut être requise (sans preuve de succès thérapeutique à la clé), elle peut également entraîner un risque d'exposition du fœtus en cas de transfert placentaire. La chienne et la chatte gestantes devraient donc désormais être incluses dans les études de recherche. Pourtant toujours aussi peu d'informations sont disponibles aujourd'hui. Cinq causes majeures ont été évoquées (Rebuelto and Loza, 2010) :

- La limite posée par les critères éthiques de validation des études (quelle que soit l'espèce concernée)
- La limite posée par la méthode employée (méthodes in vitro ou ex vivo par exemple pour le transfert placentaire)
- La prise en compte des différences interspécifiques qui rendent l'utilisation de modèles issus d'autres espèces peu recommandée
- La mise en place des modifications physiologiques de la gestation qui surviennent de façon dynamique progressive et peuvent donc varier entre des individus de la même espèce mais aussi au sein du même individu au cours des différentes périodes de la gestation.
- L'approche actuelle consistant à éviter ou limiter tout traitement pendant la gestation en médecine vétérinaire comme humaine, qui réduit le nombre de données issues des observations cliniques.

L'exposition fœtale peut être souhaitable dans le cas d'une atteinte infectieuse placentaire (ou fœtale) car dans ce contexte des concentrations thérapeutiques en antibiotique sont requises au sein de la circulation fœtale. Cependant, qu'elle soit souhaitée ou non, l'exposition fœtale

dépend de paramètres pharmacocinétiques qui sont aujourd'hui difficile à quantifier (Syme et al., 2004).

### *1.3. Variabilité inter et intra-spécifique*

Chez le chien et le chat, des différences inhérentes à la grande variété de races et/ou à l'existence de certaines mutations génétiques chez l'individu peuvent compliquer l'établissement de lignes directrices universelles en médecine vétérinaire au cours de la gestation et avant le sevrage.

L'existence d'une mutation de délétion du gène MDR1 (glycoprotéine P non fonctionnelle) chez certaines races canines est un exemple intéressant (Rebuelto and Loza, 2010). Si la glycoprotéine P était aussi présente sur le placenta de la chienne et si son activité était aussi importante que celle décrite chez la femme et les rongeurs, alors cette mutation pourrait être à l'origine d'une différence majeure de transfert des xénobiotiques au fœtus (comme les fluoroquinolones par exemple qui seraient des substrats de la glycoprotéine P et des BCRP). Cette hypothèse illustre l'importance (mais aussi la complexité) de la connaissance de la pharmacocinétique spécifique de l'antibiotique chez l'individu en médecine vétérinaire (Rebuelto and Loza, 2010).

Enfin, les différences interspécifiques entre le chien et le chat sont pour le moment très peu évoquées dans la littérature. Cependant le chat ne peut pas être considéré comme un petit chien dans le cadre de la prescription antibiotique, de la même manière que le nouveau-né ne peut pas être considéré comme un petit adulte.

### *1.4. Les outils de modélisation*

En France et à l'international en médecine humaine, la grande variabilité de pratiques des prescriptions antibiotiques chez le nouveau-né reflète le manque d'évaluation de cette classe thérapeutique ainsi que l'absence de consensus dans les posologies à utiliser (Leroux et al., 2016). En médecine humaine comme vétérinaire, les nouveau-nés et les jeunes ont en effet été largement exclus des essais cliniques, du fait de leur faible volémie et de la nécessaire répétition - peu éthique - des prises de sang. De plus, les données cliniques les plus récentes proviennent le plus souvent d'individus éloignés de la population cible en médecine humaine. En médecine vétérinaire, la grande majorité des posologies antibiotiques utilisées chez le chien et le chat pendant la gestation ou chez la croissance sont également la plupart du temps issues d'études pharmacocinétiques menées sur des individus en bonne santé, d'un stade physiologique différent, d'une seule et même race (quand il ne s'agit pas d'une autre espèce) (Papich and Davis, 1986; Rebuelto and Loza, 2010).

En médecine humaine cependant, le nombre d'études réalisées est plus conséquent. Il a permis d'aboutir malgré tout au développement de nouvelles techniques prédictives, qui sont désormais utilisées chez l'Homme (Batchelor et al., 2014; O'Hara et al., 2015; Roberts et al., 2014). Des études descriptives pharmacocinétiques avaient d'abord été réalisées (de manière équivalente aux études vétérinaires les plus récentes). Elles consistent à analyser de multiples échantillons prélevés sur un petit nombre d'individus. Cependant l'apport des résultats de ces analyses se révèle en général insuffisant pour les cliniciens (Lu and Rosenbaum, 2014). C'est pourquoi aujourd'hui la principale stratégie d'optimisation de la dose thérapeutique chez le nouveau-né consiste à coupler la modélisation pharmacocinétique de population aux techniques de simulations (Leroux et al., 2016). Le but est de pouvoir prédire au terme de la modélisation et de la simulation les effets d'un traitement sur la population ciblée. La modélisation permet en effet d'obtenir des informations fiables supplémentaires en dehors du cadre des études pharmacocinétiques spécifiques. Elle consiste à profiter des opportunités



cliniques - comme la réalisation de quelques prélèvements sanguins chez le nouveau-né ou la mère en cours d'antibiothérapie par exemple - pour développer un modèle pharmacocinétique. Ce dernier permet alors d'estimer les paramètres pharmacocinétiques mais aussi leurs variabilités au sein de la population ciblée. En effet, un grand nombre de variables sont pris en compte du fait de la technique de construction du modèle : les points temps-concentrations utilisés sont effectivement issus d'un grand nombre d'individus différents au sein de la population pédiatrique ou maternelle. La variabilité interindividuelle y est donc incluse. Des simulations peuvent ensuite être réalisées sur la base du modèle obtenu afin de prédire la moyenne et les variations des concentrations au cours du traitement, pour des individus virtuels de la population modélisée (Pariante et al., 2016; Verstegen and Ito, 2019).

Les 2 plus grands avantages de la modélisation pharmacocinétique sont donc :

- Le nombre restreint d'échantillons nécessaires à la construction du modèle (pas de contraintes de temps, de volume ou de quantité à l'inverse des études cliniques pharmacocinétiques traditionnelles) (Batchelor et al., 2014; O'Hara et al., 2015)
- L'obtention de données recueillies dans les conditions de vie réelles (prise en compte de toutes les variables propres au patient recevant la molécule dont l'âge, le poids, la taille, la fonction rénale voire les changements pharmacocinétiques liés à la pathologie) (O'Hara et al., 2015) permettant par la suite d'identifier des facteurs démographiques potentiellement en causes de cette variabilité interindividuelle (Lu and Rosenbaum, 2014).

Néanmoins, les études pharmacocinétiques de population ne sont toujours pas suivies d'études cliniques. Or ces dernières sont nécessaires à l'évaluation complète de la sécurité et de l'efficacité des doses recommandées. Elles ne peuvent donc pas être remplacées (O'Hara et al., 2015).

Plusieurs types de modélisation existent. Certains modèles estiment la pharmacocinétique sur la base de la physiologie. Cela signifie que les modifications physiologiques âge-dépendantes du nouveau-né sont appliquées au modèle adulte afin d'obtenir un modèle pédiatrique. Ils sont néanmoins plus difficiles à mettre en œuvre car il n'y a pas de consensus établi sur les valeurs des paramètres physiologiques de la population pédiatrique. Certaines extrapolations peuvent par ailleurs être nécessaires pour des tranches d'âges dont les données sont manquantes (Lu and Rosenbaum, 2014).

La collaboration des néonatalogistes avec les pharmacologues pédiatres reste essentielle afin de disposer de schémas posologiques validés en néonatalogie (Leroux et al., 2016). Cette recommandation devrait être aussi valable en médecine vétérinaire pour les futures études cliniques. Les informations concernant des co-variables d'importance comme la race, le sexe, l'âge, le poids corporel, la gestation, la lactation, la présence d'une inflammation ou d'une pathologie, l'hérédité ou les facteurs environnementaux ne sont en général pas disponibles. Or la mauvaise identification ou l'absence de prise en compte de ces co-variables peut entraîner une erreur considérable lors de la prévision de l'exposition d'une molécule au sein d'une population (Martinez and Modric, 2010; Modric and Martinez, 2011). Dans ce contexte, le principe de la modélisation pharmacocinétique de population est particulièrement très intéressant. Elle pourrait permettre de développer les connaissances pharmacocinétiques chez le chien et le chat, au moins pour les antibiotiques les plus indiqués pendant la gestation et le développement post-natal. Cela nécessiterait peut être néanmoins la mise en place d'une

banque de données à grande échelle, du fait du très faible nombre d'occasions et de prélèvements réalisés chez ces individus.

D'autres outils intéressants de modélisation se développent probablement actuellement. Ainsi, Gollehon et Anderson-Berry (2019) ont par exemple rapporté que le recours à un modèle multivarié prédictif ( « Kaiser Sepsis Calculator » (Kuzniewicz et al., 2016; Puopolo et al., 2011)) aurait permis de réduire significativement l'utilisation empirique des antibiotiques dans le cadre du traitement de la septicémie néonatale. Cinq pour cent des naissances étaient ainsi concernées par cette pratique avant l'utilisation du modèle, contre 2,8% après. De même pour l'obtention d'hémocultures, avec 12,8% des naissances avant l'utilisation du modèle contre moins de 5% après. Par ailleurs, ces réductions n'ont pas été associées à une augmentation du taux de morbidité, de mortalité ou de réadmissions des cas de septicémie précoce. Il prend en compte le statut maternel et la pertinence de la couverture intra-partum antibiotique vis-à-vis des streptocoques beta hémolytiques, l'âge gestationnel du nouveau-né, la durée de rupture des membranes, la température maternelle maximale intra-partum et les observations cliniques post-partum chez le nouveau-né. Ce modèle, pour l'instant réservé aux naissances à terme ou prématurées de plus de 34 semaines de gestation chez la femme, s'inscrit dans la récente remise en question des bénéfices de l'antibiothérapie systématique chez le nouveau-né à risque, asymptomatique ou non (Gollehon and Anderson-Berry, 2019).

## **2. L'échec thérapeutique**

Dans le cadre d'une antibiothérapie, un échec thérapeutique peut toujours survenir. Il se traduit généralement par l'absence d'amélioration clinique et/ou la persistance du pathogène responsable de l'affection. L'échec thérapeutique n'est pas forcément corrélable à l'âge ou à la présence d'une gestation. Plusieurs points doivent donc être envisagés avant toute modification de l'antibiothérapie (voir l'annexe 12).

### **→ Antibiogramme**

Il permet d'initier- en premier lieu ou suite à un traitement empirique de courte durée - une antibiothérapie spécifique (et donc efficace) du ou des germes bactériens détectés. Il permet aussi de justifier le recours à un antibiotique critique (les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3ème génération par exemple). C'est de plus un outil majeur dans la prévention de l'échec thérapeutique et de l'apparition (ou de l'aggravation de la prévalence) des antibiorésistances. Si l'antibiothérapie est indiquée, la réalisation d'un antibiogramme semble donc généralisable et obligatoire, quelle que soit l'espèce, l'âge et l'indication concernées.

Pour réaliser un antibiogramme, il faut cependant faire attention à plusieurs points tels que le moment, la technique et le site de prélèvement choisis. Les moyens de conservation et les conditions d'envoi au laboratoire sont également importants.

Le moment du prélèvement doit être choisi en accord avec la pratique : les résultats de l'antibiogramme pourront en effet être faussés si l'individu est déjà sous antibiotique (risque d'obtention de résultats faux négatifs ou faux positifs).

Les techniques de prélèvement influent aussi les résultats. Pour un prélèvement de lait par exemple lors de mammite, la mamelle doit être parfaitement nettoyée (prélèvement stérile en conditions aseptiques). La première goutte de lait doit être écartée. La contamination par la flore commensale risque en effet de compliquer l'interprétation des résultats de l'antibiogramme obtenus par la suite.

Le site doit aussi être étudié en accord avec la suspicion clinique et pathologique avant le prélèvement (affection respiratoire haute ou profonde par exemple, prélèvement maternel avec écouvillon sur le vagin crânial ou prélèvement sur le fœtus post-mortem et le placenta post-partum, ...).

Chez le patient pédiatrique, certaines techniques de prélèvement ne sont pas toujours envisageables. Pour une affection respiratoire par exemple, la bactériologie et l'antibiogramme devraient être réalisés sur un lavage transtrachéal ou broncho-alvéolaire (selon la profondeur de l'atteinte suspectée) (Lappin et al., 2017; Olsen, 2000; Peterson et al., 2011; Radhakrishnan et al., 2007). Or ces techniques comportent un risque non négligeable pour le nouveau-né qui est déjà fragilisé par son affection respiratoire (Lappin et al., 2017; Peterson et al., 2011). Ainsi dans certains cas, le risque anesthésique (chez un patient déjà critique), le délai d'obtention des résultats et/ou la sévérité de l'atteinte clinique peuvent justifier l'emploi d'une antibiothérapie empirique sans antibiogramme (Olsen, 2000; Peterson et al., 2011).

Les conditions d'envois et de culture en laboratoire sont également importantes : une dégradation des conditions de vie de la bactérie ciblée risque de négativer les résultats obtenus par la suite (mort de la population bactérienne voire prolifération de bactéries opportunistes). L'absence de formulation d'une demande de recherche d'un germe particulier (comme les mycoplasmes ou les anaérobies par exemple) auprès du laboratoire est également à risque (pathogène en cause non recherché donc non ciblé par le traitement).

#### → Antibiorésistance

Si la prescription d'un antibiotique peut entraîner un succès thérapeutique à court terme, elle peut aussi engendrer l'échec thérapeutique au long terme (Giguère, 2013), notamment suite au développement de populations bactériennes résistantes (voire multi-résistantes).

Il existe en effet un nombre croissant d'antibiorésistances chez les bactéries couramment rencontrées chez le chien et le chat. Wedley et al. (2011) ont étudié la prévalence de l'antibiorésistance d'*E.coli* chez 183 chiens en bonne santé : ils ont mis en évidence que 29% des chiens étaient porteurs de souches résistantes à au moins un antibiotique et 15% porteurs de souches multi-résistantes (la résistance la plus prévalente concernant l'ampicilline, la tétracycline ou le triméthoprim).

Dans le cadre des affections respiratoires, la résistance antibiotique semble plutôt faible à modérée chez le chien et le chat (voir l'annexe 9), bien qu'elle varie grandement selon le pathogène considéré et que l'établissement des points de rupture de la sensibilité spécifiques soient nécessaires chez ces derniers (Moyaert et al., 2019).

Dans le cadre des ITU, la fréquence des résistances bactériennes est de façon générale plus importante pour les pays au sud de l'Europe par rapport à ceux du nord. Le Danemark et la suède présentent par exemple les taux d'antibiorésistance les plus faibles : ils possèdent une régulation et une surveillance de l'antibiothérapie et de l'antibiorésistance plus étroites. Marques et al. (2018) ont en effet évalué de manière rétrospective l'évolution de la résistance antimicrobienne sur une période de 16 ans (1999 – 2014) chez le chien et le chat atteint d'infection du tractus urinaire (948 bactéries isolées). Ils ont rapporté une augmentation importante de la résistance des Enterobacteriaceae à l'amoxicilline potentialisée et aux C3G, (et plus généralement à tous les antibiotiques communément utilisés). Les Enterobacteriaceae multi-résistantes étaient plus souvent sensibles à la gentamicine. Les niveaux de résistance à l'amoxicilline et à l'acide clavulanique qui sont prescrits en majorité et en première intention, sont en particulier inquiétants en Europe. Une harmonisation des méthodes de test de sensibilité et des critères d'interprétation est donc encore nécessaire en médecine vétérinaire.

D'après ces résultats (et d'autant plus en considérant le risque zoonotique), la recherche d'une antibiorésistance devrait être systématisée en cas d'infection du tractus urinaire et des mesures d'hygiène adéquates mises en places par le vétérinaire et le propriétaire en cas de résistance bactérienne (Marques et al., 2016).

Un nombre croissant de *Staphylococcus pseudo-intermedius* multirésistant à la méthicilline ont aussi été isolés au cours des dernières années chez la chienne en cas de pathologie mammaire (Rota et al., 2015). Wiebe et Howard (2009) alertent également sur l'augmentation de la fréquence de *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline en médecine humaine comme vétérinaire. Cette dernière provoque une mammites gangréneuse et devrait donc être considérée chez tout individu ne répondant pas au traitement.

Il est donc important dans ce contexte :

- de ne pas recourir à l'antibioprophylaxie en dehors de son indication restreinte (contexte chirurgical ou immunodépression sévère par exemple)
- de systématiser autant que possible la réalisation de l'antibiogramme
- de répéter les cultures bactériennes au cours d'un traitement de longue durée, afin de s'assurer de l'efficacité de l'antibiothérapie initiée.

### **3. Microbiote et antibiothérapie**

#### *1.1. Qu'est-ce que le microbiote ?*

L'exposition du chiot et du chaton à un environnement microbiologiquement plus complexe lors du premier mois de vie par rapport à la gestation favorise la mise en place d'un écosystème particulier défini par l'organisme et les microorganismes qui y résident (flore commensale ou microbiote). On parle plus largement de microbiome pour désigner l'ensemble des cellules, des gènes et des métabolites issus des bactéries, des eucaryotes et des virus qui résident dans l'organisme et qui s'y succèdent au cours du temps. Le microbiome est essentiel car il participe au développement structurel et fonctionnel des tissus en interagissant avec l'organisme de l'hôte. Il participe par exemple au développement des défenses immunitaires contre les pathogènes potentiels et possède lui-même un rôle protecteur (Belkaid and Harrison, 2017; Guard et al., 2017; Jones, 1987; Langdon et al., 2016). La diversité microbienne est en effet un signal environnemental intrinsèque essentiel à la maturation du système immunitaire : sa responsabilité dans la mise en place d'une réponse immunitaire altérée a ainsi déjà été évoquée chez l'enfant dans la littérature (Björkstén et al., 2001; Munyaka et al., 2014; Rooks and Garrett, 2016).

Constitué de plusieurs centaines de phylotypes bactériens chez le chien et le chat (groupes phylogénétiquement proches quel que soit le rang taxonomique concerné), le microbiote gastro-intestinal est en particulier un facteur important du maintien et de la promotion de la santé de l'organisme. En plus de son implication précédemment évoquée vis-à-vis de la lutte contre l'invasion des pathogènes et la stimulation du système immunitaire (par la production d'acides gras de court chaîne notamment d'après la littérature), il aide à la digestion et à l'extraction d'énergie pour les entérocytes. Le microbiote intestinal participe donc de façon générale à l'homéostasie de l'organisme (Cheng et al., 2017; Fjalstad et al., 2018; Guard et al., 2017; Jia et al., 2011; Jugan et al., 2017; Langdon et al., 2016; Stanisavljević et al., 2019; Vilson et al., 2018).

Cependant, l'impact du microbiote intestinal sur l'hôte est réciproque : le microbiote intestinal est ainsi façonné par des facteurs extrinsèques (régime alimentaire, environnement)

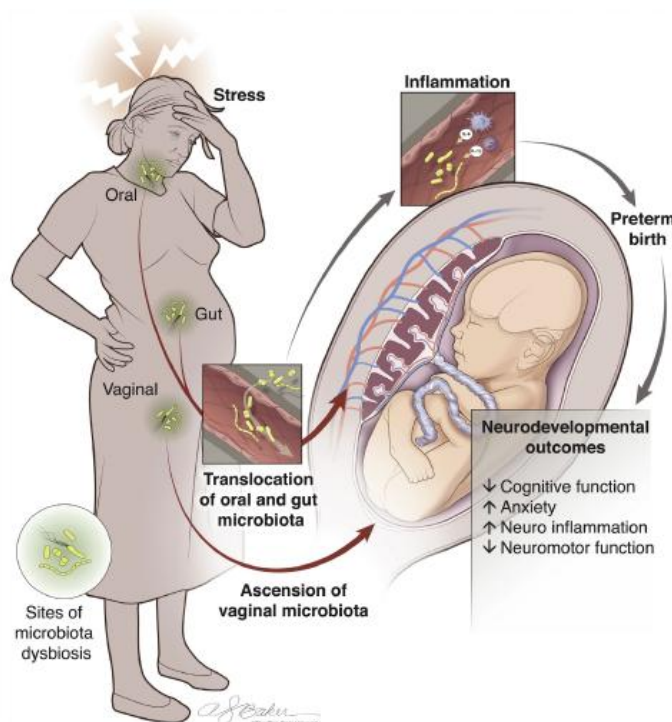
et intrinsèques (tels que la génétique de l'hôte, le système immunitaire et le stade physiologique) (Koren et al., 2012).

## 1.2. *Le microbiote pendant la gestation*

Pendant la gestation, des changements immunologiques surviennent au niveau des muqueuses intestinales maternelles et provoquent l'apparition d'une réponse inflammatoire de faible intensité. Cette réponse, pouvant être à l'origine d'une dysbiose voire de l'exacerbation de pathologies d'origine bactérienne chez d'autres individus (notamment l'individu obèse), a cependant été décrite comme bénéfique pendant la gestation chez la femme en bonne santé (Jost et al., 2014a; Koren et al., 2012).

Le microbiote maternel serait impliqué dans la définition et le développement du microbiote intestinal du nouveau-né avant même la naissance. En effet, si l'intestin du fœtus a longtemps été supposé stérile (on supposait que la colonisation n'avait lieu qu'à partir de la naissance), l'identification d'une faible abondance de bactéries au sein des membranes fœtales, du fluide amniotique, du placenta et des premières selles du nouveau-né a récemment apporté un nouveau regard en médecine humaine sur la précocité du développement du microbiote (Aagaard et al., 2014; Langdon et al., 2016; Nyangahu et al., 2018), bien que l'existence d'un microbiote placentaire reste controversée dans la littérature (Theis et al., 2019).

Wang et al. (2019) estiment que la flore commensale placentaire pourrait s'implanter à partir des voies uro-génitale, gastro-intestinale et orale : l'écosystème qui en résulte possède un rôle important dans l'issue de la gestation. En effet, des germes bactériens placentaires et amniotiques ont déjà été associés à des avortements, des chorioamnionites, une rupture prématurée des membranes, une naissance prématurée ou à de la mortinatalité. D'après Chen et Gur (2019), la présence d'un stress maternel pendant la gestation pourrait entraîner une translocation bactérienne vers l'environnement intra-utérin et y entraîner une réponse inflammatoire, voire un défaut de neuro-développement du fœtus (voir la figure 10). Si cette hypothèse devait être démontrée, l'utilisation d'agents probiotiques, prébiotiques et anti-inflammatoires pourrait être préférable à l'antibiothérapie dans le cadre de la prévention des complications obstétriques précédemment évoquées (Chen and Gur, 2019; Pelzer et al., 2017).



**Figure 10 :** Effet du stress gestationnel maternel sur la translocation du microbiote, l'inflammation de l'organisme et le neuro-développement fœtal (d'après la proposition selon laquelle la présence d'un stress prénatal pourrait altérer l'équilibre des communautés bactériennes maternelles intestinales, orales ou vaginales)(Chen and Gur, 2019).

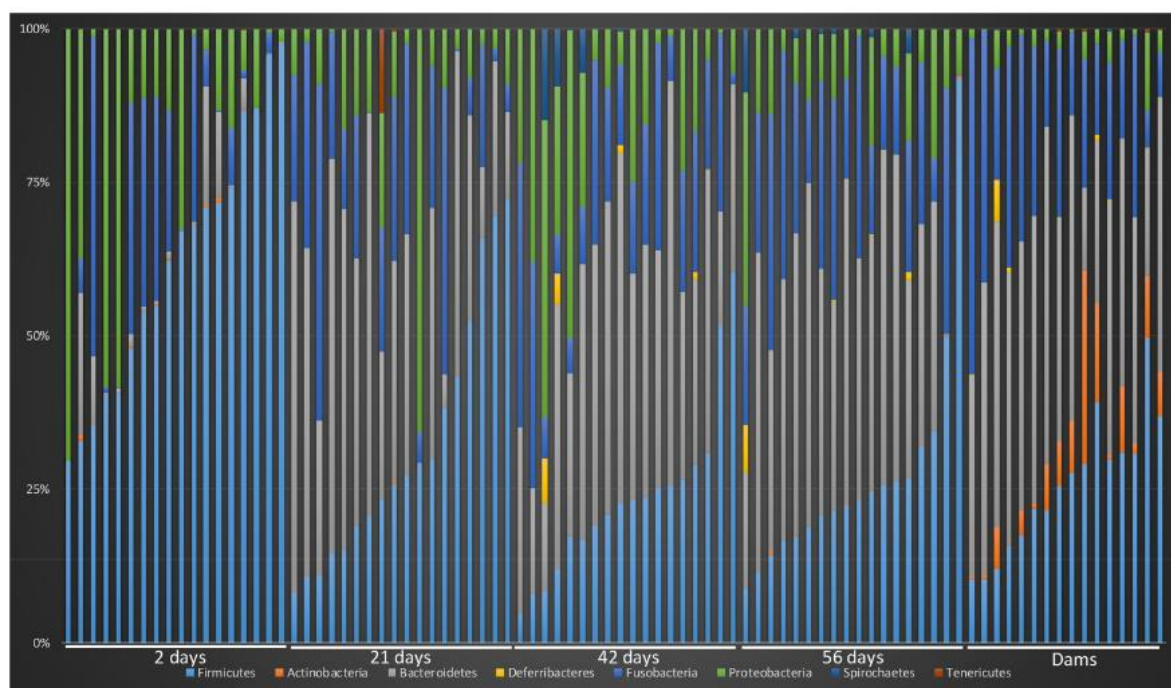
Le régime alimentaire de la mère péri-partum, du nouveau-né (l'allaitement notamment), le type de naissance vécue (naturelle, césarienne, prématurée, à terme) et l'administration d'antibiotiques péri-partum font partis des facteurs impliqués dans la détermination du microbiote du nouveau-né après la naissance (Langdon et al., 2016).

### 1.3. Le microbiote intestinal chez le jeune

Chez le nouveau-né, le développement approprié du microbiote intestinal est essentiel pour permettre l'instauration d'une résistance aux pathogènes et diminuer ainsi le risque de mortalité néonatale. C'est aussi vrai pour le chiot et le chaton proche du sevrage, particulièrement sensibles à la giardiose, à la parvovirose ou au typhus dont les résultats cliniques dépendent en partie de l'environnement intestinal (Guard et al., 2017).

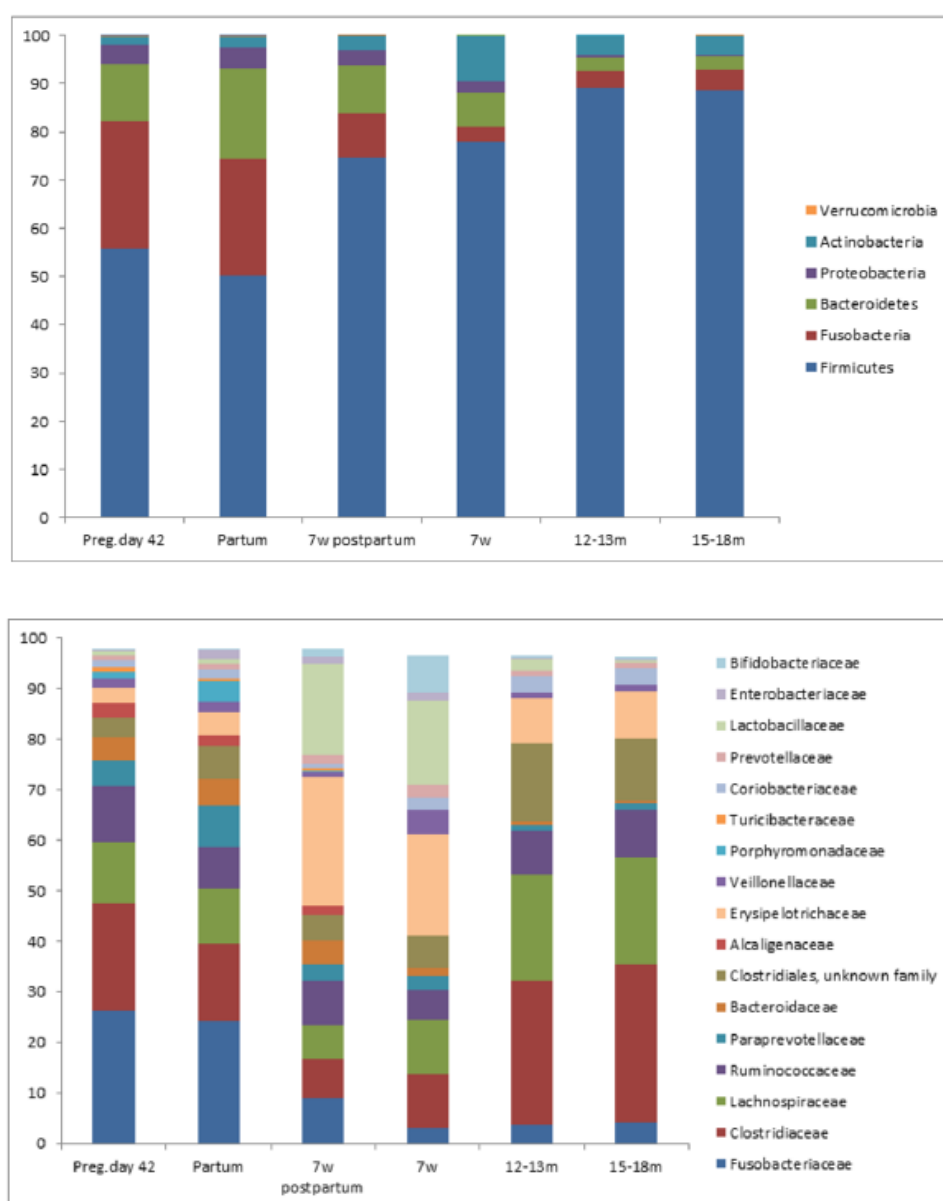
#### a) Chez le chiot

L'extraction et l'analyse par pyroséquençage de l'ADN bactérien contenu dans les selles de 30 chiots à 2, 21, 42 et 56 jours d'âge a permis de décrire et de caractériser leur(s) microbiote(s) fécal (Guard et al., 2017). Les résultats montrent que le microbiome fécal des chiots est toujours significativement différent de celui de la mère avant 8 semaines d'âge (cela n'a pas été encore étudié au-delà) (voir le graphique 45).



**Graphique 45 :** Variabilité interindividuelle du profil bactérien fécal de 30 chiots âgés de 2, 21, 42 et 56 jours et de leurs 16 mères dans les 24h suivant la mise-bas (établie sur la base du pourcentage de séquences appartenant à un même phylum\* bactérien). Chaque barre représente la distribution de l'appartenance des bactéries à chaque phylum\* chez le chiot ou la mère. \*Le phylum est un embranchement phylogénétique en taxonomie (Guard et al., 2017).

Vilson et al. (2018) se sont intéressés à l'évolution du microbiote chez le chien des premiers jours de vie jusqu'à l'âge adulte ainsi qu'à une potentielle corrélation avec celui de la mère pendant la gestation et la lactation. L'effet de parenté, de la composition du microbiote maternel et des conditions environnementales sur le développement du microbiote intestinal de 168 Bergers allemand de 7 semaines jusqu'à 18 mois d'âge ont ainsi été étudiés. Les échantillons ont été analysés par pyroséquençage au 42ème jour de gestation puis à 4 et 7 semaines post-partum chez la chienne (30 individus), ainsi qu'à 4 semaines, 7 semaines, 12-13 mois et 15-18 mois chez le chiot (184 individus dont 168 jusqu'au bout de l'étude) (voir les graphiques 46 et 47).



**Graphiques 46 et 47 :** Abondance relative des embranchements (phylum, graphique 46, en haut) et des familles (graphique 47, en bas) bactériennes isolés des selles de 30 chiennes au 42ème jour de gestation, à la mise-bas et à la 7ème semaine post-partum ; et des selles de leurs 184 chiots à 7 semaines, 12-13 mois et 15-18 mois d'âge. Seules les familles d'abondance relative supérieure à 1% ont été incluses (Vilson et al., 2018).

Contrairement à Guard et al. (2017), leurs résultats montrent que les embranchements majoritairement présents dans les selles des chiots âgés de 7 semaines et des mères pendant la

gestation et la lactation sont identiques (Firmicutes, Bacteroidetes, Fusobactéries et Actinobactéries). Chez le chiot, les proportions bactériennes varient de 7 semaines jusqu'à 15-18 mois d'âge mais la diversité semble similaire de 7 semaines à 1 an d'âge (Wilson et al., 2018).

#### ***b) Chez le chaton***

Jia et al. (2011) se sont intéressés au microbiote fécal du chaton. Le but était de déterminer le profil microbien majoritaire chez le chaton, notamment l'évolution des bactéries qui le constituent au cours du temps. Les résultats mettaient en évidence une évolution significativement différente du type et du nombre total de bactéries entre 4 semaines (9 chatons) et 9 mois (12 chatons) selon les individus. Les données obtenues par électrophorèse ont suggéré que chaque chaton possède un microbiote intestinal complexe, celui des chatons âgés de 4 semaines étant plus diversifié que celui des chatons sevrés de 4 et 6 mois d'âge.

#### *1.4. Les interactions entre l'antibiotique, l'hôte et le microbiote*

Si le bénéfice thérapeutique des antibiotiques est largement reconnu en cas de pathologie bactérienne chez la mère ou le nouveau-né (quel que soit l'âge ou l'espèce), leurs conséquences délétères sur le microbiote et leur implication dans la circulation de pathogènes antibiorésistants sont aussi prises en compte, et ce depuis plusieurs années (Jones, 1987).

##### *1.4.1. Pendant la gestation*

Bien qu'elle soit parfois nécessaire, l'administration d'antibiotiques pendant la gestation et la lactation peut perturber les bactéries commensales et ainsi entraîner des répercussions au long terme. Nyangahu et al. (2018) se sont intéressés à l'impact de la vancomycine administrée par voie orale chez la souris (pendant 5 jours avant la mise-bas, pendant 14 jours post-partum ou de 5 jours pré-partum jusqu'à 14 jours post-partum) sur l'immunité du nouveau-né. La vancomycine a été choisie pour sa faible biodisponibilité par voie orale : elle n'a pas été détectée dans le sérum des mères pendant l'étude et permettait donc d'évaluer avant tout l'impact de l'altération du microbiote maternel sur celui du nouveau-né. Les résultats ont permis de constater une perturbation du microbiote intestinal (voire vaginal) maternel et du contenu stomacal du nouveau-né (ce dernier étant utilisé pour évaluer l'impact de la perturbation du microbiote maternel sur le lait). L'exposition à la vancomycine a aussi entraîné des effets persistants sur le microbiote et le système immunitaire adaptatif du nouveau-né (réduction du développement de l'immunité cellulaire), quelle que soit la période d'antibiothérapie considérée chez la mère (Nyangahu et al., 2018). Zou et al. (2018) ont observé qu'une exposition prénatale à la céfazoline entraînait une absence de colonisation par *Lactobacillus*, un retard de colonisation par *Bifidobacterium*, une réduction de l'abondance de *Bacteroides* et une augmentation de celle d'*Escherichi-Shigella*, de *Clostridium* (voire des Beta-protéobactéries en cas d'exposition de forte intensité) dans la flore intestinale des prématurés. Or ces modifications ont été associées à la présence d'une entérocolite nécrosante chez le nouveau-né (Zou et al., 2018). L'exposition de la mère aux antibiotiques pendant la gestation pourrait donc être un facteur déterminant important de la santé du nouveau-né au long terme.

L'antibiothérapie (mais aussi le diabète, la lactation ou un stress) peut aussi être à l'origine de la rupture de l'équilibre homéostatique du microbiome vaginal. Cette rupture d'équilibre se traduit par une déplétion le plus souvent asymptomatique des lactobacilles en faveur de bactéries potentiellement pathogènes anaérobies (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Dialister Bacteroides* ...) ou aérobies



(*E.coli*, *S.aureus*, Streptococcus du groupe B) respectivement chez 5 à 70% et 2 à 25% des femmes. Or la réponse inflammatoire, induite par la perturbation du microbiome vaginal, est à l'origine de la stimulation du travail et de l'accouchement prématuré (contractions utérines, remodelage du col utérin et activation membranaire). C'est pourquoi la dysbiose vaginale a été associée à une diminution du taux de conception (lors de fécondation assistée notamment), à des pertes gestationnelles précoces, à un travail et à des naissances prématurés, à une endométrite, une chorioamnionite ou une infection du fluide amniotique (Amabebe and Anumba, 2018). Les infections vaginales seraient plus fréquentes pendant la gestation qu'en dehors de cette période et l'évaluation de la flore vaginale pendant la grossesse pourrait aider à réduire les complications obstétriques qu'elles risquent d'induire (Han et al., 2019), notamment du fait de la problématique du recours aux antibiotiques. L'intérêt de la mise en place d'une thérapie associant un antibiotique et un agent anti-inflammatoire a cependant été évoquée par (Amabebe and Anumba, 2018), bien que quasiment la moitié des femmes soient asymptomatiques et ne reçoivent donc pas de traitement préventif (Contro, 2018).

#### 1.4.2. Chez le nouveau-né et chez le jeune

L'administration d'antibiotiques au cours du développement pourrait avoir des effets néfastes sur la régulation du système immunitaire.

L'exposition du jeune enfant aux antibiotiques a par exemple été corrélée à l'augmentation du risque (multifactoriel) d'obésité, de diabète, de maladies inflammatoires de l'intestin, de la maladie cœliaque, d'allergies et d'asthme chez l'Homme (Cheng et al., 2017; Fjalstad et al., 2018; Stanisavljević et al., 2019).

Enfin, la mise en place d'une antibiothérapie orale précoce (pré-partum et post-partum) chez des rats atteints d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale entraîne par exemple une réduction de la diversité et une modification du microbiote intestinal (Stanisavljević et al., 2019). En effet, le remplacement des Firmicutes et des Actinobactéries par des Proteobactéries et des Bacteroidetes, la diminution des proportions des classes *Clostridia* et *Bacilli*, l'augmentation des gamma-protéobactéries et la diminution notable de *Helicobacteraceae*, *Spirochaetaceae* et *Turicibacteriaceae* ont été observés. De plus, les rats ayant été traités avec les antibiotiques présentaient une encéphalomyélite auto-immune plus sévère que les rats non traités lors de l'expression de l'auto-immunité pathologique, et ce malgré la résolution de la dysbiose entre temps (pathologie plus tardive que l'induction de la dysbiose, soit 4 semaines plus tard). La réponse immunitaire des nœuds lymphatiques concernés et l'inflammation au sein du système nerveux central étaient en effet devenues plus marquées chez le groupe traité. L'altération du microbiote intestinal entraînerait donc une intensification de l'auto-immunité dirigée contre le système nerveux central chez ces rats. La présence d'une diversité microbienne plus importante chez les rats non traités précocement pourrait être à l'origine d'un effet protecteur contre les effets de l'encéphalomyélite auto-immune, à l'inverse des rats traités ayant perdu définitivement les groupes Firmicutes et Actinobactéries et dont l'abondance de *Turicibacteriaceae* était amoindrie. Néanmoins, l'exposition antibiotique a eu lieu simultanément pour plusieurs antibiotiques (sulfadimidine, néomycine, oxytétracycline et ampicilline) : c'est vraisemblablement peu représentatif de l'exposition des nouveau-né aux antibiotiques en pratique (qui sont exposés en pratique le plus souvent à - au plus - une bithérapie)(Stanisavljević et al., 2019).

Cheng et al. (2017) ont également étudié l'impact de la dysbiose intestinale néonatale induite par l'administration orale de vancomycine ou de ceftriaxone chez la souris lors des 21 premiers jours de vie. Ils ont mis en évidence plusieurs altérations chez la souris traitée. D'abord, le contenu bactérien fécal était plus faible lors de traitement à la ceftriaxone par

rapport à l'absence de traitement ou à l'utilisation de vancomycine. Ensuite, l'abondance des *Bacteroides*, des Protéobactéries et des Firmicutes a diminué chez les souris traitées avec de la vancomycine bien que les *Lactobacilles* et les *Pseudomonas* (du phylum Firmicutes) restent les espèces prédominantes. Chez le groupe traité avec de la ceftriaxone, une nouvelle souche de Protéobactéries est apparue, et l'abondance de *Bacteroides*, de Protéobactéries et de Firmicutes était plus faible que dans le groupe traité avec la vancomycine. Dans les deux cas de traitement, la diversité de la flore intestinale était toujours moins importante. Par ailleurs, l'analyse histopathologique des tissus intestinaux, des villosités de l'iléum et des cryptes du colon des groupes traités a mis en évidence des lésions significatives (nécrose, détachement, diminution de la profondeur des cryptes et du nombre de cellules Ki-67 positives dans tous les segments intestinaux). La différenciation de la rate était toujours significativement plus faible que celle du groupe contrôle. La différenciation du thymus était plus faible pour le groupe traité à la vancomycine par rapport au groupe contrôle, et pour le groupe traité à la ceftriaxone par rapport à la vancomycine. Enfin, le nombre relatif des cellules immunitaires étudiées (CD4, CD25, Foxp3 et lymphocytes T) était significativement plus faible pour le groupe traité à la ceftriaxone par rapport au groupe contrôle (mais ce n'était pas le cas pour la vancomycine).

Les résultats suggèrent donc que l'administration orale de ceftriaxone ou de vancomycine n'a pas eu d'impact sur la croissance des souris mais a diminué la diversité microbienne et altéré le développement du microbiote (et ce de façon plus importante pour la ceftriaxone que pour la vancomycine). L'épithélium intestinal néonatal a souffert de lésions histologiques sévères (villosités et cryptes anormales au sein de l'iléum et du colon, diminution de l'abondance de cellules positive au Ki67 et au Muc2, perturbation des jonctions serrées épithéliales). L'intensité de ces lésions était en particulier plus marquée pour la ceftriaxone. Cette étude apporte donc une précision importante : le type et l'intensité de l'altération du microbiote est antibiotique-dépendant (les effets de la ceftriaxone ayant différé en partie de ceux de la vancomycine). Le risque devrait donc être analysé pour chaque antibiotique prescrit (et non pas de façon générale) (Cheng et al., 2017).

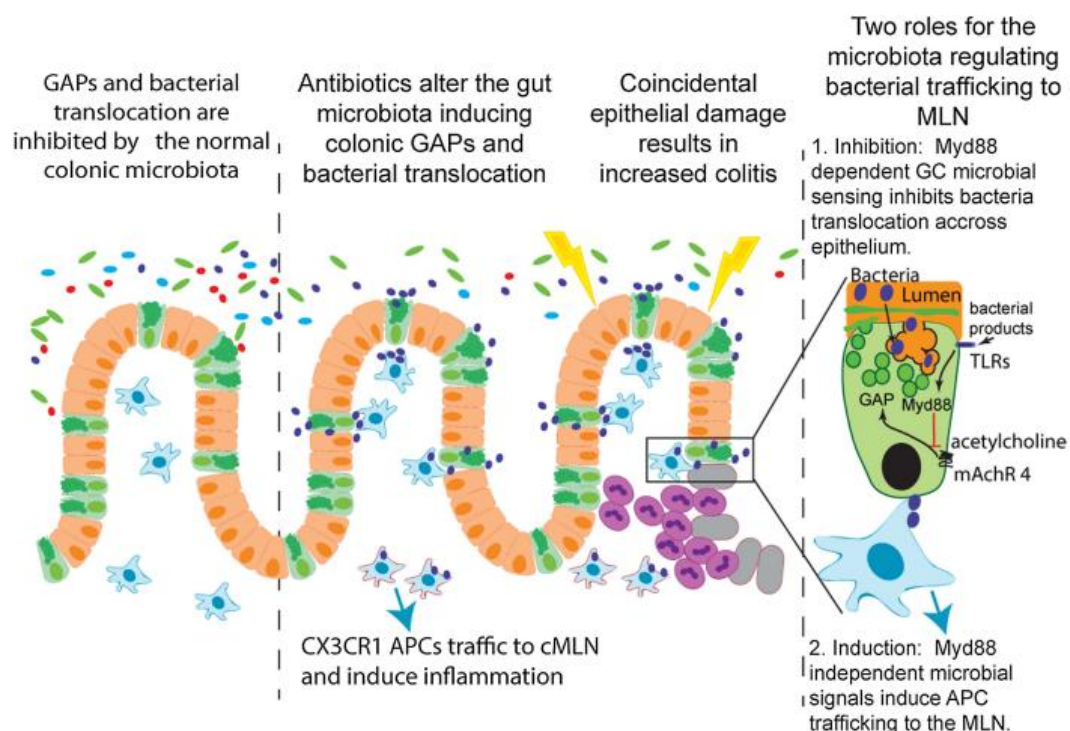
Aucune différence de constitution des communautés microbiennes gastro-intestinales n'a été mise en évidence lors d'antibiothérapie chez le chiot dans l'étude de (Guard et al., 2017) mais le nombre très limité de chiots traités et issus de la même portée a pu rendre cette comparaison peu significative dans leur étude.

En médecine humaine, Langdon et al. (2016) ont réalisé une synthèse des recherches actuelles sur les conséquences au court et au long terme de l'usage inapproprié des antibiotiques, des premiers jours de vie jusqu'à l'âge adulte. La dysbiose - qui résulte de la modification de l'écologie du microbiome par les antibiotiques - peut entraîner un défaut de fonctionnement des fonctions vitales dans lesquelles le microbiome est impliqué. L'abondance et le nombre relatif de certaines communautés bactérienne du microbiote a en effet été associée à la présence ou la survenue de certaines pathologies métaboliques, immunologiques, de troubles du développement et d'une modification de la sensibilité aux pathologies infectieuses (Langdon et al., 2016; Stanisavljević et al., 2019). Chez le nouveau-né prématuré, l'utilisation agressive d'antibiotiques de large spectre aggrave l'augmentation de la prévalence des Protéobactéries au sein du microbiote intestinal, (déjà induite par la naissance précoce), au détriment des populations commensales protectrices comme *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et/ou *Bacteroides* (Fjalstad et al., 2018; Gibson et al., 2015; Langdon et al., 2016). Ces dernières conféraient à l'organisme hôte une résistance à la colonisation par des bactéries antibiorésistantes ou pathogènes comme les Enterobactériaceae et *Clostridium difficile*. *Bifidobacterium* peut de plus réduire l'expression des gènes de la réponse inflammatoire et

stimuler ceux qui participent à l'intégrité de la barrière intestinale (Fjalstad et al., 2018). Dans ce contexte, l'antibiothérapie impliquait le plus souvent une bétalactamine et un aminoglycoside (l'ampicilline et la gentamicine en général) dont la posologie restait avant tout limitée par le risque toxique. Or une antibiothérapie de plus de 5 jours chez le prématuré a été associée à une augmentation du risque de sepsis tardif, d'entéocolite nécrosante et du taux de mortalité. Plus généralement, et comme décrit précédemment et par la plupart des auteurs, l'antibiothérapie entraîne une diminution de la diversité du microbiote intestinal chez le nouveau-né et la sélection de germes antibiorésistants (Bokulich et al., 2016; Denning and Prince, 2018; Fjalstad et al., 2018; Gibson et al., 2015; Langdon et al., 2016). Par ailleurs, les effets des antibiotiques sur la succession, la diversité et la résistance microbienne peuvent persister bien après la fin de la période néonatale, et impacter l'organisme en croissance. Le risque de développer un diabète de type 2 augmenterait avec l'administration répétée de pénicillines, de macrolides, de céphalosporines ou de quinolones. L'exposition aux antibiotiques pendant l'enfance augmenterait le risque de surpoids pendant la préadolescence, particulièrement chez les garçons (Bokulich et al., 2016; Gibson et al., 2015; Langdon et al., 2016).

La libération de sucres et d'acides biliaires induite par la diminution des activités métaboliques des bactéries commensales a été évoquée comme cause potentielle de l'augmentation de la sensibilité de l'organisme à *Salmonella typhimurium* ou *Clostridium difficile* (formation d'une niche écologique exploitée par certains pathogènes) (Fjalstad et al., 2018; Langdon et al., 2016).

L'altération iatrogène de la flore intestinale entraînerait de plus une translocation des bactéries commensales à travers l'épithélium du colon (et ce même en l'absence de lésions épithéliales ou jonctionnelles) (voir la figure 11). Elle serait à l'origine de l'instauration d'un état pro-inflammatoire dans l'organisme (Knoop et al., 2016). Cette translocation bactérienne pourrait être un lien de cause à effet entre l'utilisation des antibiotiques et l'augmentation de l'incidence des pathologies inflammatoires (Knoop et al., 2016; Langdon et al., 2016).



**Figure 11 :** Modèle schématique de l'induction iatrogène (antibiothérapie) de la translocation bactérienne digestive et de l'inflammation qui en résulte.

A gauche : La translocation bactérienne et le passage d'antigènes via les cellules caliciformes du colon sont inhibés par la présence du microbiote intestinal normal et des cellules caliciformes intactes (capables de détecter les bactéries).

Au milieu : Le microbiote, altéré par l'antibiothérapie, n'assure plus l'inhibition de la translocation bactérienne à travers l'épithélium et du passage d'antigènes par les cellules caliciformes. Un faible niveau d'inflammation (état pro-inflammatoire) est instauré en conséquence, en réponse à l'immunité locale. Des lésions épithéliales concomitantes entraînent une augmentation du niveau de l'inflammation et une aggravation de la colite.

A droite : Le microbiote sain présente une double implication (inhibition et induction).

- Inhibition : les signaux microbiens sont reconnus par la cellule caliciforme par l'intermédiaire du gène Myd88. La cellule inhibe en réponse le passage des antigènes par les cellules du colon et la translocation bactérienne.

- Induction : les signaux bactériens induisent aussi la migration des cellules présentatrices d'antigènes aux nœuds lymphatiques mésentériques, indépendamment de Myd88 (Knoop et al., 2016).

L'arrêt d'une antibiothérapie (délai de rétablissement du microbiote normal, persistance d'un microbiote altéré) ou l'exposition à de faibles doses (dose subthérapeutique, contamination de l'alimentation ou de l'eau) seraient les situations les plus à risque de translocation bactérienne. Cette observation signifie par ailleurs que l'antibiothérapie contribue à l'établissement d'un sepsis tardif chez le nouveau-né (translocation bactérienne au cours de la période suivant l'exposition néonatale aux antibiotiques)(Knoop et al., 2016).

La translocation bactérienne survient en général pendant une période limitée chez l'hôte normal (jusqu'à ce que la dysbiose du microbiote soit corrigée) mais elle pourrait être à l'origine d'un cercle vicieux chez l'hôte plus sensible : l'inflammation initiée pourrait maintenir l'altération du microbiote, perpétuant ainsi le cycle de translocation, d'inflammation et de dysbiose microbienne (Knoop et al., 2016). Là-encore, certains auteurs supposent que l'entérocolite nécrosante du nouveau-né pourrait être concernée par ce contexte de translocation (Denning and Prince, 2018).

Néanmoins dans certains cas, l'utilisation des antibiotiques peut permettre d'aider au rétablissement d'un microbiote adéquat, voire d'éviter sa détérioration. Langdon et al. (2016) ont cité l'exemple de la prise en charge des patients souffrant de malnutrition sévère aiguë (la réorientation du métabolisme vers l'adiposité étant l'effet recherché de l'antibiothérapie). Ponziani et al. (2017) ont mis en avant l'avantage de la rifaximine par rapport aux autres antibiotiques : cette dernière est en effet peu absorbée par voie orale, réduit la virulence et la translocation bactérienne, possède des propriétés anti-inflammatoires et modulerait de façon positive la composition du microbiote intestinal (augmentation de l'abondance des *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* par exemple). Certains antibiotiques pourraient donc moduler la relation symbiotique entre l'hôte et le microbiote. Cette hypothèse permettrait d'envisager une antibiothérapie plus spécifique, moins néfaste à l'organisme et profitant à l'homéostasie bactérienne (« eubiose »).

Les effets d'un antibiotique sur une communauté microbienne in vivo dépendent probablement de la composition de la communauté en elle-même (voir le tableau 37) : ils ne sont pas prédictibles sur la base de la sensibilité observée pour chacun de ses membres isolés in vitro. La prévision des effets d'un antibiotique est également rendue difficile par la variabilité de sa concentration dans l'organisme au site ciblé et du stade de croissance microbien, l'existence d'une interdépendance microbienne, l'induction de phages et l'existence de bactéries sensibles mais protégées par des enzymes extracellulaires résistantes produites par d'autres microorganismes (Knoop et al., 2016; Langdon et al., 2016).

Critères	Effet(s) des antibiotiques	Conséquence(s) pathologique(s) décrites dans la littérature	
Antibiorésistance	↗ organismes antibiorésistants ↗ gènes d'antibiorésistance ↗ transfert de ces gènes	Tuberculose multi-résistante Infection par <i>E.coli</i> résistante au Carbapenem	
Production de vitamines	↘ production de vitamines par le microbiote	Déficit en vitamine K possible avec l'utilisation d'antibiotiques de large spectre comme certaines bêtalactamines. Risque de thrombopénie et de saignements	
Digestion	Modification des proportions de fonctions métaboliques pertinentes du microbiome	Altération de l'efficacité d'extraction des nutriments de l'alimentation (peut contribuer à l'obésité)	
Diversité	↘ diversité microbienne	Réduction de la stabilité de l'écosystème et de la résistance aux pathogènes. Augmentation de la sensibilité aux infections. Risque de diarrhées.	
Résilience	↘ disponibilité des agents microbiens pour occuper les nouvelles niches écologiques	Récupération d'un état écologiquement stable hautement individu-dépendant. Un nouvel écosystème est instauré à chaque antibiothérapie.	
Régulation immunitaire	↗ activité immunitaire inappropriée	Asthme, allergies et diabète auto-immun ont déjà été liés à l'utilisation d'antibiotiques	
Composition bactérienne	Antibiotique	Effet sur le microbiote	Mécanisme d'antibiorésistance
	Amoxicilline	↘ Entérobactéries	Modification de la cible Bêtalactamase
	Ampicilline	↗ prévalence <i>Enterobacter</i> spp.	
	Céfotaxime	↘ Anaérobies et Entérobactéries	Modification de la cible
	Ciprofloxacine	↘ Entérobactéries ↘ Producteurs d'acides gras à courte chaîne	Modification de la cible Efflux de l'antibiotique
	Clarithromycine	↘ Actinobactéries	Modification de la cible Inactivation de l'antibiotique
	Métronidazole	Récupération partielle de l'état du microbiote avant l'antibiothérapie	Modification de la cible Efflux de l'antibiotique
	Clindamycine	↘ Entérocoques ↘ Streptocoques et Anaérobies (initialement seulement) ↘ diversité des <i>Bacteroides</i> spp ↘ Producteurs d'acides gras à courte chaîne	Modification de la cible
	Erythromycine	↘ Streptocoques, Entérobactéries ↗ Staphylocoques Altération des anaérobies	Efflux de l'antibiotique
	Gentamicine	↗ prévalence <i>Enterobacter</i> spp	Diminution de l'absorption Modification de l'antibiotique
Streptomycine	↗ Ruminococcaceae ↗ Bacteroidaceae		

**Tableau 36 :** Quelques exemples de l'impact de l'antibiothérapie sur le microbiote chez l'Homme (Langdon et al., 2016).

### 1.5. Microbiote et antibiorésistance

Le contrôle que les antibiotiques procurent sur les pathologies microbiennes est de plus en plus limité par l'acquisition croissante d'une génétique d'antibiorésistance chez les pathogènes ciblés mais aussi au sein de la flore commensale. Cette génétique existait déjà en

l'absence des thérapies antimicrobiennes, mais la pression de sélection importante qui a résulté de l'utilisation courante des antibiotiques a grandement participé à son accroissement. En parallèle le nombre de découvertes de nouveaux antibiotiques ralentit. Certains auteurs estiment ainsi que l'ère des antibiotiques touche à sa fin : ils ont projeté une augmentation de la mortalité mondiale due à l'antibiorésistance à 10 millions d'individus par an d'ici 2050 (Fjalstad et al., 2018; Jones, 1987; Langdon et al., 2016). On parle même aujourd'hui de « résistome » pour caractériser le réservoir de gènes d'antibiorésistance au sein de la population bactérienne (Gibson et al., 2015).

La destruction collatérale des bactéries anaérobies obligatoires du microbiote par l'antibiothérapie réduit en effet la résistance à la colonisation de ce dernier par des bactéries antibiorésistantes. L'augmentation du nombre de bactéries commensales antibiorésistantes suite au traitement favorise également le transfert horizontal réciproque des gènes d'antibiorésistance entre les bactéries commensales et pathogènes (Fjalstad et al., 2018; Zou et al., 2018).

Pendant la gestation et la période néonatale, l'antibiothérapie instaure donc une situation potentiellement dangereuse du fait du risque de l'acquisition et de la transmission précoce de l'antibiorésistance au microbiote ou aux pathogènes présents (enrichissement du résistome). Or le résistome intestinal du patient pédiatrique en bonne santé s'établit très tôt et persiste au cours de l'enfance (Gibson et al., 2015). Zou et al. (2018) ont par ailleurs observé que le microbiote intestinal précoce des prématurés incluait les bactéries antibiorésistantes présentes au sein de l'unité de soins intensifs de néonatalogie au cours de la même période. Le microbiote intestinal du prématuré est en effet bien souvent similaire aux communautés bactériennes ayant colonisé les surfaces et le matériel hospitalier (*Staphylococcus epidermis*, *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli* par exemple) (Gibson et al., 2015).

Chez le chat et le chien, le risque zoonotique pour les propriétaires doit aussi être pris en compte, particulièrement dans un contexte où le manque de connaissances spécifiques vis-à-vis de l'antibiothérapie au cours des périodes d'intérêt (gestation et période néonatale) majore le risque d'émergence de l'antibiorésistance (posologies inadéquates subthérapeutiques ou échec thérapeutique). De plus, la détection de germes multi-résistants augmente rapidement chez les animaux de compagnie en Europe. Elle fait aussi partie des préoccupations récentes importantes dans le cadre de l'antibiothérapie vétérinaire.

Corrò et al. (2018) se sont intéressés aux infections à *Staphylococcus pseudointermedius* MRSP chez la chienne reproductrice et ses nouveau-nés au sein de deux élevages italiens. *S.pseudointermedius* fait partie de la flore cutanée commensale du chien mais peut aussi être une pathogène opportuniste. Elle est fréquemment isolée du tractus génital des chiens sains ou atteints de problèmes reproducteurs (notamment dans le vagin de la chienne avant et après la mise-bas). Elle a été associée à de la mortalité néonatale (dermatite nécrosante, pododermatite, pneumonie interstitielle suppurative aiguë, toxémie et septicémie). L'augmentation récente de *S.pseudointermedius* MRSP représente donc un danger important en termes d'options thérapeutiques. Des échantillons post-partum chez les mères (vaginaux au 3ème jour ; de lait au 3ème, 9ème et 35ème jour post-partum) et leurs portées (orales et cutanées au 3ème, 9ème et 35ème jour post-partum) ont pour cela été récoltés et analysés entre 2014 à 2016. Les portées successivement issues d'une même mère ont été prises en compte dans l'étude.

Dans le premier élevage, les analyses ont révélé que de multiples souches différentes circulaient (isolées sur 2 des 5 mères testées) alors que dans le second élevage, les souches étaient très apparentées (sur 4 des 11 mères testées). L'hypothèse évoquée pour expliquer la différence de répartition des différentes souches de *S.pseudointermedius* est fondée sur la

pression de sélection (plus faible dans le second élevage) et la date de leur introduction (plus récente dans le second élevage, les nouveau-nés présentant encore des souches sensibles à la méthicilline) (Corrò et al., 2018). Dans les deux élevages, la plupart des souches isolées présentaient des profils de multi-résistance aux antibiotiques : dans le premier élevage par exemple, la plupart des MRSP isolées et génotypées étaient résistantes à 7 antibiotiques (betalactamines non incluses), dont l'amikacine et la rifampine. Les MRSP avaient été retrouvées uniquement dans les portées issues de mères porteuses de MRSP. Corrò et al. (2018) concluent donc avec cette étude que plusieurs lignées clonales de MRSP peuvent circuler en même temps dans des élevages et que la transmission verticale de la mère aux nouveau-nés semble fréquente. La colonisation des mères et de leurs portées par des germes résistants ne semble pas avoir affecté leur état de santé malgré tout, mais confirme la préoccupation thérapeutique actuelle concernant les antimicrobiens.

#### 1.6. *Vers une thérapeutique adaptée au microbiote ?*

Le développement d'alternatives antimicrobiennes et de techniques de restauration du microbiote altéré ont été évoquées dans la littérature. De nouvelles stratégies commencent aussi à être étudiées dans la littérature en médecine humaine.

Langdon et al. (2016) ont évoqué l'utilisation d'antibiotiques de spectre étroit n'impactant pas les bactéries commensales ou le recours à des thérapies visant plutôt à limiter la virulence des pathogènes (inhibition du comportement d'adaptation de la virulence bactérienne à l'environnement - dit *quorum sensing* -, inhibition de la production de toxines, utilisation de composés anti-biofilms etc). L'apport d'espèces bactériennes supplémentaires ou le remplacement de certaines bactéries du microbiote intestinal pourrait aussi aider à augmenter la résilience de l'organisme aux infections entériques. Dans ce contexte, le principe et l'intérêt de l'utilisation de probiotiques, de la transplantation d'un nouveau microbiote fécal et de prédateurs viraux (phages) ont aussi été présentés (Langdon et al., 2016). L'utilisation d'antibiotiques de large spectre pourrait ainsi être remplacée à l'avenir par une approche plus spécifique associée à l'utilisation de méthodes visant à restaurer ou protéger le microbiome.

Les individus hébergeant des microorganismes multi-résistants présenteraient une diversité microbienne réduite et une plus grande abondance d'*Escherichia* spp et d'*Enterococcus* spp que les individus sains. De plus, l'abondance relative de *Lactobacillus* spp serait plus importante dans le microbiote des individus qui n'ont pas acquis d'organismes multirésistants au cours de l'hospitalisation, par rapport à ceux qui ont été colonisés. *Lactobacillus* spp pourrait ainsi posséder un rôle protecteur vis-à-vis du microbiote de l'Homme (Araos et al., 2016).

La rationalisation de l'antibiothérapie reste également un pilier important de protection du microbiote et de prévention de la propagation de l'antibiorésistance. Ainsi, Fjalstad et al. (2018) recommandaient par exemple chez le nouveau-né d'améliorer les mesures préventives (hygiène des mains par exemple), d'arrêter au-delà de 36-48h toute antibiothérapie basée seulement sur une suspicion d'infection en l'absence d'hémoculture bactérienne positive, et de restreindre l'utilisation empirique des antibiotiques de large spectre.

#### 1.7. *Modulation du microbiote intestinal : cas particulier des probiotiques*

La promotion d'un milieu intestinal favorable au microbiote est intéressante en particulier chez le nouveau-né, notamment si le microbiote gastro-intestinal le plus avantageux (en terme de maturation du système immunitaire ou de résistance aux entéropathogènes par exemple) venait à être identifié (Guard et al., 2017; Vilson et al., 2018). En cela, l'emploi des probiotiques pourrait être intéressant. Ce sont des microorganismes vivant dont les effets



bénéfiques ont été rapportés pour la santé lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates. Les mécanismes expliquant ces effets bénéfiques incluent le déplacement des microorganismes pathogènes, la production de produits aux propriétés antimicrobiennes, l'amélioration du fonctionnement de la barrière épithéliale gastro-intestinale et de l'absorption des nutriments, ainsi que la modulation de la réponse immunitaire innée et entérique. Mais le moindre changement au sein du microbiote (y compris le type de souche bactérienne) peut compromettre le bénéfice apporté par ce dernier (Jugan et al., 2017).

Le lait est considéré comme une source naturelle significative de bactéries commensales et de probiotiques supérieure au type de naissance. La translocation entéro-mammaire du microbiote intestinal maternel dans le lait (par une voie endogène impliquant les cellules dendritiques et les macrophages) a en effet été évoquée dans la littérature. Ce mécanisme de transfert permettrait au lait d'orienter la colonisation bactérienne intestinale et de façonner ainsi le microbiote du nouveau-né dès les premiers jours de vie (Jost et al., 2014b; Martín et al., 2010, 2012; Perez et al., 2007).

En médecine vétérinaire, Martín et al. (2010) ont étudié les bactéries présentes dans le lait de 9 chiennes de race variable et en bonne santé dont la mise-bas s'est déroulée normalement. Aucun problème périnatal maternel ou néonatal n'a été relevé pour ces chiennes et elles n'ont pas été exposées à des antibiotiques ou à des probiotiques dans les 2 mois précédents la mise-bas. Le lait des chiennes étudiées contenait des lactobacilles qui peuvent avoir un effet protecteur chez le chiot. Les lactobacilles produisent en effet des substances inhibitrices (l'acide lactique ou des bactériocines par exemple) qui peuvent empêcher l'infection par des bactéries indésirables ou pathogènes. Néanmoins leur production et leur efficacité *in vivo* resterait incertaine. Comme en médecine humaine, le profil bactérien du lait semble individu-dépendant et restreint à un faible nombre de *Lactobacillus* spp. Au total, 28 souches de *Lactobacillus* ont été isolées et étudiées pour leur potentiel probiotique dans cette étude. La capacité de croissance dans des conditions similaires à celles rencontrée dans le tractus gastro-intestinal (pH acide et présence de bile) et dans des conditions similaires aux techniques de production et de commercialisation, la capacité d'adhésion à la mucine gastro-intestinale et l'absence d'acquisition de propriétés d'antibiorésistance ont par exemple été recherchées. Certaines des souches identifiées (*L.reuteri*, *L.fermentum*, *L.animalis* par exemple) sont déjà considérées par certains auteurs comme des probiotiques d'intérêt chez le chien adulte (Biagi et al., 2007; Martín et al., 2010). *L.reuteri* et *L.fermentum* ont en particulier montré une activité antimicrobienne, un taux de survie important malgré l'exposition à plusieurs conditions physiques et enzymatiques. Ces souches ne dégradent pas la mucine et présentaient des CMI pour plusieurs antibiotiques incluses dans les recommandations (Martín et al., 2010). Néanmoins, le nombre d'individus étudiés dans ce contexte est souvent restreint : la réalisation d'études supplémentaires spécifiques au chien et au chat (contre l'emploi de probiotiques dérivés de médecine humaine) à plus grande échelle est donc nécessaire.

Certains des probiotiques commercialisés en médecine vétérinaire contiendraient par exemple moins de 2% des concentrations en microorganismes revendiquées par le laboratoire, ainsi que des genres bactériens potentiellement pathogènes, non listés sur le produit comme *Staphylococcus* spp et *Pediococcus* spp. Le procédé de fabrication des probiotiques peut par ailleurs affecter la capacité des bactéries à exprimer un caractère désirable : 2 probiotiques a priori identiques (souche et concentrations similaires) pourraient ainsi impacter le microbiote de façon différente du fait de procédés de fabrications différents (Jugan et al., 2017).

L'impact de la supplémentation pré et post-natale par un probiotique (*Lactobacillus johnsonii* NCC533(La1)) a été investigué en médecine vétérinaire par (Vilson et al., 2018) (étude déjà



présentée précédemment, à double insu, randomisée et contrôlée contre placebo chez le Berger allemand). Les mères étaient traitées du dernier trimestre de gestation jusqu'à la 8ème semaine d'âge des chiots (2 groupes de 15 mères recevant la souche probiotique ou de la maltodextrine par voie orale), et les chiots recevaient le même probiotique de la 3ème à la 12ème semaine d'âge. Le profil des immunoglobulines sériques IgA, IgE et fécales IgA et IgG contre le virus de la maladie de carré avait aussi été analysé par méthode ELISA pour détecter un potentiel effet immuno-stimulateur de la souche probiotique administrée. Or les résultats n'ont permis de mettre en évidence un effet significatif de l'exposition probiotique pré et post-natale ni sur la diversité et la composition du microbiote ni sur les niveaux d'immunoglobulines sériques et fécales. Aucune différence de quantité de Lactobacilles présents dans le microbiote fécal des chiots n'a été détectée quel que soit le groupe. Ce résultat est en accord avec d'autres études de la littérature. Néanmoins le microbiote fécal peut ne pas être un marqueur représentatif de l'effet des probiotiques sur lui (portion distale du tractus digestif seulement) et le probiotique utilisé (souche et durée de supplémentation) pourrait ne pas avoir entraîné d'effet significatif. Dans l'étude de (Guard et al., 2017) par exemple, moins de 1% de toutes les séquences d'ADN présentes dans les selles du chiot (à n'importe quel âge) appartenait à *Lactobacillus* (mais le résultat n'a pas été validé par qPCR). L'évaluation de l'effet clinique d'un probiotique inclut généralement (selon le contexte ayant motivé son administration) l'amélioration du score fécal, la diminution de la durée et de la sévérité des signes cliniques, la diminution des microorganismes pathogènes et la diminution des concentrations systémiques en marqueurs inflammatoires. Le contexte clinique est particulièrement important car l'effet d'un probiotique ne peut pas être extrapolé à d'autres situations que celle dans laquelle il a été étudié : les études fiables doivent donc définir précisément la population et le probiotique considérés (Jugan et al., 2017). Par conséquent, Jugan et al. estiment qu'il est impossible de tirer des conclusions de l'efficacité des probiotiques sur la base de la littérature actuelle en médecine vétérinaire. La compréhension de l'écologie intestinale spécifique (au chien, au chiot, au chat et au chaton) reste par ailleurs un pré-requis essentiel au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et à la rationalisation de l'antibiothérapie (Jugan et al., 2017).

En médecine humaine, *Lactobacillus* spp pourrait posséder un rôle protecteur vis-à-vis du microbiote de l'Homme (Araos et al., 2016) (étude déjà présentée précédemment). Les probiotiques participent également à la prévention de l'entérocite nécrosante et de la mortalité chez le nouveau-né prématuré (selon une méta-analyse des données de la littérature réalisée par (Baucells et al., 2016), soit 3521 nouveau-nés au total après sélection). La combinaison de *Lactobacillus acidophilus* et de *Bifidobacterium bifidum* semble apporter en particulier de grands bénéfices par rapport aux autres combinaisons probiotiques en termes de réduction de la mortalité néonatale (toute cause confondue, dont la septicémie d'apparition tardive). Néanmoins des études cliniques contrôlées supplémentaires sont nécessaires pour confirmer et standardiser ces données, car le type, la dose et la durée d'utilisation de ces probiotiques sont rarement identiques selon les études : ces différences ont pu réduire la fiabilité de leurs résultats (Baucells et al., 2016; Denning and Prince, 2018). Selon Baucells et al. (2016), des probiotiques devraient être donnés en routine à tous les nouveau-nés présentant un risque d'entérocite nécrosante élevé. Néanmoins, l'administration de bactéries vivantes reste encore controversée, du fait du risque infectieux potentiel associé à cette pratique chez les individus particulièrement vulnérables comme les prématurés (Denning and Prince, 2018).

## CONCLUSION

Le chiot, le chaton et leurs mères pendant la gestation présentent des caractéristiques physiologiques différentes de l'adulte. Elles sont à l'origine d'une pharmacocinétique particulière pour un antibiotique donné chez l'individu et impliquent donc certaines adaptations posologiques spécifiques par rapport à l'adulte. Ces adaptations sont essentielles pour prévenir le risque de toxicité ou d'exposition subthérapeutique chez le jeune ou le fœtus pendant la gestation. Elles restent malgré tout aujourd'hui encore peu étudiées en médecine vétérinaire chez le chien et le chat.

Quel que soit l'antibiotique choisi, la sensibilité bactérienne devrait être investiguée le plus fréquemment possible afin d'anticiper l'émergence et la propagation de germes résistants à multi-résistants. Cette pratique participe également à l'anticipation et à la prévention du risque zoonotique relatif à la transmission à l'éleveur, au propriétaire ou au vétérinaire de ces germes et/ou de leurs gènes antibiorésistants.

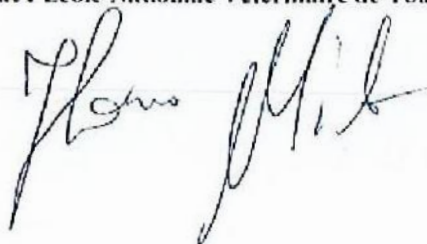
L'antibiothérapie peut également être impliquée dans l'apparition de complications ou de pathologies secondaires parfois sévères, à court et long terme. Ces dernières sont la plupart du temps secondaires à l'altération de l'équilibre de l'écosystème du microbiote. Les recherches actuellement menées en médecine humaine permettent d'envisager le recours à des outils thérapeutiques complémentaires ou alternatifs à l'antibiothérapie à l'avenir.

**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

**En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire**

Je soussignée, Hanna MILA, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de Lucille CARAYRE intitulée « Bonnes pratiques d'antibiothérapie chez le chiot, le chaton et leurs mères » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 21/10/2019  
Docteur Hanna MILA  
Maître de Conférences  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :  
Le Président du jury :  
Professeur Roger LEANDRI



Vu :  
Le Directeur par intérim de l'Ecole  
Nationale Vétérinaire de Toulouse  
Frédéric BOUSQUET

*par délégation,*

**Caroline LACROUX**  
Directrice de l'enseignement  
et de la vie étudiante

Vu et autorisation de l'impression :  
Présidente de l'Université Paul Sabatier  
Madame Régine ANDRE-OBRECHT

La Présidente de l'Université Paul Sabatier,  
*par délégation,*  
Le Vice-Président de la CRVU  
**Richard GUILLET**

Mr Lucille CARAYRE  
a été admis(e) sur concours en : 2014  
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 18/07/2018  
a validé son année d'approfondissement le : 24/09/2019  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

## BIBLIOGRAPHIE

- Aagaard, K., Ma, J., Antony, K.M., Ganu, R., Petrosino, J., Versalovic, J., 2014. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci. Transl. Med.* 6, 237ra65. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>
- Allegaert, K., van Mieghem, T., Verbesselt, R., de Hoon, J., Rayyan, M., Devlieger, R., Deprest, J., Anderson, B.J., 2009. Cefazolin pharmacokinetics in maternal plasma and amniotic fluid during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 200, 170.e1-170.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.08.067>
- Alvarez, A.I., Pérez, M., Prieto, J.G., Molina, A.J., Real, R., Merino, G., 2008. Fluoroquinolone efflux mediated by ABC transporters. *J. Pharm. Sci.* 97, 3483–3493. <https://doi.org/10.1002/jps.21233>
- Amabebe, E., Anumba, D.O.C., 2018. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front. Med.* 5, 181. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00181>
- Andrade, S.E., Gurwitz, J.H., Davis, R.L., Chan, K.A., Finkelstein, J.A., Fortman, K., McPhillips, H., Raebel, M.A., Roblin, D., Smith, D.H., Yood, M.U., Morse, A.N., Platt, R., 2004. Prescription drug use in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 191, 398–407. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.04.025>
- Andrew, M.A., Easterling, T.R., Carr, D.B., Shen, D., Buchanan, M.L., Rutherford, T., Bennett, R., Vicini, P., Hebert, M.F., 2007. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women: modeling and simulations of dosage strategies. *Clin. Pharmacol. Ther.* 81, 547–556. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100126>
- Araos, R., Tai, A.K., Snyder, G.M., Blaser, M.J., D'Agata, E.M.C., 2016. Predominance of Lactobacillus spp. Among Patients Who Do Not Acquire Multidrug-Resistant Organisms. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 63, 937–943. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw426>
- Batchelor, H.K., Fotaki, N., Klein, S., 2014. Paediatric oral biopharmaceutics: key considerations and current challenges. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 73, 102–126. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.10.006>
- Baucells, B.J., Mercadal Hally, M., Álvarez Sánchez, A.T., Figueras Aloy, J., 2016. [Probiotic associations in the prevention of necrotising enterocolitis and the reduction of late-onset sepsis and neonatal mortality in preterm infants under 1,500g: A systematic review]. *An. Pediatr. Barc. Spain* 2003 85, 247–255. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.07.038>
- Bauer, H.C., Bauer, H., Lametschwandtner, A., Amberger, A., Ruiz, P., Steiner, M., 1993. Neovascularization and the appearance of morphological characteristics of the blood-brain barrier in the embryonic mouse central nervous system. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 75, 269–278. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(93\)90031-5](https://doi.org/10.1016/0165-3806(93)90031-5)
- Belkaid, Y., Harrison, O.J., 2017. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity* 46, 562–576. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008>
- Benvenuti, M.A., An, T.J., Mignemi, M.E., Martus, J.E., Thomsen, I.P., Schoenecker, J.G., 2019. Effects of Antibiotic Timing on Culture Results and Clinical Outcomes in Pediatric Musculoskeletal Infection. *J. Pediatr. Orthop.* 39, 158–162. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000884>
- Biagi, G., Cipollini, I., Pompei, A., Zaghini, G., Matteuzzi, D., 2007. Effect of a Lactobacillus animalis strain on composition and metabolism of the intestinal microflora in adult dogs. *Vet. Microbiol.* 124, 160–165. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.03.013>
- Björkstén, B., Sepp, E., Julge, K., Voor, T., Mikelsaar, M., 2001. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108, 516–520. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.118130>
- Bokulich, N.A., Chung, J., Battaglia, T., Henderson, N., Jay, M., Li, H., D Lieber, A., Wu, F., Perez-Perez, G.I., Chen, Y., Schweizer, W., Zheng, X., Contreras, M., Dominguez-Bello, M.G., Blaser, M.J., 2016. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci. Transl. Med.* 8, 343ra82. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>
- Bonfanti, P., Comelli, F., Assi, L., Casati, L., Colciago, A., Villa, S., Santagostino, A., Costa, B., Colombo, A., 2014. Responsiveness of hepatic and cerebral cytochrome P450 in rat offspring prenatally

- and lactationally exposed to a reconstituted PCB mixture. *Environ. Toxicol.* 29, 856–866.  
<https://doi.org/10.1002/tox.21812>
- Bongrand, Y., Blais, M.-C., Alexander, K., 2012. Atypical pneumonia associated with a *Mycoplasma* isolate in a kitten. *Can. Vet. J. Rev. Veterinaire Can.* 53, 1109–1113.
- Bookstaver, P.B., Bland, C.M., Griffin, B., Stover, K.R., Eiland, L.S., McLaughlin, M., 2015. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy* 35, 1052–1062.  
<https://doi.org/10.1002/phar.1649>
- Braye, K., Ferguson, J., Davis, D., Catling, C., Monk, A., Foureur, M., 2018. Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for early-onset group B Streptococcal infection: An integrative review. *Women Birth J. Aust. Coll. Midwives* 31, 244–253.  
<https://doi.org/10.1016/j.wombi.2017.10.012>
- Braye, K., Foureur, M., de Waal, K., Jones, M., Putt, E., Ferguson, J., 2019. Group B streptococcal screening, intrapartum antibiotic prophylaxis, and neonatal early-onset infection rates in an Australian local health district: 2006-2016. *PloS One* 14, e0214295.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214295>
- Bücheler, J., 1999. Fading kitten syndrome and neonatal isoerythrolysis. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 29, 853–870, v.
- Buckland, E.L., O'Neill, D., Summers, J., Mateus, A., Church, D., Redmond, L., Brodbelt, D., 2016. Characterisation of antimicrobial usage in cats and dogs attending UK primary care companion animal veterinary practices. *Vet. Rec.* 179, 489.  
<https://doi.org/10.1136/vr.103830>
- Bueters, R.R.G., Jeronimus-Klaasen, A., Brüggemann, R.J.M., van den Heuvel, L.P., Schreuder, M.F., 2017. Early postnatal gentamicin and ceftazidime treatment in normal and food restricted neonatal wistar rats: Implications for kidney development. *Birth Defects Res.* 109, 1228–1235. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1071>
- Buhmann, G., Paul, F., Herbst, W., Melzer, F., Wolf, G., Hartmann, K., Fischer, A., 2019. Canine Brucellosis: Insights Into the Epidemiologic Situation in Europe. *Front. Vet. Sci.* 6, 151.  
<https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00151>
- Bulgin, M.S., Ward, A.C., Sriranganathan, N., Saras, P., 1984. Abortion in the dog due to *Campylobacter* species. *Am. J. Vet. Res.* 45, 555–556.
- Byron, J.K., 2019. Urinary Tract Infection. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 49, 211–221.  
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.11.005>
- Caldow, G.L., Graham, M.M., 1998. Abortion in foxhounds and a ewe flock associated with *Salmonella montevideo* infection. *Vet. Rec.* 142, 138–139. <https://doi.org/10.1136/vr.142.6.138>
- Canisso, I., D'el Rey Dantas, F.T., Li, Z., Ellerbrock, R., Curcio, B., 2019a. Doxycycline diffuses to fetoplacental unit and does not cause apparent complications to the resulting foal.
- Canisso, I., Ellerbrock, R., Podico, G., Roady, P., Lima, F., 2019b. Enrofloxacin crosses the equine placenta in early pregnancy without inducing gross lesions in the fetus.
- Cave, T.A., Thompson, H., Reid, S.W.J., Hodgson, D.R., Addie, D.D., 2002. Kitten mortality in the United Kingdom: a retrospective analysis of 274 histopathological examinations (1986 to 2000). *Vet. Rec.* 151, 497–501. <https://doi.org/10.1136/vr.151.17.497>
- Chapman, E., Reveiz, L., Illanes, E., Bonfill Cosp, X., 2014. Antibiotic regimens for management of intra-amniotic infection. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD010976.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010976.pub2>
- Chastant-Maillard, S., Freyburger, L., Marcheteau, E., Thoumire, S., Ravier, J.F., Reynaud, K., 2012. Timing of the intestinal barrier closure in puppies. *Reprod. Domest. Anim. Zuchtthg.* 47 Suppl 6, 190–193. <https://doi.org/10.1111/rda.12008>
- Chastant-Maillard, S., Guillemot, C., Feugier, A., Mariani, C., Grellet, A., Mila, H., 2017. Reproductive performance and pre-weaning mortality: Preliminary analysis of 27,221 purebred female dogs and 204,537 puppies in France. *Reprod. Domest. Anim. Zuchtthg.* 52 Suppl 2, 158–162.  
<https://doi.org/10.1111/rda.12845>
- Chaudhary, K., Haddadin, S., Nistala, R., Papageorgio, C., 2010. Intraperitoneal drug therapy: an advantage. *Curr. Clin. Pharmacol.* 5, 82–88.

- Chen, H.J., Gur, T.L., 2019. Intrauterine Microbiota: Missing, or the Missing Link? *Trends Neurosci.* 42, 402–413. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.03.008>
- Chen, P.-W., Tseng, S.-Y., Huang, M.-S., 2016. Antibiotic Susceptibility of Commensal Bacteria from Human Milk. *Curr. Microbiol.* 72, 113–119. <https://doi.org/10.1007/s00284-015-0925-4>
- Cheng, R.Y., Li, M., Li, S.S., He, M., Yu, X.H., Shi, L., He, F., 2017. Vancomycin and ceftriaxone can damage intestinal microbiota and affect the development of the intestinal tract and immune system to different degrees in neonatal mice. *Pathog. Dis.* 75. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftx104>
- Chiesa, O.A., Idowu, O.R., Heller, D., Smith, M., Nochetto, C., Chamberlain, P.L., Gehring, R., von Bredow, J., 2013. A Holstein cow-calf model for the transfer of ciprofloxacin through milk after a long-term intravenous infusion. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 36, 425–433. <https://doi.org/10.1111/jvp.12014>
- Choi, D.W., Park, J.H., Lee, S.Y., An, S.H., 2018. Effect of hypothermia treatment on gentamicin pharmacokinetics in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.* 43, 484–492. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12711>
- Chong, A., 2017. A case of feline ectopic abdominal fetuses secondary to trauma. *Can. Vet. J. Rev. Veterinaire Can.* 58, 400–402.
- Cies, J.J., Habib, T., Bains, V., Young, M., Menkiti, O.R., 2018. Population Pharmacokinetics of Gentamicin in Neonates with Hypoxemic-Ischemic Encephalopathy Receiving Controlled Hypothermia. *Pharmacotherapy* 38, 1120–1129. <https://doi.org/10.1002/phar.2186>
- Clay, K.A., Hartley, M.G., Russell, P., Norville, I.H., 2018. Use of axenic media to determine antibiotic efficacy against *coxiella burnetii*. *Int. J. Antimicrob. Agents* 51, 806–808. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.08.006>
- Cluver, C., Novikova, N., Eriksson, D.O., Bengtsson, K., Lingman, G.K., 2017. Interventions for treating genital *Chlamydia trachomatis* infection in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 9, CD010485. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010485.pub2>
- Company-Albir, M.J., García-Robles, A., Torres-Martinez, E., Marqués-Miñana, M.R., Vento-Torres, M., Poveda, J.L., 2019. Intraperitoneal vancomycin in neonates during peritoneal dialysis: A case report. *J. Clin. Pharm. Ther.* <https://doi.org/10.1111/jcpt.12842>
- Contri, A., Gloria, A., Carluccio, A., Pantaleo, S., Robbe, D., 2015. Effectiveness of a modified administration protocol for the medical treatment of canine pyometra. *Vet. Res. Commun.* 39, 1–5. <https://doi.org/10.1007/s11259-014-9619-9>
- Contro, E., 2018. Genital infection in early pregnancy: to treat or not to treat, that is the question. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 125, 1611. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15417>
- Corrò, M., Skarin, J., Börjesson, S., Rota, A., 2018. Occurrence and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in successive parturitions of bitches and their puppies in two kennels in Italy. *BMC Vet. Res.* 14, 308. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1612-z>
- Coutinho da Silva, M.A., Canisso, I.F., MacPherson, M.L., Johnson, A.E.M., Divers, T.J., 2013. Serum amyloid A concentration in healthy periparturient mares and mares with ascending placentitis. *Equine Vet. J.* 45, 619–624. <https://doi.org/10.1111/evj.12034>
- Cowan, R.H., Jukkola, A.F., Arant, B.S., 1980. Pathophysiologic evidence of gentamicin nephrotoxicity in neonatal puppies. *Pediatr. Res.* 14, 1204–1211.
- Credille, B.C., Giguère, S., Berghaus, L.J., Burton, A.J., Sturgill, T.L., Grover, G.S., Donecker, J.M., Brown, S.A., 2012. Plasma and pulmonary disposition of ceftiofur and its metabolites after intramuscular administration of ceftiofur crystalline free acid in weanling foals. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 35, 259–264. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2011.01311.x>
- Darmstadt, G.L., Batra, M., Zaidi, A.K.M., 2009. Parenteral antibiotics for the treatment of serious neonatal bacterial infections in developing country settings. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 28, S37–42. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31819588c3>
- Davies, R., Rozanski, E., Tseng, F., Jennings, S., Paul, A., 2016. Traumatic uterine rupture in three felids. *J. Vet. Emerg. Crit. Care San Antonio Tex* 2001 26, 782–786. <https://doi.org/10.1111/vec.12505>

- de Sá Del Fiol, F., Barberato-Filho, S., de Cássia Bergamaschi, C., Lopes, L.C., Gauthier, T.P., 2016. Antibiotics and Breastfeeding. *Chemotherapy* 61, 134–143. <https://doi.org/10.1159/000442408>
- Delcourt, C., Yombi, J.C., Vo, B., Yildiz, H., 2019. Salmonella enteritidis during pregnancy, a rare cause of septic abortion: case report and review of the literature. *J. Obstet. Gynaecol. J. Inst. Obstet. Gynaecol.* 39, 554–555. <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1529153>
- Denning, N.-L., Prince, J.M., 2018. Neonatal intestinal dysbiosis in necrotizing enterocolitis. *Mol. Med. Camb. Mass* 24, 4. <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0002-0>
- Dhaliwal, G.S., Murray, R.D., Woldehiwet, Z., 2001. Some aspects of immunology of the bovine uterus related to treatments for endometritis. *Anim. Reprod. Sci.* 67, 135–152.
- Donati, M., Piva, S., Di Francesco, A., Mazzeo, C., Pietra, M., Cevenini, R., Baldelli, R., 2005. Feline ocular chlamydiosis: clinical and microbiological effects of topical and systemic therapy. *New Microbiol.* 28, 369–372.
- Duijvestijn, M., Mughini-Gras, L., Schuurman, N., Schijf, W., Wagenaar, J.A., Egberink, H., 2016. Enteropathogen infections in canine puppies: (Co-)occurrence, clinical relevance and risk factors. *Vet. Microbiol.* 195, 115–122. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.09.006>
- Einarson, A., Shuhaiber, S., Koren, G., 2001. Effects of antibacterials on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing. *Paediatr. Drugs* 3, 803–816. <https://doi.org/10.2165/00128072-200103110-00003>
- Ek, C.J., Dziegielewska, K.M., Habgood, M.D., Saunders, N.R., 2012. Barriers in the developing brain and Neurotoxicology. *Neurotoxicology* 33, 586–604. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.12.009>
- Ek, C.J., Dziegielewska, K.M., Stolp, H., Saunders, N.R., 2006. Functional effectiveness of the blood-brain barrier to small water-soluble molecules in developing and adult opossum (*Monodelphis domestica*). *J. Comp. Neurol.* 496, 13–26. <https://doi.org/10.1002/cne.20885>
- El-Nawawy, A.A., Omar, O.M., Khalil, M., 2018. Intraosseous Versus Intravenous Access in Pediatric Septic Shock Patients Admitted to Alexandria University Pediatric Intensive Care Unit. *J. Trop. Pediatr.* 64, 132–140. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmx061>
- Feghali, M.N., Mattison, D.R., 2011. Clinical therapeutics in pregnancy. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011, 783528. <https://doi.org/10.1155/2011/783528>
- Fernández-Varón, E., Cárceles-García, C., Serrano-Rodríguez, J.M., Cárceles-Rodríguez, C.M., 2016. Pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), and PK-PD integration of ceftiofur after a single intravenous, subcutaneous and subcutaneous-LA administration in lactating goats. *BMC Vet. Res.* 12, 232. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0863-9>
- Fieni, F., Topie, E., Gogny, A., 2014. Medical treatment for pyometra in dogs. *Reprod. Domest. Anim. Zuchthyg.* 49 Suppl 2, 28–32. <https://doi.org/10.1111/rda.12302>
- Filler, G., Guerrero-Kanan, R., Alvarez-Elías, A.C., 2016. Assessment of glomerular filtration rate in the neonate: is creatinine the best tool? *Curr. Opin. Pediatr.* 28, 173–179. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000318>
- Fjalstad, J.W., Esaiassen, E., Juvet, L.K., van den Anker, J.N., Klingenberg, C., 2018. Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review. *J. Antimicrob. Chemother.* 73, 569–580. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx426>
- Fonnes, S., Holzkecht, B.J., Arpi, M., Rosenberg, J., 2017. Characterisation and Safety of Intraperitoneal Perioperative Administration of Antibacterial Agents: A Systematic Review. *Drug Res.* 67, 688–697. <https://doi.org/10.1055/s-0043-109565>
- Fontaine, E., Levy, X., Grellet, A., Luc, A., Bernex, F., Boulouis, H.J., Fontbonne, A., 2009. Diagnosis of endometritis in the bitch: a new approach. *Reprod. Domest. Anim. Zuchthyg.* 44 Suppl 2, 196–199. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2009.01376.x>
- Fournier, A., Masson, M., Corbière, F., Mila, H., Mariani, C., Grellet, A., Chastant-Maillard, S., 2017. Epidemiological analysis of reproductive performances and kitten mortality rates in 5,303 purebred queens of 45 different breeds and 28,065 kittens in France. *Reprod. Domest. Anim. Zuchthyg.* 52 Suppl 2, 153–157. <https://doi.org/10.1111/rda.12844>

- Fryer, H.J., Welsh, G.I., 2019. Renal Consequences of Therapeutic Interventions in Premature Neonates. *Nephron* 1–8. <https://doi.org/10.1159/000497162>
- Fuchs, A., Bielicki, J., Mathur, S., Sharland, M., Van Den Anker, J.N., 2018. Reviewing the WHO guidelines for antibiotic use for sepsis in neonates and children. *Paediatr. Int. Child Health* 38, S3–S15. <https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1408738>
- Fujii, R., Meguro, H., Arimasu, O., Tamura, K., Hiruma, F., Hori, M., Toyonaga, Y., Sugita, M., Kuno, K., Iwai, N., 1986. [A comparative, well-controlled study of ceftizoxime suppository against ceftizoxime intravenous injection in infantile acute pneumonia]. *Jpn. J. Antibiot.* 39, 1279–1296.
- Fujishiro, M.A., Scorza, A.V., Gookin, J.L., Lappin, M.R., 2016. Evaluation of associations among *Coxiella burnetii* and reproductive abnormalities in cats. *J. Feline Med. Surg.* 18, 344–347. <https://doi.org/10.1177/1098612X15584693>
- Gerk, P.M., Vore, M., 2002. Regulation of expression of the multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) and its role in drug disposition. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 302, 407–415. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.035014>
- Ghosh, A., Borst, L., Stauffer, S.H., Suyemoto, M., Moisan, P., Zurek, L., Gookin, J.L., 2013. Mortality in kittens is associated with a shift in ileum mucosa-associated enterococci from *Enterococcus hirae* to biofilm-forming *Enterococcus faecalis* and adherent *Escherichia coli*. *J. Clin. Microbiol.* 51, 3567–3578. <https://doi.org/10.1128/JCM.00481-13>
- Gibson, M.K., Crofts, T.S., Dantas, G., 2015. Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. *Curr. Opin. Microbiol.* 27, 51–56. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2015.07.007>
- Gieling, F., Peters, S., Erichsen, C., Richards, R.G., Zeiter, S., Moriarty, T.F., 2019. Bacterial osteomyelitis in veterinary orthopaedics: Pathophysiology, clinical presentation and advances in treatment across multiple species. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 250, 44–54. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.06.003>
- Giguère, S., 2013. *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, Fifth Edition.
- Gizzi, A.B. da R., Oliveira, S.T., Leutenegger, C.M., Estrada, M., Kozemjak, D.A., Stedile, R., Marcondes, M., Biondo, A.W., 2014. Presence of infectious agents and co-infections in diarrheic dogs determined with a real-time polymerase chain reaction-based panel. *BMC Vet. Res.* 10, 23. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-23>
- Goasdoué, K., Miller, S.M., Colditz, P.B., Björkman, S.T., 2017. Review: The blood-brain barrier; protecting the developing fetal brain. *Placenta* 54, 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.12.005>
- Goericke-Pesch, S., Fux, V., Prenger-Berninghoff, E., Wehrend, A., 2018. Bacteriological findings in the canine uterus during Caesarean section performed due to dystocia and their correlation to puppy mortality at the time of parturition. *Reprod. Domest. Anim. Zucht.* 53, 889–894. <https://doi.org/10.1111/rda.13181>
- Goldsmith, D.I., Jodorkovsky, R.A., Sherwinter, J., Kleeman, S.R., Spitzer, A., 1986. Glomerular capillary permeability in developing canines. *Am. J. Physiol.* 251, F528–F531. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1986.251.3.F528>
- Goldstein, R., Lavy, E., Shem-Tov, M., Glickman, A., Bark, H., Ziv, G., 1995. Pharmacokinetics of ampicillin administered intravenously and intraosseously to kittens. *Res. Vet. Sci.* 59, 186–187.
- Golenz, M.R., Wilson, W.D., Carlson, G.P., Craychee, T.J., Mihalyi, J.E., Knox, L., 1994. Effect of route of administration and age on the pharmacokinetics of amikacin administered by the intravenous and intraosseous routes to 3 and 5-day-old foals. *Equine Vet. J.* 26, 367–373.
- Gollehon, N., Anderson-Berry, A., 2019. Neonatal sepsis - questions & answers [WWW Document]. Medscape. URL <https://emedicine.medscape.com/article/978352-questions-and-answers> (accessed 8.13.19).
- Gonzales, K., 2018. Periparturient Diseases in the Dam. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 48, 663–681. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.02.010>
- González-Vázquez, P., Larrañeta, E., McCrudden, M.T.C., Jarrahian, C., Rein-Weston, A., Quintanar-Solares, M., Zehrung, D., McCarthy, H., Courtenay, A.J., Donnelly, R.F., 2017. Transdermal



- delivery of gentamicin using dissolving microneedle arrays for potential treatment of neonatal sepsis. *J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc.* 265, 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.07.032>
- Goudah, A., Cho, H.-J., Shin, H.-C., Shim, J.-H., Regmi, N.L., Shimoda, M., Abd El-Aty, A.M., 2009. Pharmacokinetics and milk distribution characteristics of orbifloxacin following intravenous and intramuscular injection in lactating ewes. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 32, 338–344. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.01046.x>
- Graham, E.M., Taylor, D.J., 2012. Bacterial reproductive pathogens of cats and dogs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 42, 561–582, vii. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.01.013>
- Greene, C.E., 2011. *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 4th Edition. ed. Saunders/Elsevier.
- Grigsby, P.L., Novy, M.J., Sadowsky, D.W., Morgan, T.K., Long, M., Acosta, E., Duffy, L.B., Waites, K.B., 2012. Maternal azithromycin therapy for *Ureaplasma* intraamniotic infection delays preterm delivery and reduces fetal lung injury in a primate model. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 207, 475.e1–475.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.871>
- Gruffydd-Jones, T., Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Hartmann, K., Hosie, M.J., Lloret, A., Lutz, H., Marsilio, F., Pennisi, M.G., Radford, A.D., Thiry, E., Truyen, U., Horzinek, M.C., 2009. *Chlamydomydia felis* infection. ABCD guidelines on prevention and management. *J. Feline Med. Surg.* 11, 605–609. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.009>
- Grundy, S.A., 2006. Clinically Relevant Physiology of the Neonate. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., Pediatrics* 36, 443–459. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2005.12.002>
- Guard, B.C., Mila, H., Steiner, J.M., Mariani, C., Suchodolski, J.S., Chastant-Maillard, S., 2017. Characterization of the fecal microbiome during neonatal and early pediatric development in puppies. *PloS One* 12, e0175718. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175718>
- Guerrero, A.E., Stornelli, M.C., Jurado, S.B., Giacoboni, G., Sguazza, G.H., de la Sota, R.L., Stornelli, M.A., 2018. Vaginal isolation of beta-haemolytic *Streptococcus* from bitches with and without neonatal deaths in the litters. *Reprod. Domest. Anim. Zuchtthg.* 53, 609–616. <https://doi.org/10.1111/rda.13147>
- Gultekin-Elbir, E.E., Ford, C., Genç, M.R., 2019. The value of amniotic fluid analysis in patients with suspected clinical chorioamnionitis. *J. Perinat. Med.* 47, 493–499. <https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0306>
- Guo, M., Sun, Y., Zhang, Y., Bughio, S., Dai, X., Ren, W., Wang, L., 2014. *E. coli* infection modulates the pharmacokinetics of oral enrofloxacin by targeting P-glycoprotein in small intestine and CYP450 3A in liver and kidney of broilers. *PloS One* 9, e87781. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087781>
- Hagman, R., 2018. Pyometra in Small Animals. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 48, 639–661. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.03.001>
- Hagman, R., Lagerstedt, A.-S., Hedhammar, Å., Egenvall, A., 2011. A breed-matched case-control study of potential risk-factors for canine pyometra. *Theriogenology* 75, 1251–1257. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2010.11.038>
- Hale, E.K., Pomeranz, M.K., 2002. Dermatologic agents during pregnancy and lactation: an update and clinical review. *Int. J. Dermatol.* 41, 197–203. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01464.x>
- Hamill, J.K., Rahiri, J.-L., Liley, A., Hill, A.G., 2016. Intraperitoneal Local Anesthetic in Pediatric Surgery: A Systematic Review. *Eur. J. Pediatr. Surg. Off. J. Austrian Assoc. Pediatr. Surg. Al Z. Kinderchir.* 26, 469–475. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1582243>
- Han, C., Li, H., Han, L., Wang, C., Yan, Y., Qi, W., Fan, A., Wang, Y., Xue, F., 2019. Aerobic vaginitis in late pregnancy and outcomes of pregnancy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 38, 233–239. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3416-2>
- Hardefeldt, L.Y., Selinger, J., Stevenson, M.A., Gilkerson, J.R., Crabb, H., Billman-Jacobe, H., Thursky, K., Bailey, K.E., Awad, M., Browning, G.F., 2018. Population wide assessment of antimicrobial use in dogs and cats using a novel data source - A cohort study using pet insurance data. *Vet. Microbiol.* 225, 34–39. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.09.010>

- Hargis, A.M., Thomassen, R.W., 1980. Hepatic abscesses in beagle puppies. *Lab. Anim. Sci.* 30, 689–693.
- Harris, B.S., Hopkins, M.K., Villers, M.S., Weber, J.M., Pieper, C., Grotegut, C.A., Swamy, G.K., Hughes, B.L., Heine, R.P., 2019. Efficacy of Non-Beta-lactam Antibiotics for Prevention of Cesarean Delivery Surgical Site Infections. *AJP Rep.* 9, e167–e171. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1685503>
- Headley, S.A., Pretto-Giordano, L.G., Nóbrega, D.F., Altrão, C.S., Villas-Boas, L.A., Alfieri, A.A., Bracarense, A.P.F.R.L., 2017. Pyogenic Ventriculitis and Ventricular Empyema associated with *Staphylococcus pseudintermedius* in a Puppy. *J. Comp. Pathol.* 156, 152–157. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2016.11.272>
- Highland, M.A., Byrne, B.A., Debroy, C., Samitz, E.M., Peterson, T.S., Oslund, K.L., 2009. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*-induced pneumonia in three kittens and fecal prevalence in a clinically healthy cohort population. *J. Vet. Diagn. Investig. Off. Publ. Am. Assoc. Vet. Lab. Diagn. Inc* 21, 609–615. <https://doi.org/10.1177/104063870902100504>
- Hillier, A., Lloyd, D.H., Weese, J.S., Blondeau, J.M., Boothe, D., Breitschwerdt, E., Guardabassi, L., Papich, M.G., Rankin, S., Turnidge, J.D., Sykes, J.E., 2014. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). *Vet. Dermatol.* 25, 163–e43. <https://doi.org/10.1111/vde.12118>
- Hoskins, J.D., Turnwald, G.H., Kearney, M.T., Gossett, K.A., Fakier, N., 1991. Quantitative urinalysis in kittens from four to thirty weeks after birth. *Am. J. Vet. Res.* 52, 1295–1299.
- Huang, M.-S., Cheng, C.-C., Tseng, S.-Y., Lin, Y.-L., Lo, H.-M., Chen, P.-W., 2019. Most commensally bacterial strains in human milk of healthy mothers display multiple antibiotic resistance. *MicrobiologyOpen* 8, e00618. <https://doi.org/10.1002/mbo3.618>
- Hutchings, S.M., 2003. Juvenile cellulitis in a puppy. *Can. Vet. J. Rev. Veterinaire Can.* 44, 418–419.
- Imdad, A., Bautista, R.M.M., Senen, K.A.A., Uy, M.E.V., Mantaring, J.B., Bhutta, Z.A., 2013a. Umbilical cord antiseptics for preventing sepsis and death among newborns. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD008635. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008635.pub2>
- Imdad, A., Mullany, L.C., Baqui, A.H., El Arifeen, S., Tielsch, J.M., Khatry, S.K., Shah, R., Cousens, S., Black, R.E., Bhutta, Z.A., 2013b. The effect of umbilical cord cleansing with chlorhexidine on omphalitis and neonatal mortality in community settings in developing countries: a meta-analysis. *BMC Public Health* 13 Suppl 3, S15. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-S3-S15>
- Ioannides, L., Somogyi, A., Spicer, J., Heinzow, B., Tong, N., Franklin, C., McLean, A., 1981. Rectal administration of metronidazole provides therapeutic plasma levels in postoperative patients. *N. Engl. J. Med.* 305, 1569–1570. <https://doi.org/10.1056/NEJM198112243052607>
- Ishii, M., Toda, T., Ikarashi, N., Ochiai, W., Sugiyama, K., 2012. [Effects of intestinal flora on the expression of cytochrome P450 3A in the liver]. *Yakugaku Zasshi* 132, 301–310. <https://doi.org/10.1248/yakushi.132.301>
- Isoherranen, N., Thummel, K.E., 2013. Drug metabolism and transport during pregnancy: how does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.* 41, 256–262. <https://doi.org/10.1124/dmd.112.050245>
- Jaalama, M., Palomäki, O., Vuento, R., Jokinen, A., Uotila, J., 2018. Prevalence and Clinical Significance of *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* (Groups C or G *Streptococci*) Colonization in Pregnant Women: A Retrospective Cohort Study. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2018, 2321046. <https://doi.org/10.1155/2018/2321046>
- Jaimovich, D.G., Kumar, A., Francom, S., 1991. Evaluation of intraosseous vs intravenous antibiotic levels in a porcine model. *Am. J. Dis. Child.* 1960 145, 946–949.
- Jannin, V., Lemagnen, G., Gueroult, P., Larrouture, D., Tuleu, C., 2014. Rectal route in the 21st Century to treat children. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 73, 34–49. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.05.012>
- Jia, J., Frantz, N., Khoo, C., Gibson, G.R., Rastall, R.A., McCartney, A.L., 2011. Investigation of the faecal microbiota of kittens: monitoring bacterial succession and effect of diet. *FEMS Microbiol. Ecol.* 78, 395–404. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2011.01172.x>

- Johansson, P.A., Dziegielewska, K.M., Ek, C.J., Habgood, M.D., Liddel, S.A., Potter, A.M., Stolp, H.B., Saunders, N.R., 2006. Blood-CSF barrier function in the rat embryo. *Eur. J. Neurosci.* 24, 65–76. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04904.x>
- Johansson, P.A., Dziegielewska, K.M., Liddel, S.A., Saunders, N.R., 2008. The blood-CSF barrier explained: when development is not immaturity. *BioEssays News Rev. Mol. Cell. Dev. Biol.* 30, 237–248. <https://doi.org/10.1002/bies.20718>
- Johnson, C.A., 1991. Diagnosis and treatment of chronic vaginitis in the bitch. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 21, 523–531.
- Johri, A., Dhawan, A., Lakhan Singh, R., Parmar, D., 2006. Effect of prenatal exposure of deltamethrin on the ontogeny of xenobiotic metabolizing cytochrome P450s in the brain and liver of offsprings. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 214, 279–289. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2006.01.006>
- Jones, R.L., 1987. Special considerations for appropriate antimicrobial therapy in neonates. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 17, 577–602.
- Jost, T., Lacroix, C., Braegger, C., Chassard, C., 2014a. Stability of the maternal gut microbiota during late pregnancy and early lactation. *Curr. Microbiol.* 68, 419–427. <https://doi.org/10.1007/s00284-013-0491-6>
- Jost, T., Lacroix, C., Braegger, C.P., Rochat, F., Chassard, C., 2014b. Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. *Environ. Microbiol.* 16, 2891–2904. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12238>
- Jugan, M.C., Rudinsky, A.J., Parker, V.J., Gilor, C., 2017. Use of probiotics in small animal veterinary medicine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 250, 519–528. <https://doi.org/10.2460/javma.250.5.519>
- Kaplan, J.L., Gunther-Harrington, C.T., Sutton, J.S., Stern, J.A., 2018. Multiple midline defects identified in a litter of golden retrievers following gestational administration of prednisone and doxycycline: a case series. *BMC Vet. Res.* 14, 86. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1419-y>
- Kauffman, L.K., Petersen, C.A., 2019. Canine Brucellosis: Old Foe and Reemerging Scourge. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 49, 763–779. <https://doi.org/10.1016/j.cvs.2019.02.013>
- Kauss, T., Gaubert, A., Boyer, C., Ba, B.B., Manse, M., Massip, S., Léger, J.-M., Fawaz, F., Lembege, M., Boiron, J.-M., Lafarge, X., Lindegardh, N., White, N.J., Oliaro, P., Millet, P., Gaudin, K., 2013. Pharmaceutical development and optimization of azithromycin suppository for paediatric use. *Int. J. Pharm.* 441, 218–226. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.11.040>
- Kawalek, J.C., el Said, K.R., 1990. Maturation development of drug-metabolizing enzymes in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 51, 1742–1745.
- Kawashima, S., Hirose, Y., Yabu, K., Fujiwara, H., 1988. Rectal absorption of bacampicillin in rabbits. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 36, 1463–1468. <https://doi.org/10.1248/cpb.36.1463>
- Kitaya, K., Matsubayashi, H., Takaya, Y., Nishiyama, R., Yamaguchi, K., Takeuchi, T., Ishikawa, T., 2017. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am. J. Reprod. Immunol. N. Y.* N 1989 78. <https://doi.org/10.1111/aji.12719>
- Kitaya, K., Matsubayashi, H., Yamaguchi, K., Nishiyama, R., Takaya, Y., Ishikawa, T., Yasuo, T., Yamada, H., 2016. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. *Am. J. Reprod. Immunol. N. Y.* N 1989 75, 13–22. <https://doi.org/10.1111/aji.12438>
- Klebanoff, M.A., Brotman, R.M., 2018. Treatment of bacterial vaginosis to prevent preterm birth. *Lancet Lond. Engl.* 392, 2141–2142. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32115-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32115-9)
- Knoop, K.A., McDonald, K.G., Kulkarni, D.H., Newberry, R.D., 2016. Antibiotics promote inflammation through the translocation of native commensal colonic bacteria. *Gut* 65, 1100–1109. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-309059>
- Koren, G., 1997. Therapeutic drug monitoring principles in the neonate. *National Academy of Clinical Biochemistry. Clin. Chem.* 43, 222–227.
- Koren, O., Goodrich, J.K., Cullender, T.C., Spor, A., Laitinen, K., Bäckhed, H.K., Gonzalez, A., Werner, J.J., Angenent, L.T., Knight, R., Bäckhed, F., Isolauri, E., Salminen, S., Ley, R.E., 2012. Host

- Remodeling of the Gut Microbiome and Metabolic Changes during Pregnancy. *Cell* 150, 470–480. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008>
- Koziolek, M., Alcaro, S., Augustijns, P., Basit, A.W., Grimm, M., Hens, B., Hoad, C.L., Jedamzik, P., Madla, C.M., Maliepaard, M., Marciani, L., Maruca, A., Parrott, N., Pávek, P., Porter, C.J.H., Reppas, C., van Riet-Nales, D., Rubbens, J., Stelova, M., Trevaskis, N.L., Valentová, K., Vertzoni, M., Cepo, D.V., Corsetti, M., 2019. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions - A perspective from the UNGAP group. *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.* <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.04.003>
- Kudo, Y., Urabe, T., Fujiwara, A., Yamada, K., Kawasaki, T., 1989. Carrier-mediated transport system for cephalixin in human placental brush-border membrane vesicles. *Biochim. Biophys. Acta* 978, 313–318.
- Kunin, M., Dinour, D., Rosin, D., 2018. Intraperitoneal antibiotic administration for prevention of postoperative peritoneal catheter-related infections. *Clin. Exp. Nephrol.* 22, 448–452. <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1476-8>
- Kuzniewicz, M.W., Walsh, E.M., Li, S., Fischer, A., Escobar, G.J., 2016. Development and Implementation of an Early-Onset Sepsis Calculator to Guide Antibiotic Management in Late Preterm and Term Neonates. *Jt. Comm. J. Qual. Patient Saf.* 42, 232–239.
- Lacroix, I., Damase-Michel, C., Lapeyre-Mestre, M., Montastruc, J.L., 2000. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet Lond. Engl.* 356, 1735–1736. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03209-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03209-8)
- Lamm, C.G., Ferguson, A.C., Lehenbauer, T.W., Love, B.C., 2010. Streptococcal infection in dogs: a retrospective study of 393 cases. *Vet. Pathol.* 47, 387–395. <https://doi.org/10.1177/0300985809359601>
- Lamm, C.G., Njaa, B.L., 2012. Clinical approach to abortion, stillbirth, and neonatal death in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 42, 501–513, vi. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.01.015>
- Lane, I.F., Shaw, D.H., Burton, S.A., Donald, A.W., 2000. Quantitative urinalysis in healthy Beagle puppies from 9 to 27 weeks of age. *Am. J. Vet. Res.* 61, 577–581.
- Langdon, A., Crook, N., Dantas, G., 2016. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med.* 8, 39. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0294-z>
- Langston, C.E., Heuter, K.J., 2003. Leptospirosis. A re-emerging zoonotic disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 33, 791–807.
- Lappin, M.R., Blondeau, J., Boothe, D., Breitschwerdt, E.B., Guardabassi, L., Lloyd, D.H., Papich, M.G., Rankin, S.C., Sykes, J.E., Turnidge, J., Weese, J.S., 2017. Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *J. Vet. Intern. Med.* 31, 279–294. <https://doi.org/10.1111/jvim.14627>
- Laroute, V., Chetboul, V., Roche, L., Maurey, C., Costes, G., Pouchelon, J.-L., De La Farge, F., Boussof, M., Lefebvre, H.P., 2005. Quantitative evaluation of renal function in healthy Beagle puppies and mature dogs. *Res. Vet. Sci.* 79, 161–167. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2004.11.011>
- Lashnits, E., Grant, S., Thomas, B., Qurollo, B., Breitschwerdt, E.B., 2019. Evidence for vertical transmission of *Mycoplasma haemocanis*, but not *Ehrlichia ewingii*, in a dog. *J. Vet. Intern. Med.* <https://doi.org/10.1111/jvim.15517>
- Launay, E., Joram, N., Jacqueline, C., Miegerville, A.F., Caillon, J., Potel, G., Roze, J.C., Gras-Le Guen, C., 2009. Efficacy of ciprofloxacin in an experimental model of *Escherichia coli* chorioamnionitis in rabbits. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53, 1624–1627. <https://doi.org/10.1128/AAC.00186-08>
- Lavy, E., Goldstein, R., Shem-Tov, M., Glickman, A., Ziv, G., Bark, H., 1995. Disposition kinetics of ampicillin administered intravenously and intraosseously to canine puppies. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 18, 379–381.

- LeBlanc, M.M., Giguère, S., Lester, G.D., Brauer, K., Paccamonti, D.L., 2012. Relationship between infection, inflammation and premature parturition in mares with experimentally induced placentitis. *Equine Vet. J. Suppl.* 8–14. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00502.x>
- Lee, J.A., Cohn, L.A., 2017. Fluid Therapy for Pediatric Patients. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 47, 373–382. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.09.010>
- Leroux, S., Zhao, W., Biran, V., Jacqz-Aigrain, E., 2016. [Dosing regimens of antibiotics in neonates: Variations in clinical practice and what should be done?]. *Arch. Pediatr. Organe Off. Soc. Francaise Pediatr.* 23, 966–973. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2016.06.002>
- Light, I.J., Sutherland, J.M., Cochran, M.L., Sutorius, J., 1968. Ecologic relation between *Staphylococcus aureus* and *pseudomonas* in a nursery population. Another example of bacterial interference. *N. Engl. J. Med.* 278, 1243–1247. <https://doi.org/10.1056/NEJM196806062782301>
- Light, I.J., Sutherland, J.M., Schott, J.E., 1965. CONTROL OF A STAPHYLOCOCCAL OUTBREAK IN A NURSERY, USE OF BACTERIAL INTERFERENCE. *JAMA* 193, 699–704.
- Linde, C., 1983. Partial abortion associated with genital *Escherichia coli* infection in a bitch. *Vet. Rec.* 112, 454–455. <https://doi.org/10.1136/vr.112.19.454>
- Lopate, C., 2012. Management of Pregnant and Neonatal Dogs, Cats, and Exotic Pets, WILEY-BLACKWELL.
- Lu, H., Rosenbaum, S., 2014. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther. JPPT Off. J. PPAG* 19, 262–276. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-19.4.262>
- Luque-Sastre, L., Arroyo, C., Fox, E.M., McMahon, B.J., Bai, L., Li, F., Fanning, S., 2018. Antimicrobial Resistance in *Listeria* Species. *Microbiol. Spectr.* 6. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0031-2017>
- Macintire, D.K., 1999. Pediatric intensive care. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 29, 971–988, vii–viii.
- Macpherson, M.L., Giguère, S., Hatzel, J.N., Pozor, M., Benson, S., Diaw, M., Sanchez, L.C., Vickroy, T.W., Tell, L., Wetzlich, S., Sims, J., 2013. Disposition of desfurroylceftiofur acetamide in serum, placental tissue, fetal fluids, and fetal tissues after administration of ceftiofur crystalline free acid (CCFA) to pony mares with placentitis. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 36, 59–67. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2012.01392.x>
- Macpherson, M.L., Giguère, S., Pozor, M.A., Runcan, E., Vickroy, T.W., Benson, S.A., Troedsson, M.H.T., Hatzel, J.N., Larson, J., Vanden Berg, E., Kelleman, A.A., Sanchez, L.C., LeBlanc, M.M., 2017. Pharmacokinetics of ceftiofur sodium in equine pregnancy. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 40, 656–662. <https://doi.org/10.1111/jvp.12399>
- Maeda, M., Nakano, Y., Aoyama, T., Matsumoto, Y., Fujito, H., 2016. Study on rectal administration of azithromycin by suppository for pediatric use. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 54, 263–268. <https://doi.org/10.5414/CP202423>
- Malloy, M.H., Morriss, F.H., Denson, S.E., Weisbrodt, N.W., Lichtenberger, L.M., Adcock, E.W., 1979. Neonatal gastric motility in dogs: maturation and response to pentagastrin. *Am. J. Physiol.* 236, E562–566. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.236.5.E562>
- Marín, P., Escudero, E., Fernández-Varón, E., Cárceles, C.M., 2007. Pharmacokinetics and milk penetration of orbifloxacin after intravenous, subcutaneous, and intramuscular administration to lactating goats. *J. Dairy Sci.* 90, 4219–4225. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0071>
- Marks, S.L., Rankin, S.C., Byrne, B.A., Weese, J.S., 2011. Enteropathogenic bacteria in dogs and cats: diagnosis, epidemiology, treatment, and control. *J. Vet. Intern. Med.* 25, 1195–1208. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00821.x>
- Marques, C., Belas, A., Franco, A., Aboim, C., Gama, L.T., Pomba, C., 2018. Increase in antimicrobial resistance and emergence of major international high-risk clonal lineages in dogs and cats with urinary tract infection: 16 year retrospective study. *J. Antimicrob. Chemother.* 73, 377–384. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx401>
- Marques, C., Gama, L.T., Belas, A., Bergström, K., Beurlet, S., Briend-Marchal, A., Broens, E.M., Costa, M., Criel, D., Damborg, P., van Dijk, M.A.M., van Dongen, A.M., Dorsch, R., Espada, C.M.,

- Gerber, B., Kritsepi-Konstantinou, M., Loncaric, I., Mion, D., Misic, D., Movilla, R., Overesch, G., Perreten, V., Roura, X., Steenbergen, J., Timofte, D., Wolf, G., Zanoni, R.G., Schmitt, S., Guardabassi, L., Pomba, C., 2016. European multicenter study on antimicrobial resistance in bacteria isolated from companion animal urinary tract infections. *BMC Vet. Res.* 12, 213. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0840-3>
- Martens, S.M., 2016. Juvenile cellulitis in a 7-week-old golden retriever dog. *Can. Vet. J. Rev. Veterinaire Can.* 57, 202–203.
- Martín, R., Olivares, M., Pérez, M., Xaus, J., Torre, C., Fernández, L., Rodríguez, J.M., 2010. Identification and evaluation of the probiotic potential of lactobacilli isolated from canine milk. *Vet. J. Lond. Engl.* 197, 193–198. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.04.014>
- Martín, V., Maldonado-Barragán, A., Moles, L., Rodríguez-Baños, M., Campo, R.D., Fernández, L., Rodríguez, J.M., Jiménez, E., 2012. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces. *J. Hum. Lact. Off. J. Int. Lact. Consult. Assoc.* 28, 36–44. <https://doi.org/10.1177/0890334411424729>
- Martinez, M., Modric, S., 2010. Patient variation in veterinary medicine: part I. Influence of altered physiological states. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 33, 213–226. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01139.x>
- Mathur, S., Fuchs, A., Bielicki, J., Van Den Anker, J., Sharland, M., 2018. Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review. *Paediatr. Int. Child Health* 38, S66–S75. <https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1409455>
- McWilliam, S.J., Antoine, D.J., Smyth, R.L., Pirmohamed, M., 2017. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.* 32, 2015–2025. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3533-z>
- Meloni, T., Martino, P.A., Grieco, V., Pisu, M.C., Banco, B., Rota, A., Veronesi, M.C., 2014. A survey on bacterial involvement in neonatal mortality in dogs. *Vet. Ital.* 50, 293–299. <https://doi.org/10.12834/VetIt.45.2244.2>
- Meredith, F.M., Ormerod, A.D., 2013. The management of acne vulgaris in pregnancy. *Am. J. Clin. Dermatol.* 14, 351–358. <https://doi.org/10.1007/s40257-013-0041-9>
- Millecam, J., De Clerck, L., Govaert, E., Devreese, M., Gasthuys, E., Schelstraete, W., Deforce, D., De Bock, L., Van Bocxlaer, J., Sys, S., Croubels, S., 2018. The Ontogeny of Cytochrome P450 Enzyme Activity and Protein Abundance in Conventional Pigs in Support of Preclinical Pediatric Drug Research. *Front. Pharmacol.* 9, 470. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00470>
- Modric, S., Martinez, M., 2011. Patient variation in veterinary medicine--part II--influence of physiological variables. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 34, 209–223. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01249.x>
- Mohamed-Ahmed, O., Hinshaw, K., Knight, M., 2019. Operative vaginal delivery and post-partum infection. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 56, 93–106. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.09.005>
- Møllgård, K., Saunders, N.R., 1986. The development of the human blood-brain and blood-CSF barriers. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 12, 337–358.
- Morley, P.S., Strohmeyer, R.A., Tankson, J.D., Hyatt, D.R., Dargatz, D.A., Fedorka-Cray, P.J., 2006. Evaluation of the association between feeding raw meat and *Salmonella enterica* infections at a Greyhound breeding facility. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 228, 1524–1532. <https://doi.org/10.2460/javma.228.10.1524>
- Moyaert, H., de Jong, A., Simjee, S., Rose, M., Youala, M., El Garch, F., Vila, T., Klein, U., Rzewuska, M., Morrissey, I., 2019. Survey of antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from dogs and cats with respiratory tract infections in Europe: ComPath results. *J. Appl. Microbiol.* 127, 29–46. <https://doi.org/10.1111/jam.14274>
- Muller, A.E., DeJongh, J., Oostvogel, P.M., Voskuyl, R.A., Dörr, P.J., Danhof, M., Mouton, J.W., 2008. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women with preterm premature rupture of the membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 198, 108.e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.05.018>

- Münnich, A., 2008. The pathological newborn in small animals: the neonate is not a small adult. *Vet. Res. Commun.* 32 Suppl 1, S81–85. <https://doi.org/10.1007/s11259-008-9096-0>
- Münnich, A., Küchenmeister, U., 2014. Causes, diagnosis and therapy of common diseases in neonatal puppies in the first days of life: cornerstones of practical approach. *Reprod. Domest. Anim. Zuchtgyg.* 49 Suppl 2, 64–74. <https://doi.org/10.1111/rda.12329>
- Münnich, A., Lübke-Becker, A., 2004. *Escherichia coli* infections in newborn puppies--clinical and epidemiological investigations. *Theriogenology* 62, 562–575. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2003.11.012>
- Munyaka, P.M., Khafipour, E., Ghia, J.-E., 2014. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front. Pediatr.* 2, 109. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00109>
- Murchie, T.A., Macpherson, M.L., LeBlanc, M.M., Luznar, S., Vickroy, T.W., 2006. Continuous monitoring of penicillin G and gentamicin in allantoic fluid of pregnant pony mares by in vivo microdialysis. *Equine Vet. J.* 38, 520–525.
- Murtha, A.P., Edwards, J.M., 2014. The Role of Mycoplasma and Ureaplasma in Adverse Pregnancy Outcomes. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am., Infectious Diseases in Pregnancy* 41, 615–627. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.08.010>
- Nahum, G.G., Uhl, K., Kennedy, D.L., 2006. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet. Gynecol.* 107, 1120–1138. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000216197.26783.b5>
- Nakajima, J., Sunohara, D., Kawashima, H., 2019. Efficacy of macrolides on gastric motility in extremely low birth weight infants. *J. Neonatal-Perinat. Med.* <https://doi.org/10.3233/NPM-1849>
- Nathanson, S., Moreau, E., Merlet-Benichou, C., Gilbert, T., 2000. In utero and in vitro exposure to beta-lactams impair kidney development in the rat. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* 11, 874–884.
- Nishimura, K., Nozaki, Y., Yoshimi, A., Nakamura, S., Kitagawa, M., Kitagawa, M., Oketani, T., Nishimura, M., Kakeya, N., 1985. [Pharmacokinetics of ceftizoxime suppository in experimental animals]. *Jpn. J. Antibiot.* 38, 3449–3457.
- Nouws, J.F., 1992. Pharmacokinetics in immature animals: a review. *J. Anim. Sci.* 70, 3627–3634. <https://doi.org/10.2527/1992.70113627x>
- Nyangahu, D.D., Lennard, K.S., Brown, B.P., Darby, M.G., Wendoh, J.M., Havyarimana, E., Smith, P., Butcher, J., Stintzi, A., Mulder, N., Horsnell, W., Jaspan, H.B., 2018. Disruption of maternal gut microbiota during gestation alters offspring microbiota and immunity. *Microbiome* 6, 124. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0511-7>
- Odendaal, M.W., de Cramer, K.G., van der Walt, M.L., Botha, A.D., Pieterse, P.M., 1994. First isolation of *Campylobacter jejuni* from the vaginal discharge of three bitches after abortion in South Africa. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 61, 193–195.
- Oh, K.J., Romero, R., Park, J.Y., Lee, J., Conde-Agudelo, A., Hong, J.-S., Yoon, B.H., 2019. Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency. *Am. J. Obstet. Gynecol.* <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.017>
- O'Hara, K., Wright, I.M.R., Schneider, J.J., Jones, A.L., Martin, J.H., 2015. Pharmacokinetics in neonatal prescribing: evidence base, paradigms and the future. *Br. J. Clin. Pharmacol.*
- Olsen, J.D., 2000. Rational antibiotic therapy for respiratory disorders in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 30, 1337–1355.
- Olsson, K., Lagerstedt, A.S., Bergström, A., Häggström, J., 2003. Change of diurnal heart rate patterns during pregnancy and lactation in dogs (*Canis familiaris*). *Acta Vet. Scand.* 44, 105–110.
- Orozco, S., Quiroz, V.H., Gómez, L., Villegas T, J.P., 2005. (PDF) *Píometra y gestación simultáneos en una perra: reporte de un caso* [WWW Document]. ResearchGate. URL [https://www.researchgate.net/publication/45108207\\_Piometra\\_y\\_gestacion\\_simultaneos\\_en\\_una\\_perra\\_reporte\\_de\\_un\\_caso](https://www.researchgate.net/publication/45108207_Piometra_y_gestacion_simultaneos_en_una_perra_reporte_de_un_caso) (accessed 7.12.19).

- Ozdemir, Z., Tras, B., Uney, K., Eser Faki, H., Besoluk, T.M., 2019. Determination of milk/plasma ratio and milk and plasma pharmacokinetics of amoxicillin after intramuscular administration in lactating cows. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 42, 45–51. <https://doi.org/10.1111/jvp.12713>
- Pacifici, G.M., 2006. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 44, 57–63. <https://doi.org/10.5414/cpp44057>
- Pansa, P., Hsia, Y., Bielicki, J., Lutsar, I., Walker, A.S., Sharland, M., Folgari, L., 2018. Evaluating Safety Reporting in Paediatric Antibiotic Trials, 2000-2016: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs* 78, 231–244. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0850-x>
- Papantoniou, N., Ismailos, G., Daskalakis, G., Karabinas, C., Mesogitis, S., Papapanagiotou, A., Antsaklis, A., 2007. Pharmacokinetics of oral cefatrizine in pregnant and non-pregnant women with reference to fetal distribution. *Fetal Diagn. Ther.* 22, 100–106. <https://doi.org/10.1159/000097105>
- Papich, M.G., Davis, L.E., 1986. Drug therapy during pregnancy and in the neonate. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 16, 525–538.
- Pariente, G., Leibson, T., Carls, A., Adams-Webber, T., Ito, S., Koren, G., 2016. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. *PLoS Med.* 13, e1002160. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002160>
- Patrizi, A., Neri, I., Ricci, G., Cipriani, F., Ravaioli, G.M., 2017. Advances in pharmacotherapeutic management of common skin diseases in neonates and infants. *Expert Opin. Pharmacother.* 18, 717–725. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1316371>
- Pelzer, E., Gomez-Arango, L.F., Barrett, H.L., Nitert, M.D., 2017. Review: Maternal health and the placental microbiome. *Placenta, Queensland Perinatal Consortium (QPACT) Supplement: Placental adaptations to the maternal environment* 54, 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.12.003>
- Perez, P.F., Doré, J., Leclerc, M., Levenez, F., Benyacoub, J., Serrant, P., Segura-Roggero, I., Schiffrin, E.J., Donnet-Hughes, A., 2007. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics* 119, e724-732. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1649>
- Peterson, M.E., Kutzler, M.A., et al., 2011. *Small Animal Pediatrics : the first 12 months of life.* ELSEVIER SAUNDERS.
- Philbey, A.W., Taylor, D.J., Robb, A., Gibbons, J.F., Irvine, R.M., Thompson, H., 2013. Staphylococcal dermatitis/pododermatitis and septicemia in neonatal puppies. *Vet. Rec.* 173, 424. <https://doi.org/10.1136/vr.101832>
- Pilmis, B., Jullien, V., Sobel, J., Lecuit, M., Lortholary, O., Charlier, C., 2015. Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. *J. Antimicrob. Chemother.* 70, 14–22. <https://doi.org/10.1093/jac/dku355>
- Polachek, H., Holcberg, G., Sapir, G., Tsadkin-Tamir, M., Polachek, J., Katz, M., Ben-Zvi, Z., 2005. Transfer of ciprofloxacin, ofloxacin and levofloxacin across the perfused human placenta in vitro. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 122, 61–65. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.11.031>
- Pollack, C.V., Pender, E.S., Woodall, B.N., Parks, B.R., 1991. Intraosseous administration of antibiotics: same-dose comparison with intravenous administration in the weanling pig. *Ann. Emerg. Med.* 20, 772–776.
- Ponziani, F.R., Zocco, M.A., D'Aversa, F., Pompili, M., Gasbarrini, A., 2017. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J. Gastroenterol.* 23, 4491–4499. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i25.4491>
- Praderio, R.G., García Mitacek, M.C., Núñez Favre, R., Rearte, R., de la Sota, R.L., Stornelli, M.A., 2019. Uterine endometrial cytology, biopsy, bacteriology, and serum C-reactive protein in clinically healthy diestrus bitches. *Theriogenology* 131, 153–161. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.03.039>
- Pretzer, S.D., 2008. Bacterial and protozoal causes of pregnancy loss in the bitch and queen. *Theriogenology* 70, 320–326. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.04.035>
- Puia-Dumitrescu, M., Bretzius, O.M., Brown, N., Fitz-Henley, J.A., Ssengonzi, R., Wechsler, C.S., Gray, K.D., Benjamin, D.K., Smith, P.B., Clark, R.H., Gonzalez, D., Hornik, C.P., 2018. Evaluation of



- Gentamicin Exposure in the Neonatal Intensive Care Unit and Hearing Function at Discharge. *J. Pediatr.* 203, 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.101>
- Puopolo, K.M., Draper, D., Wi, S., Newman, T.B., Zupancic, J., Lieberman, E., Smith, M., Escobar, G.J., 2011. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics* 128, e1155–1163. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3464>
- Quick, R.D., Williams, J., Fernandez, M., Gottschalk, H., Cosgrove, P., Kahlden, K., Merkel, K., Thoreson, L., Boswell, P., Hauger, S.B., 2018. Improved Diagnosis and Treatment of Bone and Joint Infections Using an Evidence-based Treatment Guideline. *J. Pediatr. Orthop.* 38, e354–e359. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000001187>
- Radhakrishnan, A., Drobatz, K.J., Culp, W.T.N., King, L.G., 2007. Community-acquired infectious pneumonia in puppies: 65 cases (1993–2002). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 230, 1493–1497. <https://doi.org/10.2460/javma.230.10.1493>
- Rampacci, E., Passamonti, F., Bottinelli, M., Stefanetti, V., Cercone, M., Nannarone, S., Gialletti, R., Beccati, F., Coletti, M., Pepe, M., 2017. Umbilical infections in foals: microbiological investigation and management. *Vet. Rec.* 180, 543. <https://doi.org/10.1136/vr.103999>
- Rao, S.C., Srinivasjois, R., Moon, K., 2016. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12, CD005091. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005091.pub4>
- Rebuelto, M., Loza, M.E., 2010. Antibiotic Treatment of Dogs and Cats during Pregnancy. *Vet. Med. Int.* 2010, 385640. <https://doi.org/10.4061/2010/385640>
- Reilly, G.A., Bailie, N.C., Morrow, W.T., McDowell, S.W., Ellis, W.A., 1994. Feline stillbirths associated with mixed *Salmonella typhimurium* and *leptospira* infection. *Vet. Rec.* 135, 608.
- Risso, A., Pellegrino, F.J., Corrada, Y., 2014. Simultaneous pyometra and viable puppies' gestation in a bitch. *Open Vet. J.* 4, 82–84.
- Roberts, J.K., Stockmann, C., Constance, J.E., Stiers, J., Spigarelli, M.G., Ward, R.M., Sherwin, C.M.T., 2014. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterials, Antifungals, and Antivirals Used Most Frequently in Neonates and Infants. *Clin. Pharmacokinet.* 53. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0147-0>
- Rodolakis, A., Laroucau, K., 2015. Chlamydiaceae and chlamydial infections in sheep or goats. *Vet. Microbiol.* 181, 107–118. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.07.010>
- Rooks, M.G., Garrett, W.S., 2016. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 16, 341–352. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.42>
- Rossetti, C.A., Liem, M., Samartino, L.E., Hartskeerl, R.A., 2005. Buenos Aires, a new *Leptospira* serovar of serogroup Djasiman, isolated from an aborted dog fetus in Argentina. *Vet. Microbiol.* 107, 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2005.01.015>
- Rota, A., Corrà, M., Drigo, I., Bortolami, A., Börjesson, S., 2015. Isolation of coagulase-positive staphylococci from bitches' colostrum and milk and genetic typing of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* strains. *BMC Vet. Res.* 11, 160. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0490-x>
- Sahin, O., Burrough, E.R., Pavlovic, N., Frana, T.S., Madson, D.M., Zhang, Q., 2014. *Campylobacter jejuni* as a cause of canine abortions in the United States. *J. Vet. Diagn. Investig. Off. Publ. Am. Assoc. Vet. Lab. Diagn. Inc.* 26, 699–704. <https://doi.org/10.1177/1040638714545112>
- Saijonmaa-Koulumies, L.E., Lloyd, D.H., 2002. Colonization of neonatal puppies by *Staphylococcus intermedius*. *Vet. Dermatol.* 13, 123–130.
- Sapuan, S., Kortsalioudaki, C., Anthony, M., Chang, J., Embleton, N.D., Geethanath, R.M., Gray, J., Greenough, A., Lal, M.K., Luck, S., Pattanayak, S., Reynolds, P., Russell, A.B., Scorrer, T., Turner, M., Heath, P.T., Vergnano, S., 2017. Neonatal listeriosis in the UK 2004–2014. *J. Infect.* 74, 236–242. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.11.007>
- Saunders, N.R., Liddelow, S.A., Dziegielewska, K.M., 2012. Barrier mechanisms in the developing brain. *Front. Pharmacol.* 3, 46. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00046>
- Sawyer, T., Nishisaki, A., 2018. Intraosseous Access During Newborn Resuscitation: It May Be Fast, But Is It Safe? *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* 19, 499–501. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001513>

- Schäfer-Somi, S., Spargser, J., Breitenfellner, J., Aurich, J.E., 2003. Bacteriological status of canine milk and septicaemia in neonatal puppies--a retrospective study. *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health* 50, 343–346.
- Schlafer, D.H., 2008. Canine and feline abortion diagnostics. *Theriogenology* 70, 327–331. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.05.036>
- Schroers, M., Meyer-Lindenberg, A., Reese, S., Dobenecker, B., Pieper, K., 2018. Pharmacokinetics of low-dose and high-dose buprenorphine in cats after rectal administration of different formulations. *J. Feline Med. Surg.* 1098612X18810933. <https://doi.org/10.1177/1098612X18810933>
- Schuller, S., Francey, T., Hartmann, K., Hugonnard, M., Kohn, B., Nally, J.E., Sykes, J., 2015. European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats. *J. Small Anim. Pract.* 56, 159–179. <https://doi.org/10.1111/jsap.12328>
- Schwindt, E.M., Hoffmann, F., Deindl, P., Waldhoer, T.J., Schwindt, J.C., 2018. Duration to Establish an Emergency Vascular Access and How to Accelerate It: A Simulation-Based Study Performed in Real-Life Neonatal Resuscitation Rooms. *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* 19, 468–476. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001508>
- Segado-Arenas, A., Atienza-Cuevas, L., Broullón-Molanes, J.R., Rodríguez-González, M., Lubián-López, S.P., 2018. Late stillbirth due to listeriosis. *Autopsy Case Rep.* 8, e2018051. <https://doi.org/10.4322/acr.2018.051>
- Seguin, M.A., Papich, M.G., Sigle, K.J., Gibson, N.M., Levy, J.K., 2004. Pharmacokinetics of enrofloxacin in neonatal kittens. *Am. J. Vet. Res.* 65, 350–356.
- Senger, P.L., 2012. Pathways to pregnancy and parturition, 3rd ed.
- Shapiro, A.J., Norris, J.M., Heller, J., Brown, G., Malik, R., Bosward, K.L., 2016. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* in Australian dogs. *Zoonoses Public Health* 63, 458–466. <https://doi.org/10.1111/zph.12250>
- Shariff, J.A., Lee, K.C., Leyton, A., Abdalal, S., 2016. Neonatal mortality and topical application of chlorhexidine on umbilical cord stump: a meta-analysis of randomized control trials. *Public Health* 139, 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2016.05.006>
- Shehata, H.A., Nelson-Piercy, C., 2001. Drugs in pregnancy. Drugs to avoid. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 15, 971–986. <https://doi.org/10.1053/beog.2001.0241>
- Sheng, H.P., Huggins, R.A., 1972. Growth of the beagle: changes in the body fluid compartments. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Soc. Exp. Biol. Med. N. Y. N* 139, 330–335.
- Shepherd, R.K., Martin, R.L., 1995. Onset of ototoxicity in the cat is related to onset of auditory function. *Hear. Res.* 92, 131–142.
- Sikina, E.R., Bach, J.F., Lin, Z., Gehring, R., KuKanich, B., 2018. Bioavailability of suppository acetaminophen in healthy and hospitalized ill dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 41, 652–658. <https://doi.org/10.1111/jvp.12664>
- Singleton, D.A., Sánchez-Vizcaíno, F., Dawson, S., Jones, P.H., Noble, P.J.M., Pinchbeck, G.L., Williams, N.J., Radford, A.D., 2017. Patterns of antimicrobial agent prescription in a sentinel population of canine and feline veterinary practices in the United Kingdom. *Vet. J.* 224, 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.03.010>
- Smaill, F.M., Grivell, R.M., 2014. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007482. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007482.pub3>
- Smaoui, H., Mallie, J.P., Cheignon, M., Borot, C., Schaefferbeke, J., 1991. Glomerular alterations in rat neonates after transplacental exposure to gentamicin. *Nephron* 59, 626–631. <https://doi.org/10.1159/000186655>
- Smaoui, H., Mallie, J.P., Schaefferbeke, M., Robert, A., Schaefferbeke, J., 1993. Gentamicin administered during gestation alters glomerular basement membrane development. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37, 1510–1517.

- Smaoui, H., Schaefferbeke, M., Mallié, J.P., Schaefferbeke, J., 1994. Transplacental effects of gentamicin on endocytosis in rat renal proximal tubule cells. *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.* 8, 447–450.
- Smith, F.O., 1986. Postpartum diseases. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 16, 521–524.
- Smyth, A., Tan, K.H.-V., Hyman-Taylor, P., Mulheran, M., Lewis, S., Stableforth, D., Prof Knox, A., TOPIC Study Group, 2005. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis--the TOPIC study: a randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 365, 573–578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17906-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17906-9)
- Soback, S., Gips, M., Bialer, M., Bor, A., 1994. Effect of lactation on single-dose pharmacokinetics of norfloxacin nicotinate in ewes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38, 2336–2339. <https://doi.org/10.1128/aac.38.10.2336>
- Solís García del Pozo, J., Solera, J., 2012. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. *PloS One* 7, e32090. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032090>
- Sperling, S., Mitchell, A., Cheong, S.H., Diel de Amorim, M., 2018. Singleton pregnancy with concurrent pyometra in the contralateral horn in a bitch with a live puppy outcome. *Reprod. Domest. Anim. Zuchtthg.* 53, 1609–1612. <https://doi.org/10.1111/rda.13290>
- Stanisavljević, S., Čepić, A., Bojić, S., Veljović, K., Mihajlović, S., Đedović, N., Jevtić, B., Momčilović, M., Lazarević, M., Mostarica Stojković, M., Miljković, Đ., Golić, N., 2019. Oral neonatal antibiotic treatment perturbs gut microbiota and aggravates central nervous system autoimmunity in Dark Agouti rats. *Sci. Rep.* 9, 918. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37505-7>
- Stefanetti, V., Compagnone, A., Sordini, C., Passamonti, F., Rampacci, E., Moscati, L., Marenzoni, M.L., 2018. Retrospective Biomolecular Investigation of *Coxiella burnetii* and *Leptospira* spp. DNA in Cases of Abortion, Stillbirth and Neonatal Mortality in Dogs and Cats. *Top. Companion Anim. Med.* 33, 122–125. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2018.08.005>
- Stein, F., Gilliam, L., Davis, J., Taylor, J., 2018. Rectal administration of metronidazole with and without rectal evacuation prior to use in horses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 41, 838–842. <https://doi.org/10.1111/jvp.12697>
- Stein, R., Dogan, H.S., Hoebeke, P., Kočvara, R., Nijman, R.J.M., Radmayr, C., Tekgül, S., European Association of Urology, European Society for Pediatric Urology, 2015. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur. Urol.* 67, 546–558. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.007>
- Steinman, A., Gips, M., Lavy, E., Sinay, I., Soback, S., 2000. Pharmacokinetics of metronidazole in horses after intravenous, rectal and oral administration. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 23, 353–357.
- Stewart, D., Benitz, W., COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, 2016. Umbilical Cord Care in the Newborn Infant. *Pediatrics* 138. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2149>
- Stokholm, J., Schjørring, S., Pedersen, L., Bischoff, A.L., Følsgaard, N., Carson, C.G., Chawes, B.L.K., Bønnelykke, K., Mølgaard, A., Krogh, K.A., Bisgaard, H., 2013. Prevalence and predictors of antibiotic administration during pregnancy and birth. *PloS One* 8, e82932. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082932>
- Strong, S.J., Gookin, J.L., Correa, M.T., Banks, R.E., 2019. Interventions and observations associated with survival of orphaned shelter kittens undergoing treatment for diarrhea. *J. Feline Med. Surg.* 1098612X19840459. <https://doi.org/10.1177/1098612X19840459>
- Sturgess, C.P., 1989. Listerial abortion in the bitch. *Vet. Rec.* 124, 177. <https://doi.org/10.1136/vr.124.7.177-b>
- Subtil, D., Brabant, G., Tilloy, E., Devos, P., Canis, F., Fruchart, A., Bissinger, M.-C., Dugimont, J.-C., Nolf, C., Hacot, C., Gautier, S., Chantrel, J., Jousse, M., Desseauve, D., Plennevaux, J.L., Delaeter, C., Deghilage, S., Personne, A., Joyez, E., Guinard, E., Kipnis, E., Faure, K., Grandbastien, B., Ancel, P.-Y., Goffinet, F., Dessein, R., 2018. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 392, 2171–2179. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31617-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31617-9)
- Syme, M.R., Paxton, J.W., Keelan, J.A., 2004. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin. Pharmacokinet.* 43, 487–514. <https://doi.org/10.2165/00003088-200443080-00001>

- Taillefer, M., Dunn, M., 2004. Group G streptococcal toxic shock-like syndrome in three cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 40, 418–422. <https://doi.org/10.5326/0400418>
- Tasnif, Y., Morado, J., Hebert, M.F., 2016. Pregnancy-related pharmacokinetic changes. *Clin. Pharmacol. Ther.* 100, 53–62. <https://doi.org/10.1002/cpt.382>
- Tavoloni, N., 1985. Postnatal changes in hepatic microsomal enzyme activities in the puppy. *Biol. Neonate* 47, 305–316. <https://doi.org/10.1159/000242132>
- Tavoloni, N., Schaffner, F., 1989. Bile secretory apparatus in the newborn dog: relationship between structural and functional immaturities. *Biol. Neonate* 55, 124–135. <https://doi.org/10.1159/000242906>
- Tazi, A., Disson, O., Bellais, S., Bouaboud, A., Dmytruk, N., Dramsi, S., Mistou, M.-Y., Khun, H., Mechler, C., Tardieux, I., Trieu-Cuot, P., Lecuit, M., Poyart, C., 2010. The surface protein HvgA mediates group B streptococcus hypervirulence and meningeal tropism in neonates. *J. Exp. Med.* 207, 2313–2322. <https://doi.org/10.1084/jem.20092594>
- TerWee, J., Sabara, M., Kokjohn, K., Sandbulte, J., Frenchick, P., Dreier, K.J., 1998. Characterization of the systemic disease and ocular signs induced by experimental infection with *Chlamydia psittaci* in cats. *Vet. Microbiol.* 59, 259–281.
- Theis, K.R., Romero, R., Winters, A.D., Greenberg, J.M., Gomez-Lopez, N., Alhousseini, A., Bieda, J., Maymon, E., Pacora, P., Fettweis, J.M., Buck, G.A., Jefferson, K.K., Strauss, J.F., Erez, O., Hassan, S.S., 2019. Does the human placenta delivered at term have a microbiota? Results of cultivation, quantitative real-time PCR, 16S rRNA gene sequencing, and metagenomics. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 220, 267.e1–267.e39. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.018>
- Toda, T., Ohi, K., Kudo, T., Yoshida, T., Ikarashi, N., Ito, K., Sugiyama, K., 2009. Antibiotics suppress Cyp3a in the mouse liver by reducing lithocholic acid-producing intestinal flora. *Yakugaku Zasshi* 129, 601–608. <https://doi.org/10.1248/yakushi.129.601>
- Turchetto, S., Ustulin, M., Citterio, C.V., Zanardello, C., Vascellari, M., Vio, D., Conedera, G., Milone, N.M.F., Cocchi, M., 2015. Phenotypic features and phylogenetic background of extraintestinal hemolytic *Escherichia coli* responsible of mortality in puppies. *Vet. Microbiol.* 179, 126–130. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.03.004>
- van Beusekom, C.D., Schipper, L., Fink-Gremmels, J., 2010. Cytochrome P450-mediated hepatic metabolism of new fluorescent substrates in cats and dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 33, 519–527. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01199.x>
- van Wattum, J.J., Leferink, T.M., Wilffert, B., Ter Horst, P.G.J., 2019. Antibiotics and lactation: An overview of relative infant doses and a systematic assessment of clinical studies. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 124, 5–17. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13098>
- Vargesson, N., 2015. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Res.* 105, 140–156. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21096>
- Vasiu, I., Dąbrowski, R., Martinez-Subiela, S., Ceron, J.J., Wdowiak, A., Pop, R.A., Brudașcă, F.G., Pastor, J., Tvarijonaviciute, A., 2017. Milk C-reactive protein in canine mastitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 186, 41–44. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2017.02.005>
- Verstegen, R.H.J., Ito, S., 2019. Drugs in lactation. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 45, 522–531. <https://doi.org/10.1111/jog.13899>
- Viel-Therault, I., Fell, D.B., Grynspan, D., Redpath, S., Thampi, N., 2019. The transplacental passage of commonly used intrapartum antibiotics and its impact on the newborn management: A narrative review. *Early Hum. Dev.* 135, 6–10. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.05.020>
- Vilson, Å., Ramadan, Z., Li, Q., Hedhammar, Å., Reynolds, A., Spears, J., Labuda, J., Pelker, R., Björkstén, B., Dicksved, J., Hansson-Hamlin, H., 2018. Disentangling factors that shape the gut microbiota in German Shepherd dogs. *PloS One* 13, e0193507. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193507>
- Vornhagen, J., Adams Waldorf, K.M., Rajagopal, L., 2017. Perinatal Group B Streptococcal Infections: Virulence Factors, Immunity, and Prevention Strategies. *Trends Microbiol.* 25, 919–931. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.05.013>

- Wagner, M., Olischar, M., O'Reilly, M., Goeral, K., Berger, A., Cheung, P.-Y., Schmölzer, G.M., 2018. Review of Routes to Administer Medication During Prolonged Neonatal Resuscitation. *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* 19, 332–338. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001493>
- Wang, X., Huang, K., Tao, F., 2019. [Placental microbiota and pregnancy]. - PubMed - NCBI [WWW Document]. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31177764> (accessed 7.17.19).
- Wareth, G., Melzer, F., El-Diasty, M., Schmoock, G., Elbauomy, E., Abdel-Hamid, N., Sayour, A., Neubauer, H., 2017. Isolation of *Brucella abortus* from a Dog and a Cat Confirms their Biological Role in Re-emergence and Dissemination of Bovine Brucellosis on Dairy Farms. *Transbound. Emerg. Dis.* 64, e27–e30. <https://doi.org/10.1111/tbed.12535>
- Watson, V.E., Jacob, M.E., Bruno-Bárcena, J.M., Amirsultan, S., Stauffer, S.H., Píqueras, V.O., Frias, R., Gookin, J.L., 2019. Influence of the intestinal microbiota on disease susceptibility in kittens with experimentally-induced carriage of atypical enteropathogenic *Escherichia coli*. *Vet. Microbiol.* 231, 197–206. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.03.020>
- Watson, V.E., Jacob, M.E., Flowers, J.R., Strong, S.J., DeRoy, C., Gookin, J.L., 2017. Association of Atypical Enteropathogenic *Escherichia coli* with Diarrhea and Related Mortality in Kittens. *J. Clin. Microbiol.* 55, 2719–2735. <https://doi.org/10.1128/JCM.00403-17>
- Watts, J.R., Wright, P.J., Whithear, K.C., 1996. Uterine, cervical and vaginal microflora of the normal bitch throughout the reproductive cycle. *J. Small Anim. Pract.* 37, 54–60.
- Wayne, A., Davis, M., Sinnott, V.B., Bracker, K., 2017. Outcomes in dogs with uncomplicated, presumptive bacterial pneumonia treated with short or long course antibiotics. *Can. Vet. J. Rev. Veterinaire Can.* 58, 610–613.
- Weber, M.P., Martin, L.J., Biourge, V.C., Nguyen, P.G., Dumon, H.J., 2003. Influence of age and body size on orocecal transit time as assessed by use of the sulfasalazine method in healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.* 64, 1105–1109.
- Wedley, A.L., Maddox, T.W., Westgarth, C., Coyne, K.P., Pinchbeck, G.L., Williams, N.J., Dawson, S., 2011. Prevalence of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* in dogs in a cross-sectional, community-based study. *Vet. Rec.* 168, 354. <https://doi.org/10.1136/vr.d1540>
- White, S.D., Rosychuk, R.A., Stewart, L.J., Cape, L., Hughes, B.J., 1989. Juvenile cellulitis in dogs: 15 cases (1979-1988). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 195, 1609–1611.
- Widger, J., O'Connell, N.H., Stack, T., 2010. Breast milk causing neonatal sepsis and death. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 16, 1796–1798. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03071.x>
- Wiebe, V., Hamilton, P., 2002. Fluoroquinolone-induced retinal degeneration in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 221, 1568–1571.
- Wiebe, V.J., Howard, J.P., 2009. Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. *Top. Companion Anim. Med.* 24, 71–99. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2008.12.004>
- Winn, H.N., 2007. Group B streptococcus infection in pregnancy. *Clin. Perinatol.* 34, 387–392. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2007.03.012>
- Yoon, B.H., Romero, R., Park, J.Y., Oh, K.J., Lee, J., Conde-Agudelo, A., Hong, J.-S., 2019. Antibiotic administration can eradicate intra-amniotic infection or intra-amniotic inflammation in a subset of patients with preterm labor and intact membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.018>
- Yoon, H.-Y., Byun, J.-Y., Park, K.-H., Min, B.-S., Kim, J.-H., 2017. Sterile Pyometra in Two Dogs. *Immune Netw.* 17, 128–131. <https://doi.org/10.4110/in.2017.17.2.128>
- Zakošek Pipan, M., Švara, T., Zdovc, I., Papić, B., Avberšek, J., Kušar, D., Mrkun, J., 2019. *Staphylococcus pseudintermedius* septicemia in puppies after elective cesarean section: confirmed transmission via dam's milk. *BMC Vet. Res.* 15, 41. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-1795-y>
- Zhan, C., Zhou, B., Du, J., Chen, L., 2019. Clinical analysis of 17 cases of neonatal osteomyelitis: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 98, e14129. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014129>

- Zhao, W., Hill, H., Guellec, C.L., Neal, T., Mahoney, S., Paulus, S., Castellan, C., Kassai, B., Anker, J.N. van den, Kearns, G.L., Turner, M.A., Jacqz-Aigrain, E., 2014. Population Pharmacokinetics of Ciprofloxacin in Neonates and Young Infants Less than Three Months of Age. *Antimicrob. Agents Chemother.* 58, 6572–6580. <https://doi.org/10.1128/AAC.03568-14>
- Zou, Z.-H., Liu, D., Li, H.-D., Zhu, D.-P., He, Y., Hou, T., Yu, J.-L., 2018. Prenatal and postnatal antibiotic exposure influences the gut microbiota of preterm infants in neonatal intensive care units. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 17, 9. <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0264-y>

## ANNEXES

### ANNEXE 1 - Principales caractéristiques pharmacologiques des familles antibiotiques

Les paramètres évoqués concernent l'adulte en bonne santé. Le temps de demi-vie plasmatique de l'antibiotique concerne le chien adulte (et le chat si précisé) (Giguère, 2013).

Antibiotique	Caractéristiques pharmacologiques principales	Spectre d'action
<b>Betalactamines</b> (pénicillines, céphalosporines)	Acides ou Amphotères, hydrosolubles, peu liposolubles Ionisées dans le plasma, VD Faible, forte liaison aux protéines plasmatiques (ceftiofur) Métabolisation hépatique minime (métabolites inactifs) Élimination rénale (acides) >>> hépatique (amphotères) ( <i>t</i> <sub>1/2vie</sub> : pénicilline G : 0.5h, ampicilline et céfazoline : 0.8h)	Gram positif (Gram négatif) C3G surtout (Anaérobies) Variable selon la sous-famille et l'association avec des inhibiteurs de betalactamases
<b>Aminoglycosides</b> (gentamicine, amikacine, néomycine, ...)	Bases, activité réduite en milieu acide, hydrosolubles, peu liposolubles Toujours ionisés dans le plasma (polycations), VD Faible Liaison sélective au cortex rénal Pas de métabolisation hépatique Élimination rénale ( <i>t</i> <sub>1/2vie</sub> : gentamicine : 1.25h et amikacine : 1.1h)	Gram négatif Certains mycoplasmes
<b>Lincosamides</b> (clindamycine, lincomycine)	Bases faibles, fortement liposoluble Non ionisés dans le plasma, VD grand, forte liaison aux protéines plasmatiques Métabolisation hépatique (métabolites inactifs) Élimination hépatique > rénale (20%)	Gram positif Anaérobies Certains mycoplasmes
<b>Macrolides</b> (érythromycine, tylosine, spiramycine, ...)	Bases faibles, fortement liposoluble Non ionisés, VD Grand, forte liaison aux protéines plasmatiques (érythromycine) Métabolisation hépatique (métabolites inactifs) Élimination hépatique (faible réabsorption entérique) > rénale ( <i>t</i> <sub>1/2vie</sub> : érythromycine : 1.7h, tylosine : 1h)	Gram positif (coques) Anaérobies Mycoplasmes selon la molécule
<b>Fluoroquinolones</b> (enrofloxacin, marbofloxacin, ...)	Acides ou Amphotères, lipophiles et plus ou moins hydrophiles Ionisées dans le plasma, VD grand, faible liaison aux protéines plasmatiques Métabolisation hépatique (métabolites actifs) Élimination rénale (acides) > Hépatique (amphotères) ( <i>t</i> <sub>1/2vie</sub> : enrofloxacin : 3.4h)	Gram négatif Gram positif Mycoplasmes Spectre large mais activité moyenne contre les anaérobies
<b>« TMPS »</b> Triméthoprim et Sulfamides	Acides faibles, liposoluble (modéré) Non-ionisés dans le plasma, VD grand, forte fixation aux protéines plasmatiques Métabolisation hépatique (métabolites inactifs) Élimination rénale (Réabsorption tubulaire passive en pH acide) ( <i>t</i> <sub>1/2vie</sub> : triméthoprim : 4.6h, sulfadiazine : 5.6h et sulfadiméthoxine : 13.2h et 10.2h chez le chat)	Gram positif Gram négatif Certains anaérobies
<b>Tétracyclines</b> (tétracycline, oxytétracycline, doxycycline)	Amphotères, liposoluble (modéré) Toujours ionisées quel que soit le pH du plasma, VD variable (plutôt grand) Métabolisation hépatique (métabolites inactifs) Élimination rénale > hépatique (cycle entéro-hépatique avec forte réabsorption entérique) ( <i>t</i> <sub>1/2vie</sub> : 6 à 10h, oxytétracycline : 6.0h)	Gram positif Gram négatif
<b>Chloramphénicol</b>	Composé neutre, liposoluble VD grand, liaison aux protéines plasmatiques modérée Métabolisation hépatique (métabolites inactifs) Élimination hépatique > rénale (10 % chats - 20% chiens) ( <i>t</i> <sub>1/2vie</sub> : 4.2h chez le chien, 5-6h chez le chat)	Gram positif Gram négatif Anaérobies
<b>Métronidazole</b>	Base faible, liposoluble (modéré) Non ionisé, VD grand, faible liaison aux protéines plasmatiques Métabolisation hépatique (métabolites actifs et forte concentration hépatobiliaire) Élimination rénale > hépatique ( <i>t</i> <sub>1/2vie</sub> : 4.5h)	Gram négatif Anaérobies

**ANNEXE 2 - Classification de la FDA de 1972 à 2015 (sécurité d'emploi des antibiotiques pendant la gestation)**

<b>Classification</b>	<b>Descriptif (FDA)</b>	<b>Interprétation (Wiebe and Howard, 2009)</b>
<b>A</b>	Des études adéquates et bien contrôlées menées sur la femme enceinte n'ont pas montré de risque accru d'anomalies fœtales.	<b>Absence de danger</b>
<b>B</b>	Les études menées sur les animaux n'ont mis en évidence aucun danger pour le fœtus, mais il n'y a pas d'étude adéquate ni bien contrôlée sur la femme enceinte <i>ou</i> Les études menées sur les animaux ont montré un effet indésirable, mais les études adéquates et bien contrôlées sur la femme enceinte n'ont pas réussi à mettre en évidence un risque pour le fœtus.	<b>Probablement sans danger</b>
<b>C</b>	Les études menées sur les animaux ont mis en évidence un effet indésirable, et il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées sur la femme enceinte <i>ou</i> Il n'y a pas eu d'études menées sur les animaux et il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées sur la femme enceinte	<b>Risque encouru inconnu</b> <i>Potentiellement dangereux</i>
<b>D</b>	Des études adéquates et bien contrôlées ou d'observation sur la femme enceinte ont mis en évidence un risque pour le fœtus ; cependant le bénéfice de la thérapie peut surpasser le risque potentiel	<b>Dangereux</b> <i>Emploi contre-indiqué sauf si les bénéfices envisagés sont préférables à l'absence de risque</i>
<b>X</b>	Des études adéquates et bien contrôlées ou d'observation sur les animaux ou la femme enceinte a mis en évidence des anomalies fœtales. L'utilisation de l'antibiotique est contre-indiquée chez la femme enceinte ou qui envisage de l'être.	<b>Dangereux</b> <i>Emploi contre-indiqué quelle que soit la situation</i>



### **ANNEXE 3 - Antibiotiques considérés sans risque pendant la gestation**

*Les antibiotiques suivants ont été estimés sans risque pendant le premier tiers de gestation (antibiotiques non disponibles en France et/ou utilisés hors AMM non inclus, sauf spécification). Certaines références sont en contradiction (notamment vis-à-vis du passage transplacentaire en médecine vétérinaire vs humaine).*

Famille	Transfert placentaire	Classification par la FDA (< 2015)	Précautions d'usage
<b>BETALACTAMINES</b>  <i><b>Pénicillines</b></i> Pénicilline G Ampicilline Amoxicilline Acide clavulanique Cloxacilline  <i><b>Céphalosporines</b></i> Céfalexine Céfazoline Céfovécine  <u>antibiogramme pour les C3G</u>	OUI	A - B selon les études	<p><b><u>D'après les RCP :</u></b></p> <p>Estimées sans risque en fin de gestation. Pas d'étude spécifique à l'espèce canine ou féline mais absence d'effets tératogènes, fœtotoxiques ou maternotoxiques chez les animaux de laboratoire : évaluation du rapport bénéfice/risque sous la responsabilité du vétérinaire.</p> <p>Cas de la céfovécine (CONVENIA ND) : innocuité non démontrée chez la mère, pas de reproduction dans les 12 semaines après l'administration (très longue durée d'action)</p> <p><b><u>D'après la littérature vétérinaire :</u></b></p> <p>Absence d'effet toxique sur les cellules eucaryotes du fait du mode d'action (inhibition de la synthèse des parois bactériennes) (Papich and Davis, 1986).</p> <p>Absence de preuve de danger pour le fœtus ou la reproduction ultérieure. Absence d'effets indésirables chez le rat et la souris jusqu'à 10 fois la dose recommandée en médecine humaine pour l'amoxicilline et l'ampicilline, jusqu'à 25 fois pour la céfazoline, jusqu'à 500mg/kg pour la céphalexine (Wiebe and Howard, 2009).</p> <p>Antibiotiques de premier choix pendant la gestation (considérées sans risques) : index thérapeutique large et transfert placentaire faible (diffusion simple surtout)(Giguère, 2013; Gonzales, 2018; Rebuelto and Loza, 2010).</p> <p><b><u>D'après la littérature humaine :</u></b></p> <p>Pénicilline G, ampicilline, amoxicilline, acide clavulanique et cloxacilline (largement utilisées en pratique clinique lors d'infection maternelle per-partum) n'ont pas été associées à une augmentation du risque de malformation ou d'effets secondaires. Taux de malformations majeures pour certaines céphalosporines (céphalexine 4,9%, céfclor 5,7%, céfadroxil 3,7%, ceftriaxone 6,7% vs 1 à 3% pour le risque de référence). Mais pas de schéma constant établi pour les céphalosporines en général (Einarson et al., 2001).</p> <p>L'amoxicilline est le premier traitement prescrit chez la femme enceinte dans les 270 jours avant l'accouchement (Andrade et al., 2004).</p> <p>Les pénicillines (pénicilline G, ampicilline, amoxicilline, céfazoline) peuvent être transférées au fœtus et au fluide amniotique en concentrations thérapeutiques, notamment lors d'une administration proche du terme. Augmentation rapide des concentrations dans le cordon ombilical (plus lentement dans le fluide amniotique) pour la pénicilline (Cmax fœtale en 1h, Conc.foetales &gt; CMI pendant au moins 2h). Cmax fœtale 30min pour l'ampicilline et concentrations bactéricides pendant 4-5h post-natales si elle est administrée quelques heures avant la naissance) (Nahum et al., 2006; Viel-Therault et al., 2019).</p> <p>L'exposition du fœtus in utero à certaines doses thérapeutiques d'ampicilline, d'amoxicilline ou de ceftriaxone aurait été reliée à une réduction du nombre de néphrons et à une inflammation du cortex rénal chez le rat in</p>

			<p>vitro et in utero (Fryer and Welsh, 2019; Nathanson et al., 2000).</p> <p>Possible risque de fente palatine et d'effets cardiovasculaires lors d'exposition à la céphalexine au 3ème trimestre de gestation d'après des études de surveillance (Wiebe and Howard, 2009)</p>
<p><b>MACROLIDES</b></p> <p>Spiramycine Azithromycine</p>	OUI	B	<p><b><u>D'après les RCP :</u></b> Innocuité non établie mais absence d'effet tératogène ou fœtotoxique chez les animaux de laboratoire.</p> <p><b><u>D'après la littérature vétérinaire :</u></b> Considérés à faible risque pendant la gestation du fait de la faible possibilité d'exposition transplacentaire aux macrolides (Giguère, 2013; Rebuelto and Loza, 2010). Pas d'effets indésirables chez le fœtus lors d'administrations de doses toxiques à la mère chez le rat et la souris. Pas d'effets indésirables sur la gestation ou la fertilité pour l'érythromycine chez le rat et la femme (Wiebe and Howard, 2009).</p> <p><b><u>D'après la littérature vétérinaire :</u></b> Absence de mise en évidence de danger pour le fœtus (en l'absence d'études prospectives contrôlées). La spiramycine serait l'antibiotique de choix pour le traitement de la toxoplasmose lors de la gestation (Einarson et al., 2001). Bonne pénétration placentaire de l'azithromycine mais les concentrations sériques fœtales obtenues sont sub-thérapeutiques (Viel-Theriault et al., 2019).</p>
<p><b>LINCOSAMIDES</b></p> <p>Lincomycine Clindamycine</p>	OUI	B	<p><b><u>D'après les RCP :</u></b> - Pas d'informations sur le risque de la lincomycine per-partum - Innocuité non prouvée chez les mères et les reproducteurs - Absence d'effets tératogènes lors d'utilisation de fortes doses de clindamycine chez le rat</p> <p><b><u>D'après la littérature vétérinaire :</u></b> Accès au fœtus restreint (Giguère, 2013) Pas d'effets sur le fœtus chez le rat et la souris jusqu'à 2 fois la dose recommandée de clindamycine en médecine humaine (Wiebe and Howard, 2009).</p> <p><b><u>D'après la littérature humaine :</u></b> Incidence des malformations majeures lors d'exposition du fœtus à la clindamycine identique à celle attendue dans la population générale non traitée, quel que soit la période de gestation concernée (Einarson et al., 2001). Absence d'anomalies congénitales chez l'Homme d'après les études de surveillance (Wiebe and Howard, 2009). Transfert transplacentaire facile pour la clindamycine : près de 46% des concentrations maternelles au sein du cordon ombilical suite à l'administration de clindamycine (600mg IV 30 minutes avant la césarienne chez 54 femmes). 25% et 30% des concentrations maternelles atteintes respectivement dans le fœtus et le fluide amniotique lors d'administration répétée PO (posologie et nombre d'individus non cités)(Nahum et al., 2006). Taux de transfert materno-fœtal de la clindamycine 3 fois plus lent par rapport aux betalactamines. Concentrations fœtales et néonatales plus faibles que celles de la mère (surtout si prématuré). Forte affinité pour les protéines impactant son effet et son transfert lors de modification du niveaux de glycoprotéines (travail actif ou infection par exemple)(Viel-Theriault et al., 2019).</p>

#### **ANNEXE 4 - Antibiotiques déconseillés ou contre-indiqués pendant la gestation**

*Le risque lié à l'utilisation des antibiotiques suivants serait non négligeable pendant le premier tiers de gestation (antibiotiques non disponibles en France et/ou utilisés hors AMM non inclus). L'analyse de la période de la gestation majoritairement concernée par le risque toxique est rarement disponible.*

Famille	Transfert placentaire	Classification par la FDA (< 2015)	Risque encouru
<b>AMINOGLYCOSIDES</b>  Gentamicine Néomycine Tobramycine Spectinomycine Streptomycine (Amikacine hors AMM)	OUI	C (D pour l'amikacine)	<p><b><i>Non spécifique à la gestation</i></b></p> <p>Toxicité vestibulo-cochléaire et néphrotoxicité (surdosage ou traitement prolongé : accumulation dans le cortex rénal, dysfonction auditive et/ou vestibulaire irréversible)(Einarson et al., 2001; Giguère, 2013; Papich and Davis, 1986; Wiebe and Howard, 2009). La néomycine est l'aminoglycoside le moins néphrotoxique, suivi de la gentamicine, de la tobramycine et de l'amikacine (la streptomycine serait très toxique) (McWilliam et al., 2017)</p> <p>Déconseillés en l'absence d'analyses biochimiques et de monitoring étroit chez les insuffisants rénaux ou les individus atteints de pyomètre (aggravation de l'atteinte rénale possible) (Wiebe and Howard, 2009).</p> <p><b><i>Pendant la gestation</i></b></p> <p><b><u>D'après les RCP :</u></b></p> <p>Pas d'effets tératogènes ou embryotoxiques mis en évidence lors d'utilisation parentérale de la gentamicine (PANGRAM 4% ND, G4 ND). Innocuité non établie chez la chienne et la chatte pendant la gestation et la lactation.</p> <p><b><u>D'après la littérature vétérinaire :</u></b></p> <p>Risque faible pour le fœtus chez l'Homme (associations gentamicine-bétalactamine thérapeutique ou prophylactique fréquentes). Toxicité rénale néanmoins documentée chez le rat et l'enfant (Rebuelto and Loza, 2010). Accès au fœtus restreint (Giguère, 2013).</p> <p><b><u>D'après la littérature humaine :</u></b></p> <p>Aucun rapport d'ototoxicité après une exposition in utero à la néomycine PO, topique ou parentérale. Pas d'association non plus à une augmentation du risque de malformations majeures au cours du 1er tiers de gestation (Einarson et al., 2001).</p> <p>Lésion du 8ème nerf facial possible pour le fœtus exposé à la streptomycine (défaut d'audition) (Shehata and Nelson-Piercy, 2001). Mais aucune augmentation du taux de malformations au-delà du risque de référence (&lt;3%) (Einarson et al., 2001).</p> <p>La gentamicine ne devrait pas être interdite en cas d'indication clinique (monitoring des concentrations plasmatiques néanmoins obligatoires)(Shehata and Nelson-Piercy, 2001). Pas d'effets tératogènes rapportés pour la gentamicine, même après exposition intra-amniotique à des concentrations élevées (Einarson et al., 2001).</p> <p>Altération de la néphrogénèse possible suite à l'exposition in utero aux aminoglycosides (réduction du nombre de néphrons, altération de la taille et de la forme des glomérules, nécrose des tubules proximaux avec inhibition de la réabsorption des</p>

			<p>nutriments clés)(Fryer and Welsh, 2019).</p> <p>La Cmax de la gentamicine atteindrait 34 voire 42% des concentrations maternelles dans l'ombilic selon les études (Nahum et al., 2006). Elle est utilisée en bithérapie en cas de suspicion de chorioamnionite (élargissement du spectre aux bactéries à Gram négatif, distribution rapide fœtale jusqu'à &gt;5µg/mL et au t1/2vie de 5-6h environ lors de son administration SID chez la mère). Passage placentaire non influencé par la présence d'une infection intra-amniotique (Viel-Theriault et al., 2019).</p>
<p><b>FLUOROQUINOLONES</b></p> <p>Marbofloxacin Ibafloxacin Enrofloxacin Pradofloxacin Orbifloxacin</p> <p><u>Antibiogramme obligatoire</u></p>	OUI	<p>C – D (sauf <i>Ibafloxacin</i> A)</p>	<p><b><i>Non spécifique à la gestation</i></b></p> <p>Utilisation réservée aux patients intolérants aux betalactamines ou aux macrolides. Complexification du profil toxicologique avec l'augmentation de la fréquence d'utilisation et du nombre de molécules : convulsions en cas d'association avec des AINS, photophobie, toxicité pour le cristallin chez le chien et la rétine chez le chat (décrites après l'administration de doses prolongées ou élevées)(Rebuelto and Loza, 2010).</p> <p><b><i>Pendant la gestation</i></b></p> <p><b><u>D'après les RCP :</u></b></p> <p>Absence de données pour l'orbifloxacin.</p> <p>Malformations oculaires fœtales induites par la pradofloxacin chez le rat (doses fœtotoxiques et maternotoxiques).</p> <p>Innocuité établie chez la chienne gestante pour l'ibafloxacin.</p> <p>Innocuité non établie pour les autres quinolones. Pas d'effet tératogène, fœtotoxique ou maternotoxique mis en évidence chez les animaux de laboratoire (rat, lapins ou chinchilas) aux doses thérapeutiques.</p> <p><b><u>D'après a littérature vétérinaire :</u></b></p> <p>Absence d'effets embryotoxiques ou fœtotoxiques mais à éviter de préférence (Wiebe and Howard, 2009).</p> <p>Passage placentaire restreint : diffusion passive faible, extraction active par des transporteurs placentaires chez certaines espèces (inconnu chez la chienne et la chatte). Les nouvelles fluoroquinolones pourraient traverser le placenta de façon plus importante (Rebuelto and Loza, 2010).</p> <p>Contre-indiquées en fin de gestation car risque d'arthropathie sur les jeunes en croissance (grandes races canines notamment) (Giguère, 2013).</p> <p>Utilisation controversée dont le bénéfice peut parfois surpasser les risques d'anomalies cartilagineuses dans la population pédiatrique (Gonzales, 2018).</p> <p>Pas de lésions fœtales ou néonatales induites par l'administration d'enrofloxacin à la jument en fin de gestation. Même observation en début de gestation lors d'une administration de courte durée chez la jument (6,75mg/kg/j PO pendant 14 jours) : absence de lésions fœtales apparentes, diffusion dans le fluide amniotique et allantoïque (Canisso et al., 2019b).</p> <p><b><u>D'après la littérature humaine :</u></b></p> <p>Passage transplacentaire de la ciprofloxacin en concentrations quantifiables dans le cordon ombilical et dans le fluide amniotique. Soit en moyenne dans le</p>

			<p>fluide amniotique : 0,12 +/- 0,06µg/mL 2 à 4h puis 0,10+/-0,04µg/mL 10 à 12 heures après l'administration de 200mg IV q12h à 20 femmes entre 19 et 25 semaines de grossesse)(Einarson et al., 2001; Nahum et al., 2006).</p> <p>Arthropathies plutôt rare chez l'Homme : aucun impact sur le risque de malformations musculo-squelettiques mis en évidence pour la ciprofloxacine, la norfloxacine ou l'ofloxacine (voire les fluoroquinolones en général) en per-partum, quel que soit le trimestre de la gestation (Einarson et al., 2001; Shehata and Nelson-Piercy, 2001).</p>
<p><b>TETRACYCLINES</b></p> <p>Doxycycline Tétracycline Oxytétracycline</p>	OUI	D	<p><b><i>Non spécifique à la gestation</i></b></p> <p>Hépatotoxicité maternelle dose-dépendante (hépatite aiguë secondaire et stéatose risquées du fait de l'inhibition de la synthèse protéique et de la diminution de la formation de lipoprotéines). Lésions hépatiques exacerbées par une insuffisance rénale. Pancréatite aussi possible. Le mécanisme général est peu connu (Giguère, 2013; Papich and Davis, 1986; Wiebe and Howard, 2009)</p> <p>Toxicité œsophagienne (surtout chez le chat) : administrer avec de l'eau ou la nourriture (Lappin et al., 2017).</p> <p><b><i>Pendant la gestation</i></b></p> <p><b><u>D'après les RCP :</u></b> innocuité non établie chez les mères malgré l'absence de signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité sur les animaux de laboratoire (RCP)</p> <p><b><u>D'après la littérature vétérinaire :</u></b></p> <p>Embryotoxicité, anomalies congénitales, mortalité intra-utérine, mort-nés et naissances prématurées ont été rapportées chez le rat et le porc (Wiebe and Howard, 2009).</p> <p>Rapport de cas de multiples anomalies congénitales présentées par une portée entière de Golden retrievers (traitement de la polyarthrite auto-immune maternelle à la fin du 1er tiers de gestation avec de la doxycycline, de la prednisolone et du tramadol) : relation de cause à effet non prouvée mais tératogénicité à suspecter seule ou en association pour un des 3 traitements (Kaplan et al., 2018).</p> <p>Accès au fœtus restreint pour la doxycycline (Giguère, 2013) mais se concentre dans le fluide allantoïque chez la jument. Absence de signes cliniques évocateurs d'une toxicité (diarrhée ou ictère) ou d'altérations des paramètres sanguins (numération formule et biochimie complètes normaux) chez les poulains et la mère après une administration en fin de gestation (10mg/kg/12h PO du 320e jour de gestation à la mise-bas)(Canisso et al., 2019a).</p> <p><b><u>D'après la littérature humaine :</u></b></p> <p>Absence de corrélation significative avec une augmentation du risque de malformations par les rapports de surveillance lors de l'emploi des tétracyclines (Einarson et al., 2001).</p> <p>Chélation calcique à risque (moins probable sur une courte durée d'administration per-partum de doxycycline) de décoloration dentaire (si exposition concomitante à la calcification dentaire) et</p>

			d'inhibition de la croissance osseuse fœtale (effets en théorie réversibles)(Einarson et al., 2001; Giguère, 2013; Gonzales, 2018; Papich and Davis, 1986; Shehata and Nelson-Piercy, 2001; Wiebe and Howard, 2009). Risque en général majoré par une prescription de longue durée.
<p><b>SULFAMIDES</b> (triméthoprime)</p> <p>Sulfadimidine Sulfadoxine Sulfaméthoxazole (cotrimoxazole si potentialisée) Sulfadiméthoxine</p>	OUI	B, C ou D (selon les études)	<p><b>Non spécifique à la gestation</b></p> <p>Déconseillés en l'absence d'analyses biochimiques et de monitoring étroit chez les insuffisants rénaux ou les individus atteints de pyomètre (aggravation de l'atteinte rénale possible)(Wiebe and Howard, 2009).</p> <p><b>Pendant la gestation</b></p> <p><b><u>D'après les RCP et la littérature vétérinaire:</u></b> Effets tératogènes et fœtotoxiques rapportés chez les animaux de laboratoire à des doses supérieures aux doses thérapeutiques recommandées (Giguère, 2013). Mais effets tératogènes et fente palatine observés à des doses élevées de triméthoprime-sulfaméthoxazole chez le rat (Wiebe and Howard, 2009).</p> <p><b><u>D'après la littérature humaine :</u></b> Passage transplacentaire des sulfamides quelle que soit la période de gestation concernée, mais pas de mise en évidence d'une modification du risque tératogène chez l'Homme lors de l'administration per partum (Einarson et al., 2001). Risque d'ictère néonatal sévère en cas d'administration en fin de gestation chez la femme (déplacement compétitif de la bilirubine fœtale et anémie hémolytique aiguë causée par la déficience en glucose-6-phosphate dehydrogenase fœtale)(Einarson et al., 2001; Giguère, 2013; Papich and Davis, 1986; Wiebe and Howard, 2009). Augmentation du risque d'anomalie cardiovasculaire, uro-génitale et palatine chez la femme non supplémentée en acide folique avant la gestation (absence d'augmentation du risque lors de supplémentation préalable) (Einarson et al., 2001).</p>
<p><b>PHENICOLES</b></p> <p>Chloramphénicol</p>	OUI	C - D	<p><b>Pendant la gestation</b></p> <p><b><u>D'après les RCP :</u></b> Utilisation locale uniquement. Innocuité non établie autrement.</p> <p><b><u>D'après la littérature vétérinaire :</u></b> Risque mortel pour le fœtus (Papich and Davis, 1986). Observation d'anomalies chromosomales chez la souris (pas chez le rat). Absence d'anomalies congénitales en médecine humaine (Wiebe and Howard, 2009).</p> <p><b><u>D'après la littérature humaine :</u></b> Effets secondaires fœtaux rapportés (syndrome du nouveau-né gris, voir l'annexe 8) (Giguère, 2013; Shehata and Nelson-Piercy, 2001). Passage transplacentaire facile (29 à 106% des concentrations maternelles atteintes dans le sérum de l'ombilic)(Giguère, 2013; Nahum et al., 2006).</p>

<p><b>NITRO-IMIDAZOLES</b></p> <p>Métronidazole Dimétridazole</p>	<p>OUI</p>	<p>B - C (selon les études)</p>	<p><i>Pendant la gestation</i></p> <p><b><u>D'après les RCP :</u></b> Résultats contradictoires pour les effets tératogènes et embryotoxiques chez les animaux de laboratoire</p> <p><b><u>D'après la littérature vétérinaire :</u></b> Propriétés mutagènes et génotoxiques chez les bactéries, carcinogènes chez les rongeurs (Einarson et al., 2001; Giguère, 2013; Papich and Davis, 1986) Utilisation possible à l'approche du terme : absence d'effets indésirables chez le rat et la souris lors d'administration de doses allant jusqu'à 5 fois celle recommandée en médecine humaine. Possible augmentation du risque de fente palatine lors de l'utilisation de métronidazole au cours du 1er trimestre (donnée conflictuelle) (Wiebe and Howard, 2009).</p> <p><b><u>D'après la littérature humaine :</u></b> Pas d'association avec un cancer chez l'Homme après une 40aine d'années d'utilisation (Einarson et al., 2001). Pas de mise en évidence d'augmentation du risque de malformations majeures ou d'effets secondaires chez le fœtus (études épidémiologiques récentes) mais quelques cas de malformations faciales rapporté donc non recommandés per-partum (Einarson et al., 2001)</p>
---	------------	-------------------------------------	--

# **ANNEXE 5 - Antibiotiques référencés dans la littérature selon les indications chez la mère**

Indications	Antibiotique(s) en :		Précautions <i>toxicité, remarques</i>
	Première intention	Seconde intention <i>et/ou alternatives</i>	
Antibioprophylaxie ( <i>Streptocoques</i> <i>béta-hémolytiques</i> )	<b>Pénicilline G</b> (Guerrero et al., 2018; Winn, 2007)	<b>Ampicilline</b> <i>ou</i> <b>Céfazoline</b> (Winn, 2007)	Critères justifiant l'antibioprophylaxie (culture positive, historique de mortalité néonatale) et efficacité controversés
Antibioprophylaxie ( <i>Césarienne</i> )	<b>Bétalactamines</b> (Harris et al., 2019)	<b>Gentamicine</b> <i>ou</i> <b>Clindamycine</b> (Harris et al., 2019)	Utilisation de la gentamicine ou la clindamycine si risque infectieux important. Risque néphrotoxique et ototoxique de la gentamicine
Infection intra-amniotique	<b>Pénicilline G</b> <i>ou</i> <b>Ampicilline-sulbactam</b> <i>ou</i> <b>Céfazoline</b> <i>ou</i> <b>Gentamicine</b> (Chapman et al., 2014; Viel-Therault et al., 2019)	<b>Macrolides</b> (Viel-Therault et al., 2019; Yoon et al., 2019) <i>ou</i> <b>Clarithromycine</b> + <b>Métronidazole</b> + <b>Ceftriaxone</b> (Oh et al., 2019)	Diffusion sub-optimale pour les antibiotiques de seconde intention. Etudes supplémentaires nécessaires (qualité d'évidence faible) (Chapman et al., 2014). Risque néphrotoxique et ototoxique de la gentamicine. Risque tératogène et embryotoxique controversé pour le métronidazole.
Placentite	<b>Pénicilline</b> <i>ou</i> <b>Gentamicine</b> <i>ou</i> <b>TMPS</b> (Coutinho da Silva et al., 2013; LeBlanc et al., 2012; Macpherson et al., 2017, 2013; Murchie et al., 2006)		Risque néphrotoxique et ototoxique de la gentamicine. Effets tératogènes et fœtotoxiques possibles (ictère néonatal sévère, fente palatine voire autres anomalies congénitales) pour les TMPS.
Chorioamnionite	<b>Ciprofloxacine</b> + <b>Gentamicine</b> (Launay et al., 2009)	<b>Azithromycine</b> (Grigsby et al., 2012)	Risque d'arthropathie chez le nouveau-né en cas d'administration en fin de gestation et acquisition rapide d'une antibiorésistance avec les fluoroquinolones.
Endométrite	<b>Doxycycline</b> (Kitaya et al., 2017, 2016)	<b>Métronidazole</b> + <b>Ciprofloxacine</b> (Kitaya et al., 2017, 2016)	Doxycycline donnée sur une longue durée pour réduire les échecs d'implantation et les complications obstétriques ou néonatales secondaires à l'endométrite (Kitaya et al., 2017, 2016). Risque tératogène et embryotoxique controversé pour le métronidazole. Risque d'arthropathie chez le nouveau-né en cas d'administration en fin de gestation et acquisition rapide d'une antibiorésistance avec les fluoroquinolones.



Métrite	<b>Bétalactamines</b> (Gonzales, 2018; Wiebe and Howard, 2009)	<b>Aminoglycosides</b> <i>ou</i> <b>Fluoroquinolones</b> <i>ou</i> <b>C3G</b> <i>ou</i> <b>Intervention chirurgicale</b> (retrait des parties retenues et lavage utérin, ovariectomie) (Gonzales, 2018; Wiebe and Howard, 2009)	Antibiothérapie longue (2-4 semaines) (Wiebe and Howard, 2009). Antibiotiques de 2 <sup>ème</sup> intention seulement si sensibilité connue et atteinte sévère. Risque néphrotoxique et ototoxique des aminoglycosides. Risque d'arthropathie chez le nouveau-né en cas d'administration en fin de gestation et acquisition rapide d'une antibiorésistance avec les fluoroquinolones.
Pyomètre	<u>Fluoroquinolones</u> <b>Enrofloxacin</b> <i>ou</i> <b>Marbofloxacin</b> + <u>Bétalactamines</u> <b>Ampicilline</b> <i>ou</i> <b>Amoxicilline-acide clavulanique</b> <i>ou</i> <b>C3G</b> (Contri et al., 2015; Fieni et al., 2014; Hagman, 2018) <i>ou</i> <b>Amoxicilline-acide clavulanique</b> (Sperling et al., 2018)	<b>Aminoglycosides</b> <i>ou</i> <b>TMPS</b> (Wiebe and Howard, 2009)	Favoriser l'ovariectomie. Bithérapie surtout en cas de choc septique. Risque d'arthropathie chez le nouveau-né en cas d'administration en fin de gestation et acquisition rapide d'une antibiorésistance avec les fluoroquinolones. Risque néphrotoxique et ototoxique des aminoglycosides. Effets tératogènes et fœtotoxiques possibles (ictère néonatal sévère, fente palatine voire autres anomalies congénitales) pour les TMPS. Durée minimale efficace non établie : 5 jours en association à l'aglépristone (Contri et al., 2015) vs au moins 2-3 semaines (Wiebe and Howard, 2009)
Rupture de la paroi utérine	<b>Amoxicilline-acide clavulanique</b> (Chong, 2017; Davies et al., 2016)	<b>Ampicilline-sulbactam</b> + <b>Enrofloxacin</b> (Davies et al., 2016)	Intervention chirurgicale nécessaire en parallèle. Risque d'arthropathie chez le futur nouveau-né (si le fœtus est encore vivant) pour l'enrofloxacin.
Vaginite		<b>Amoxicilline-acide clavulanique</b> <i>ou</i> <b>Macrolides</b> (Cluver et al., 2017; Contro, 2018)	Aucun traitement nécessaire chez la chienne en première intention. Les antibiotiques de seconde intention sont ceux référencés chez la femme.
Brucellose		<b>Enrofloxacin</b> <i>ou</i> <b>Doxycycline</b> + <b>Aminoglycosides</b> (Solís García del Pozo and Solera, 2012) <i>ou</i> <b>Stérilisation et dépistage sérologique en élevage</b> (Kauffman and Petersen, 2019; Wiebe and Howard, 2009)	Traitement non recommandé en première intention (bactériémie épisodique, bactérie intracellulaire, récurrences fréquentes) (Buhmann et al., 2019; Graham and Taylor, 2012; Kauffman and Petersen, 2019; Pretzer, 2008; Wiebe and Howard, 2009). Plusieurs mois de traitement nécessaires si envisagé, aux multiples risques toxiques (tétracycline + aminoglycoside ou fluoroquinolone).

Escherichia coli	<i>toujours selon l'antibiogramme</i>		Contrôler les causes favorisantes en premier lieu.
Campylobacteriose	<b>Macrolides</b> (Graham and Taylor, 2012; Pretzer, 2008; Sahin et al., 2014)	<b>Fluoroquinolones</b> <i>ou</i> <b>Tétracyclines</b> <i>ou</i> <b>Aminoglycosides</b> (Pretzer, 2008)	Auto-résolution de l'infection chez l'Homme (Sahin et al., 2014) Risque d'arthropathie chez le futur nouveau-né en cas d'administration en fin de gestation et acquisition rapide d'une antibiorésistance avec les fluoroquinolones. Risque néphrotoxique et ototoxique des aminoglycosides. Risques toxiques multiples des tétracyclines chez la mère et le fœtus.
Salmonellose	<u>Bétalactamines</u> : <b>ampicilline-sulbactam</b> <i>ou</i> <b>amoxicilline-acide clavulanique</b> (Delcourt et al., 2019; Graham and Taylor, 2012)	<b>Gentamicine</b> <i>ou</i> <b>Fluoroquinolones</b> (Graham and Taylor, 2012) <i>ou</i> <b>TMPS</b> (Pretzer, 2008) <i>ou</i> <b>Chloramphénicol</b> (Pretzer, 2008)	Risque d'arthropathie chez le futur nouveau-né en cas d'administration en fin de gestation et acquisition rapide d'une antibiorésistance avec les fluoroquinolones. Risque néphrotoxique et ototoxique des aminoglycosides. Chloramphénicol interdit en Europe.
Streptococcose	<b>Bétalactamines</b> <i>ou</i> <b>Macrolides</b> (Graham and Taylor, 2012)		Etablir la sensibilité bactérienne d'abord (Lamm et al., 2010).
Staphylococcose	<u>Bétalactamines</u> : <b>Amoxicilline-acide clavulanique</b> <i>ou</i> <b>Ampicilline-sulbactam</b> <i>ou</i> <b>C1G</b> (Graham and Taylor, 2012)	<b>Aminoglycosides</b> <i>ou</i> <b>Fluoroquinolones</b> (Graham and Taylor, 2012)	Risque d'arthropathie chez le futur nouveau-né en cas d'administration en fin de gestation et acquisition rapide d'une antibiorésistance avec les fluoroquinolones. Risque néphrotoxique et ototoxique des aminoglycosides.
Leptospirose	<u>Pénicillines IV</u> : <b>Pénicilline G</b> <i>ou</i> <b>Amoxicilline</b> <i>ou</i> <b>Ampicilline</b> (Graham and Taylor, 2012)	<b>Doxycycline</b> (Graham and Taylor, 2012)	Favoriser la vaccination des reproducteurs dès le plus jeune âge. Désinfection, lutte contre les rongeurs (Graham and Taylor, 2012). Risques toxiques multiples des tétracyclines chez la mère et le fœtus.
Listeriose	<u>Pénicilline</u> ( <b>amoxicilline</b> <i>ou</i> <b>ampicilline</b> <i>ou</i> <b>benzylpénicilline</b> ) + <b>Gentamicine</b> (Graham and Taylor, 2012; Luque-Sastre et al., 2018; Sapuan et al., 2017)	<b>Erythromycine</b> <i>ou</i> <b>TMPS</b> (Graham and Taylor, 2012; Luque-Sastre et al., 2018; Sapuan et al., 2017)	Résistance intrinsèque aux céphalosporines de spectre large (Sapuan et al., 2017). Risque néphrotoxique et ototoxique des aminoglycosides. Effets tératogènes et fœtotoxiques possibles (ictère néonatal sévère, fente palatine voire autres anomalies congénitales) pour les TMPS.

Mycoplasmosse	<b>Macrolides</b> <i>ou</i> <b>Lincosamides</b> (Graham and Taylor, 2012; Murtha and Edwards, 2014)	<b>Tétracyclines</b> <i>ou</i> <b>Fluoroquinolones</b> (Graham and Taylor, 2012; Murtha and Edwards, 2014)	Jamais de bétalactamines (absence de parois). Risque d'arthropathie chez le futur nouveau-né en cas d'administration en fin de gestation et acquisition rapide d'une antibiorésistance avec les fluoroquinolones. Risques toxiques multiples des tétracyclines chez la mère et le fœtus.
Chlamydiafilose	<b>Doxycycline</b> (Graham and Taylor, 2012; Gruffydd-Jones et al., 2009)		Risques toxiques multiples des tétracyclines chez la mère et le fœtus. Favoriser la vaccination chez les individus vivant en refuges ou en élevages suspects (Gruffydd-Jones et al., 2009).
Fièvre Q	<b>Tétracyclines</b> + <b>Fluoroquinolones</b> (Clay et al., 2018; Graham and Taylor, 2012)		Risques toxiques multiples des tétracyclines chez la mère et le fœtus. Risque d'arthropathie chez le futur nouveau-né en cas d'administration en fin de gestation et acquisition rapide d'une antibiorésistance avec les fluoroquinolones.

## ANNEXE 6 - Antibiotiques conseillés en première intention chez le chiot et le chaton

Ce sont les antibiotiques à l'index thérapeutique large (antibiotiques non disponibles en France et/ou utilisés hors AMM non inclus).

Famille	Passage dans le lait	Précisions (Risque(s) encouru(s) & précautions à prendre)
<b>BETALACTAMINES</b>  Amoxicilline Acide clavulanique Ampicilline Sulbactam Pénicilline G Céfalexine Céfazoline	(OUI) selon la molécule, l'espèce	<p><b><u>D'après la littérature vétérinaire :</u></b>  Recommandées chez le nouveau-né : index thérapeutique large et activité bactéricide (Jones, 1987; Papich and Davis, 1986). Antibiothérapie de choix en terme de résultats cliniques lors d'infection bactérienne chez le chiot (meilleur succès thérapeutique rapporté pour l'amoxicilline-acide clavulanique puis l'ampicilline, moins bons résultats pour les céphalosporines). Impact plus faible de l'amoxicilline par rapport à l'ampicilline sur la mise en place d'une flore digestive résistante lors d'administration PO (mauvaise absorption PO et sensibilité moindre d'<i>E.coli</i> et <i>Salmonella</i> pour l'ampicilline par rapport à l'amoxicilline)(Jones, 1987)(Münnich and Küchenmeister, 2014).</p> <p><b><u>D'après la littérature humaine :</u></b>  <u>Ampicilline</u> : Spectre d'activité plus large (bactéries à Gram négatif incluses) de l'ampicilline par rapport à la pénicilline G et meilleure pénétration du LCS mais administrations répétées IV nécessaires (2 à 4 fois par jour). Augmentation mondiale de l'antibiorésistance des bactéries à Gram négatif à l'ampicilline (notamment <i>Klebsiella</i> spp et la plupart des souches de <i>S.aureus</i>) (Darmstadt et al., 2009).  Diarrhée et candidose décrites suite à l'exposition du nourrisson à l'ampicilline par le lait (van Wattum et al., 2019).  <u>Pénicilline G</u> : disponible sous forme longue action (IM SID), coût avantageux et meilleure activité contre les bactéries à Gram positif par rapport à l'ampicilline et à l'amoxicilline. Défaut d'activité contre certaines bactéries : Staphylocoques à bêtalactamase, résistance croissante des pneumocoques (Darmstadt et al., 2009).  Excrétée en faibles quantités dans le lait chez la femme donc considérée compatible avec l'allaitement (0,03% de la dose maternelle quotidienne serait présente dans le lait, soit 1,2 à 3,6µg/dL dans le lait pour des concentrations sériques de 6 à 120µg/dL) (Nahum et al., 2006).  <u>Amoxicilline</u> : excrétée en faibles quantités dans le lait (0,1 - 0,6µg/mL en moyenne suite à une dose thérapeutique). Administration considérée compatible avec l'allaitement au sein (aucun effet secondaire observé chez les nouveau-nés concernés) (Nahum et al., 2006). Plus généralement le nourrisson est exposé avec le lait à &lt; 0,5% de la dose thérapeutique habituellement prescrite pour les bêtalactamines (pénicilline G, amoxicilline, céphalexine, céfotaxime, céfazoline et ceftriaxone notamment) (van Wattum et al., 2019).  <u>Céphalosporines</u> : pas de preuve de toxicité particulière ou de dangerosité pour les nouveau-nés. Index thérapeutique large et excellente pénétration du LCS pour la céfotaxime (pour les C3G en général sauf exception) : antibiotique de 1er choix pour les méningites à bactéries Gram négatif (mais risque de souches résistantes et d'activité insuffisante). Antibiotiques de 2nd choix en cas de septicémie néonatale du fait du prix élevé et du spectre variable (insuffisant contre les bactéries à Gram négatif pour les C1G comme la céphalexine ou la céfazoline et activité possiblement compromise contre les bactéries à Gram positif comme <i>S.aureus</i> et <i>Streptococcus pyogenes</i> pour les C3G). Absence de synergie avec les aminoglycosides et émergence de résistances plus préoccupante que pour l'association pénicillines/aminoglycosides (Darmstadt et al., 2009).  Possible facteur aggravant une hyperbilirubinémie par la ceftriaxone du fait de sa forte liaison protéique (compétition endogène avec la bilirubine sur l'albumine) et de son élimination biliaire : kernictère secondaire possible (encéphalopathie néonatale secondaire à une hyperbilirubinémie)(Darmstadt et al., 2009; Lu and Rosenbaum, 2014).  Hypersensibilité (dont réactions cutanées) aux betalactamines chez le</p>

		<p>nourrisson et le jeune enfant (non décrites chez le chien ou le chat) (Roberts et al., 2014).</p> <p>L'exposition aux céphalosporines pourrait être un facteur de risque de développement de lésions et d'insuffisance rénale aiguë chez les prématurés (Fryer and Welsh, 2019).</p>
<p><b>MACROLIDES</b></p> <p>Spiramycine Erythromycine Azithromycine</p>	OUI	<p><b><u>D'après la littérature vétérinaire :</u></b></p> <p>L'érythromycine et la tylosine (hors AMM) feraient partie des antibiotiques les plus sûrs : réactions secondaires rares et peu sévères (irritation gastro-intestinale au plus). Indications cependant limitées du fait du spectre d'activité et de leur concentration dans les poumons (pneumonies surtout)(Jones, 1987). Clairance majoritairement hépatique : prudence chez le nouveau-né ou en cas d'altération de la fonction hépatique (Jones, 1987). L'azithromycine s'accumule dans le lait par trappage ionique (Gonzales, 2018; Wiebe and Howard, 2009).</p> <p><b><u>D'après la littérature humaine :</u></b></p> <p>Pas de preuve de toxicité particulière ou de dangerosité pour les nouveau-nés. Des effets secondaires respiratoires ou gastro-intestinaux existent malgré tout (et sont parfois recherchés) (Nakajima et al., 2019) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diminution de la sécrétion de mucine, amélioration de l'activité ciliaire et suppression des cytokines inflammatoires dans le système respiratoire : prévention du remodelage pulmonaire</li> <li>- agoniste de la motiline (favorise la motilité gastro-duodénale par fixation sur les récepteurs des muscles lisses) : traitement de l'iléus paralytique chez le nouveau-né (réduction possible du temps de transit gastro-intestinal chez le nourrisson de faible poids de naissance et le prématuré avec l'érythromycine ou la clarithromycine PO).</li> </ul> <p>Exposition du nourrisson à &lt;1% de la dose thérapeutique habituellement prescrite d'érythromycine, et en concentration modérées par rapport à la concentration initiale maternelle. Mais diarrhée, irritabilité et sténose du pylore ont déjà été décrites suite à l'exposition du nourrisson. Pour l'azithromycine c'est un peu plus de 2% de la dose thérapeutique qui passe dans le lait (Gonzales, 2018; van Wattum et al., 2019; Wiebe and Howard, 2009).</p>
<p><b>LINCOSAMIDES</b></p> <p>Clindamycine Lincomycine</p>	OUI	<p><b><u>D'après la littérature vétérinaire :</u></b></p> <p>Pas de preuve de toxicité particulière ou de dangerosité pour le nouveau-né (pharmacologiquement proches des macrolides). Indiqués pour les infections à bactéries à Gram positif et les anaérobies (concentrations thérapeutiques efficaces contre les ostéomyélites à staphylocoques). Excrétés dans la bile et l'urine (attention à la maturité et à l'insuffisance hépatique et rénale)(Jones, 1987).</p> <p><b><u>D'après la littérature humaine :</u></b></p> <p>Excrétion de la clindamycine dans le lait associée à au moins un rapport de cas d'hématochézie et à un risque de diarrhée sévère (Wiebe and Howard, 2009). L'administration de clindamycine serait compatible avec l'allaitement (Nahum et al., 2006) : exposition du nourrisson à environ 3% de la dose thérapeutique habituelle (van Wattum et al., 2019).</p>

# **ANNEXE 7 - Antibiotiques déconseillés en première intention chez le chiot et le chaton**

*Antibiotiques non disponibles en France et/ou utilisés hors AMM non inclus.*

Famille	Passage dans le lait	Risque(s) toxique(s), indication(s) et précaution(s) permettant d'envisager l'utilisation (balance bénéfice/risque)
<b>AMINOGLYCOSIDES</b>  Gentamicine	OUI	<p><b><u>Risque toxique encouru :</u></b>  Index thérapeutique le plus étroit de tous les antibiotiques communément utilisés chez le jeune : excrétion limitée par l'immaturité rénale (accumulation toxique de la gentamicine dans le cortex rénal, la lymphe et les tissus vestibulo-cochléaires) (Jones, 1987)(Münnich and Küchenmeister, 2014).  Néphrotoxicité et ototoxicité corrélées à des pics de concentrations plasmatiques respectivement &gt; à 2µg/mL et 12µg/mL (peu fréquente chez le nouveau-né) en médecine humaine (Roberts et al., 2014).  Une néphrotoxicité aurait été rapportée chez le nouveau-né lors d'application de gentamicine en topiques (absorption significative) (Einarson et al., 2001).  Apparition de l'ototoxicité en partie liée au début de la fonction auditive chez le chat : les chatons dont la cochlée est immature (avant 8 jours en moyenne) seraient moins sensibles à l'ototoxicité des aminoglycosides d'après (Shepherd and Martin, 1995).</p> <p><b><u>En faveur de l'utilisation :</u></b>  La dose et la durée d'administration de la gentamicine dans les unités de soins intensifs n'auraient pas été associées à une augmentation de la probabilité de défaillance auditive chez le nouveau-né dans une étude rétrospective (Puia-Dumitrescu et al., 2018).  La néomycine est l'aminoglycoside le moins néphrotoxique, suivi de la gentamicine, de la tobramycine et de l'amikacine (la streptomycine serait le plus toxique)(McWilliam et al., 2017).  Elargissement du spectre à la plupart des bactéries à Gram négatif : antibiothérapie de 1ère ligne en association avec une pénicilline (amoxicilline, ampicilline ou pénicilline G) dans le cadre de la septicémie néonatale en médecine humaine (spectre d'activité, synergie et effet post-antibiotique : suppression prolongée de la croissance bactérienne)(Darmstadt et al., 2009).</p> <p><b><u>Précautions à prendre :</u></b>  La perfusion rénale doit être optimale (jamais en cas de déshydratation, de choc, d'altération de la fonction rénale, d'insuffisance rénale, d'utilisation concomitante de diurétiques) : la clairance doit toujours être adéquate si son utilisation est nécessaire.  Ne pas utiliser en cas d'asphyxie chez le nouveau-né : l'activité antimicrobienne serait altérée à pH et à P<sub>O2</sub> faibles (conditions métaboliques rencontrées)(Jones, 1987).  Le monitoring du niveau de concentrations devrait être considéré en cas d'administration aux chatons et aux chiots en état critique, comme suggéré par les recommandations en humaine (Jones, 1987).  Emergence de résistances à la gentamicine chez certains patients hospitalisés dans les pays développés (Darmstadt et al., 2009), notamment en cas de pathologies pulmonaires secondaires à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (McWilliam et al., 2017).  Passage de la gentamicine dans le lait à des concentrations modérées (Nahum et al., 2006; Wiebe and Howard, 2009) mais administration considérée compatible avec l'allaitement chez la femme (peu absorbée par le tractus gastro-intestinal) : seulement la moitié des nouveau-nés concernés présenteraient des concentrations sériques détectables mais faibles, sans signes cliniques associés (Nahum et al., 2006)</p>
<b>NITRO-IMIDAZOLES</b>  Métronidazole	OUI	<p><b><u>Risque toxique encouru :</u></b>  Altération de la flore digestive (risque de diarrhée sévère chez le nouveau-né) et toxicité nerveuse centrale (dose-dépendant, en général prolongée ou trop élevée) (Peterson et al., 2011).</p> <p><b><u>En faveur de l'utilisation :</u></b>  Elargissement du spectre aux anaérobies et aux bactéries à Gram négatif.</p>

		<p>Grande distribution tissulaire après l'administration orale (Jones, 1987)</p> <p><b>Précautions à prendre :</b>  Réduire la dose en cas d'altération de la fonction hépatique (Ioannides et al., 1981; Jones, 1987)  Excrétion dans le lait en fortes concentrations : écarter la portée du lait pendant au moins 12 à 24h après l'administration de métronidazole chez la mère (van Wattum et al., 2019; Wiebe and Howard, 2009).  Exposition du nourrisson à 11% de la dose thérapeutique habituelle (des selles molles, un refus de l'alimentation et une candidose ont été décrits lors d'exposition)(van Wattum et al., 2019).</p>
<p><b>« TMPS »</b>  <i>Sulfamides-triméthoprime</i></p> <p>Sulfadimidine  Sulfadoxine  Sulfaméthoxazole  Sulfadiméthoxine</p>	OUI	<p><b>Risque toxique encouru :</b>  Index thérapeutique de l'association triméthoprime-sulfamide assez large mais utilisation limitée du fait de la pharmacocinétique et des effets secondaires du triméthoprime (myélocytopénie) : anomalies hématologiques (effet anti-folique) dont anémie, leucopénie et thrombocytopénie. Les sulfamides peuvent entraîner des désordres auto-immuns (Gonzales, 2018; Jones, 1987; Peterson et al., 2011; Wiebe and Howard, 2009).  Cholestase hépatique, kératoconjonctivite sèche (KCS), hypoprothrombinémie, cristallurie, arthropathies, réactions cutanées et allergiques ont aussi été rapportées par (Jones, 1987; Peterson et al., 2011).  Risque d'ictère néonatal sévère (risque de kernictère) : compétition endogène des sulfamides avec la bilirubine sur les protéines plasmatiques (Jones, 1987; Lu and Rosenbaum, 2014)</p> <p><b>En faveur de l'utilisation :</b>  Spectre large bactéricide, grande distribution tissulaire (dont LCS, milieu intraoculaire et intracellulaire) (Jones, 1987).</p> <p><b>Précautions à prendre :</b>  Ne pas utiliser en cas d'anémie ou de leucopénie préexistante. t<sub>1/2</sub> très long (Jones, 1987; Peterson et al., 2011).  Les chiens peuvent être plus sensibles que les autres espèces car ils ne seraient pas capables d'acétyler les sulfamides en autre métabolites (Peterson et al., 2011).</p>
<p><b>FLUOROQUINOLONES</b></p> <p>Enrofloxacin</p> <p><i>Antibiogramme obligatoire</i></p>	OUI	<p><b>Risque toxique encouru :</b>  Leur utilisation ne devrait pas être proscrite, mais le risque toxique est élevé en cas de non respect des doses thérapeutiques (Münich and Küchenmeister, 2014; Seguin et al., 2004).  Utilisation des fluoroquinolones controversée, mais dont les bénéfices peuvent surpasser les risques d'anomalies cartilagineuses dans la population pédiatrique dans certaines situations. Le risque pourrait être peu élevé chez le nouveau-né âgé de &lt; 3 semaines dont les articulations ne sont pas encore soumises à des contraintes de charge. Dans tous les cas, le consentement éclairé du propriétaire est recommandé (Gonzales, 2018; Wiebe and Howard, 2009)</p> <p><b>En faveur de l'utilisation :</b> sous réserve du respect des doses recommandées et avec antibiogramme  Septicémie néonatale engageant le pronostic vital. Nécessité d'un spectre large (bactéries à Gram négatif dont E.coli) et/ou résistances bactériennes.</p> <p><b>Précautions à prendre :</b>  Respect rigoureux des doses. Attention à la voie d'administration (pas d'administration intraveineuse au risque de dépasser facilement les doses thérapeutiques, pas de voie orale car interaction avec le lait).</p>

**ANNEXE 8 - Antibiotiques fortement déconseillés chez le chiot et/ou le chaton***Antibiotiques non disponibles en France et/ou utilisés hors AMM non inclus.*

Famille	Passage dans le lait	Risque encouru
<b>AMINOGLYCOSIDES</b>	OUI	Toxicité relativement plus importante par rapport aux autres classes antibiotiques (néphrotoxicité, ototoxicité) (Münnich and Küchenmeister, 2014). Voir l'annexe 7.
<b>FLUOROQUINOLONES</b>  Marbofloxacin Pradofloxacin Ibafloxacin Enrofloxacin Orbifloxacin  <u>Antibiogramme obligatoire</u>	OUI	<p><b><u>Toxicité dose et âge dépendante</u></b>  Une dose élevée, l'administration prolongée ou IV, une altération du métabolisme et du fonctionnement hépatique ou rénal (affection, âge) et une interaction médicamenteuse sont des facteurs de risque majeur de survenue de la toxicité des fluoroquinolones (Peterson et al., 2011; Wiebe and Hamilton, 2002).</p> <p><b><u>D'après les RCP et la littérature vétérinaire :</u></b>  Toxicité articulaire rapportée chez le jeune rat et le jeune chien (anomalie du développement du cartilage et lésions destructrices chez les jeunes &lt; 18 mois, notamment des grandes races) aux doses supérieures aux recommandations (Seguin et al., 2004). Les études de laboratoires menées chez les chiots pour la pradofloxacin ont mis en évidence une arthropathie après l'administration systémique de fluoroquinolones (RCP de la pradofloxacin).</p> <p>La toxicité articulaire serait seulement histologique chez le chat (&gt;25mg/kg/j et a priori non clinique) mais une toxicité oculaire peut aussi survenir (rétinopathie avec cécité brutale et irréversible pour des doses &gt;5mg/kg/j ou thérapeutiques IV) (Seguin et al., 2004). La voie intraveineuse risque en effet d'entraîner une Cmax élevée associée à la pénétration de la rétine. Les RCP évoquent le seuil de 20mg/kg/j pour la toxicité oculaire (cécité aiguë partielle, temporaire ou plus généralement irréversible) qui peut être atteint en cas de prescription de larges doses peu fréquentes. L'incidence de la dégénérescence rétinienne toxique chez le chat est cependant estimée à près de 0,001% d'après (Wiebe and Hamilton, 2002).</p> <p>Complexification du profil toxicologique rapportée (utilisation fréquente et augmentation du nombre de composé) : convulsions (en cas d'association avec des AINS), photophobie, toxicité du cristallin chez le chien et de la rétine chez le chat le plus souvent après l'administration de doses prolongées ou élevées (Rebuelto and Loza, 2010; Wiebe and Hamilton, 2002).</p> <p>Excrétion des fluoroquinolones en forte concentration dans le lait (risque d'arthropathie pour la portée) (Soback et al., 1994; Wiebe and Howard, 2009).</p> <p><b><u>D'après la littérature humaine :</u></b>  Absence de corrélation avec des arthropathies chez l'enfant (Einarson et al., 2001; Seguin et al., 2004)</p> <p>Les concentrations moyennes de ciprofloxacine présentes dans le lait étaient de 3,79 +/- 1,26µg/mL et 0,20 +/- 0,05µg/mL respectivement 2 et 12 heures après l'administration de 750mg PO q12h chez la femme (10 femmes en allaitement) mais l'administration de ciprofloxacine resterait compatible avec l'allaitement (Nahum et al., 2006).</p> <p>Exposition du nourrisson au cours de l'allaitement à un peu plus de 2% de la dose thérapeutique pour l'ofloxacine, et un peu moins de 2% pour la ciprofloxacine. La survenue d'une colite pseudomembraneuse perforée a été décrite chez le nourrisson suite à l'exposition à la ciprofloxacine dans le lait maternel (van Wattum et al., 2019).</p> <p>Transport d'efflux BCRP des fluoroquinolones décrit dans le foie, le rein, l'intestin, le cerveau et le lait (Alvarez et al., 2008) : risque de</p>



		développement de l'antibiorésistance aux quinolones (sous-exposition intracellulaire, exposition subthérapeutique du nouveau-né par le lait).
<b>TETRACYCLINES</b>  Doxycycline Tétracycline Oxytétracycline	OUI	<p>Risque de retard de croissance, de malformations osseuses et de colorations dentaires réversibles (chélation du calcium)(Jones, 1987; Koziolk et al., 2019; Papich and Davis, 1986; Peterson et al., 2011; Verstegen and Ito, 2019; Wiebe and Howard, 2009)(Jones, 1987; Wiebe and Howard, 2009)(Peterson et al., 2011) (Koziolk et al., 2019) (Verstegen and Ito, 2019).</p> <p><b><u>D'après la littérature vétérinaire :</u></b></p> <p>Effets anti-anabolique (Papich and Davis, 1986).</p> <p>Altération de la mise en place de la flore digestive (excrétion biliaire partielle impactant la colonisation du tractus digestif). Potentiel néphrotoxique (photosensibilité et hépatotoxicité plus rarement) donc à éviter pendant la lactation d'après (Jones, 1987; Peterson et al., 2011).</p> <p>Ne pas utiliser sauf en l'absence d'alternatives. Les effets ne sont pas prédictibles sur la base de la dose ou de la durée de traitement (Jones, 1987).</p> <p>Excrétion de la tétracycline dans le lait en concentrations modérées (Wiebe and Howard, 2009).</p> <p>Risque de décoloration dentaire plus faible avec la doxycycline sur une thérapie de court terme (majoré de façon générale pour toutes les tétracyclines en cas d'usage prolongé ou répété). Pas de décoloration dentaire chez le chiot ou le chaton de plus de 4 semaines d'après (Lappin et al., 2017).</p> <p>Toxicité oesophagienne, particulièrement chez le chat (administrer avec un peu d'eau ou de nourriture) (Lappin et al., 2017).</p> <p><b><u>D'après la littérature humaine :</u></b></p> <p>Utilisation de courte durée acceptable chez la mère lors de l'allaitement, en l'absence d'autre alternative (faible diffusion et faible absorption par voie orale, notamment du fait de l'interaction avec le lait)(Verstegen and Ito, 2019).</p> <p>Excrétion de la doxycycline dans le lait chez la femme mais utilisation pendant une courte période (1 semaine) concomitante à l'allaitement considérée « probablement sans danger » (malgré le fait que les concentrations présentent dans le lait atteindraient 30 à 40% des concentrations sanguines maternelles)(Nahum et al., 2006).</p>
<b>PHENICOLES</b>  Chloramphénicol	OUI	<p><b><u>D'après la littérature vétérinaire :</u></b></p> <p>Inhibition de la fonction myocardique rapportée chez les porcelets (Jones, 1987).</p> <p>Inhibition possible de la synthèse protéique à l'origine de la croissance rapide de cellules anormales dans la moelle épinière : possible anémie centrale et périphérique par défaut de maturation des érythrocytes (monitoring de l'hématocrite requis en cas d'utilisation) (Jones, 1987; Peterson et al., 2011).</p> <p>Sensibilité du chat plus importante (anorexie et diarrhée à une dose élevée ou prolongée) (Giguère, 2013).</p> <p>Très bonne diffusion tissulaire (dont intra-oculaire et système nerveux central) et intracellulaire. Mise en place d'une antibiorésistance lente. Mais potentiel toxique élevé et biotransformation hépatique requise (conjugaison avec l'acide glucuronique) : à éviter particulièrement chez le nouveau-né (Jones, 1987; Papich and Davis, 1986; Peterson et al., 2011).</p> <p>Sécurité d'emploi discutée chez le nouveau-né en médecine vétérinaire du fait de la toxicité rapportée chez l'enfant en médecine humaine (Gonzales, 2018).</p> <p><b><u>D'après la littérature humaine :</u></b></p> <p>Utilisation extensive avant l'apparition des céphalosporines de 3ème génération de part son spectre d'action large (incluant les rickettsies). Excellente pénétration du LCS (35 à 90% des concentrations plasmatiques indépendamment de l'inflammation méningée). Mais grande variabilité des concentrations plasmatiques et du t1/2vie après l'administration IV, IM ou PO (monitoring nécessaire) (Darmstadt et al., 2009).</p>

		<p>Effet immédiat sur l'activité respiratoire mitochondriale aux concentrations obtenues lors d'administration intraveineuse (Jones, 1987). Cette toxicité est dose et durée dépendante et bien documentée en médecine humaine (surtout chez les nourrissons prématurés ou de petit poids de naissance) : dysfonction voire collapsus cardiovasculaire connu sous le terme de syndrome du nouveau-né gris (Darmstadt et al., 2009; Wiebe and Howard, 2009).</p> <p>Syndrome du nouveau-né gris « <i>gray baby syndrom</i> » : apparition 2 à 9 jours après le traitement de vomissements, d'une détresse respiratoire, d'un refus de têter, d'une distension abdominale avec diarrhée, flaccidité, hypothermie, coloration grise et acidose métabolique. La mort survient dans 40% des cas au bout du 5ème jour d'évolution. Fréquent chez les prématurés, il est dû à la présence de concentrations plasmatiques élevées en chloramphénicol permises par l'immaturation hépatique (déficience de la voie de glucurono-conjugaison) et rénale (clairance diminuée) (Darmstadt et al., 2009; Lu and Rosenbaum, 2014; Shehata and Nelson-Piercy, 2001). Néanmoins son administration IM ou IV aurait été recommandée par l'organisation mondiale de la santé pour les nouveau-nés de &gt; 1 semaine d'âge hospitalisés pour une pneumonie sévère (1er choix) ou une septicémie (2ème choix) sans amélioration 48h après l'administration d'une bêta-lactamine associée à un aminoglycoside (Darmstadt et al., 2009).</p> <p>Le chloramphénicol est excrété dans le lait (Nahum et al., 2006; Wiebe and Howard, 2009). Il entraîne un refus de l'allaitement et des désordres gastro-intestinaux dont des vomissements chez le nourrisson exposé selon (van Wattum et al., 2019; Wiebe and Howard, 2009). Les effets sur les nouveau-nés sont inconnus mais à considérer selon (Nahum et al., 2006).</p> <p>Chez 5 femmes ayant subi des lacérations obstétriques mineures et reçu 1g PO SID pendant 8 jours, les concentrations moyennes dans le lait allaient de 1,8 à 6,1µg/mL. Plus généralement, les concentrations de chloramphénicol dans le lait atteindraient 51 à 61% des niveaux sanguins maternels, et 1,3% de la dose quotidienne administrée à la femme serait présente dans le lait (Nahum et al., 2006).</p>
--	--	---

**ANNEXE 9 - Antibiotiques référencés dans la littérature selon les indications chez le jeune (période néonatale et pré-sevrage)**

*\*indisponibles en vétérinaire*

Indications	Antibiotique(s) en :		Précautions <i>toxicité, remarques</i>
	Première intention	Seconde intention <i>et/ou alternatives</i>	
Septicémie néonatale	<p><u>Pénicillines potentialisées :</u>  <b>Amoxicilline-acide clavulanique</b>            (Giguère, 2013; Münnich and Küchenmeister, 2014; Seguin et al., 2004; Zakošek Pipan et al., 2019)  <i>ou</i>  <b>Ampicilline-sulbactam</b>            (Giguère, 2013; Seguin et al., 2004)  <u>Bithérapie (médecine humaine):</u>  <b>Gentamine + Pénicilline</b>  <i>(voie parentérale en hospitalisation)</i>  <i>ou</i>  <b>Gentamicine + amoxicilline</b>  <i>(PO ou IM hors hospitalisation)</i>            (Fuchs et al., 2018)</p>	<p>Céphalosporines :  <b>C1G ou C2G</b>            (Giguère, 2013)  <b>Fluoroquinolones</b>            (Seguin et al., 2004)  <b>Fluoroquinolones ou C3G</b>            (si antibiorésistance)            (Meloni et al., 2014)  <b>Céfotaxime ou vancomycine* ou Erythromycine ou pipéracilline*</b>            (Gollehon and Anderson-Berry, 2019)</p>	<p>Antibiothérapie de large spectre par voie parentérale en urgence en attendant les résultats de l'antibiogramme (Seguin et al., 2004). Une culture négative sur 36-48h suffirait à confirmer la résolution dans la majorité des cas (Gollehon and Anderson-Berry, 2019). Attention la culture bactérienne peut revenir négative (Meloni et al., 2014) malgré la présence d'un sepsis. Les C3G et fluoroquinolones ont été rapportées comme plus efficaces dans un contexte de multi résistance pour 88% des souches isolées (dont 6% à tous les antibiotiques testés) d'après Meloni et al. (2014). Attention au risque néphrotoxique des aminoglycosides et des fluoroquinolones. Attention à l'acquisition rapide de résistances aux fluoroquinolones.</p>
Omphalite	<p><b>Bétalactamines</b>  <i>ou</i>  <b>Aminoglycosides</b>            (Rampacci et al., 2017)  <b>Pénicilline</b>            +  <b>Aminoglycoside</b>            +/-  <b>Métronidazole</b>            (Patrizi et al., 2017)</p>		<p>L'absence d'amélioration clinique dans les 2 semaines suivant l'initiation du traitement médical doit motiver la prise en charge chirurgicale (Patrizi et al., 2017; Rampacci et al., 2017). Durée de 10-15 jours (Patrizi et al., 2017). Attention au risque toxique du métronidazole et des aminoglycosides.</p>
Tractus respiratoire	Voies aériennes supérieures		
	<p><b>Doxycycline</b>  <i>notamment en cas de Chlamydia</i>            (Jones, 1987; Lappin et al., 2017; Peterson et al., 2011)</p>	<p><b>Amoxicilline-acide clavulanique</b>  <i>en l'absence d'infection à Chlamydia et Mycoplasma sp.</i>            (Lappin et al., 2017; Peterson et al., 2011)</p>	<p>Durée de 7-10 jours en cas d'atteinte respiratoire supérieure (Lappin et al., 2017; Peterson et al., 2011). Attention au risque toxique des tétracyclines (doxycycline).</p>
	Voies aériennes profondes		

	<p><b>Doxycycline</b> (Bongrand et al., 2012; Lappin et al., 2017)</p> <p><b>Amoxicilline-acide clavulanique</b> (chiot, chaton) <i>ou</i> <b>C1G</b> (chaton) <i>ou</i> <b>Doxycycline</b> (chaton, <i>notamment avec Chlamydia</i>) (Peterson et al., 2011)</p> <p><u>Mycoplasmes :</u> <b>Macrolides</b> <i>ou</i> <b>Lincosamides</b> <i>ou</i> <b>Tétracyclines</b> (Jones, 1987)</p> <p><u>Pasteurella multocida :</u> <b>Amoxicilline-acide clavulanique</b> <i>ou</i> <b>ampicilline-sulbactam</b> (Jones, 1987)</p> <p><u>Fausse déglutition (mixte) :</u> <b>Pénicillines</b> + <b>Aminoglycosides</b> (Jones, 1987)</p> <p><u>Médecine humaine :</u> <b>Amoxicilline-acide clavulanique PO</b> <i>ou</i> <b>Ampicilline IV</b> <i>ou</i> <b>pénicilline IV</b> <i>selon la sévérité de la pneumonie chez l'enfant</i> (Mathur et al., 2018)</p>	<p><b>TMPS</b> (chiot) (Peterson et al., 2011)</p> <p><b>Fluoroquinolones</b> <i>ou</i> <b>Azithromycine</b> (Lappin et al., 2017)</p> <p><u>Médecine humaine :</u> <b>C3G</b> <i>ou</i> <b>Macrolides</b> (Mathur et al., 2018)</p>	<p>Bonne pénétration des voies respiratoires et capacité d'accumulation dans les sécrétions bronchiques (majorée par l'inflammation locale) requises : pénicillines potentialisées, céphalosporines, macrolides, aminoglycosides, tétracyclines et TMPS et métronidazole (Jones, 1987; Olsen, 2000). Durée de 1 mois ou 15 jours après normalisation des images radiographiques (Peterson et al., 2011). 15 jours avec réévaluation de l'animal et poursuite 1 semaine après résolution des signes cliniques (Lappin et al., 2017). Durée optimale inconnue à ce jour : pas de différences significatives entre une courte (<math>\leq 14</math> jours) ou une longue durée dans la résolution des images radiographiques ou le taux de récurrence après 3 mois chez le chien (hors complications et standardisation des protocoles antibiotiques choisis) (Wayne et al., 2017). Attention au risque toxique des tétracyclines (doxycycline), des fluoroquinolones et des TMPS. Attention à l'acquisition rapide de résistances aux fluoroquinolones.</p>
<b>Données par espèce bactérienne (Moyaert et al., 2019)</b>			
<p>Sensibilité antibiotiques du chien (et le chat quand précisé) atteints d'infection du tractus respiratoire en Europe (données rétrospectives obtenues en 2013 et 2014) (Moyaert et al., 2019) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u><i>S.pseudintermedius</i></u> : sensible &gt; 90% aux fluoroquinolones et à l'oxacilline*. 53.8% à la tétracycline. 80% à la pénicilline. 88,8% au TMP-sulfaméthoxazole.</li> <li>- <u><i>S.arueus</i></u> : 34.8% pour la pénicilline. 87-100% pour les autres antibiotiques.</li> <li>- <u>Streptocoques</u> : 100% sensibles à la pénicilline, l'ampicilline et la pradofloxacin. 31,4% intermédiaire pour l'enrofloxacin. 51.4% à la tétracycline. 100% chez le chat sauf enrofloxacin et tétracycline (65,2%).</li> <li>- <u>Staphylocoques-coagulase négative</u>: 66,7% pour la pénicilline. 97,2% pour la pradofloxacin</li> <li>- <u><i>E.coli</i></u> : 63,6 à 81,8% selon l'antibiotique. 90,9% pour l'amoxicilline-acide clavulanique. 54.6% à l'ampicilline, 86.4% à l'amoxicilline-acide clavulanique et tétracycline, 95.5% au TMP- sulfaméthoxazole chez le chat.</li> <li>- <u><i>B.bronchiseptica</i></u> : pas de point de rupture de la sensibilité établi chez le chien.</li> <li>- <u><i>P.aeruginosa</i></u> : pas de point de rupture de la sensibilité établi chez le chien.</li> <li>- <u><i>P.multocida</i></u> : point de rupture de sensibilité établi chez le chat seulement pour la pradofloxacin (100%).</li> </ul>			

Tractus digestif	Traitement de soutien et contrôle de l'hygiène. Pas d'antibiotiques.	<p><i>seulement en cas de complications systémiques ou de colite granulomateuse à E.coli :</i></p> <p><b>Métronidazole</b> <i>ou</i> <b>Ampicilline</b> <i>ou</i> <b>Macrolides</b> (Marks et al., 2011)</p> <p><u>Cas de Salmonella :</u> <b>Antibiogramme</b> (Marks et al., 2011)</p> <p><u>Cas de E.coli (colite granulomateuse) :</u> <b>Enrofloxacin + antibiogramme</b> (Marks et al., 2011)</p>	<p>Résolution spontanée dans la plupart des étiologies bactériennes. Administration antibiotique non recommandée en première intention en l'absence de complications systémiques (à l'exception de la colite granulomateuse induite par E.coli). Consensus sur le diagnostic, l'épidémiologie, le traitement et le contrôle des bactéries entéropathogènes primaires chez le chien et le chat (Clostridium difficile, Clostridium perfringens, Salmonella sp, Campylobacter jejuni et E.coli) disponible : (Marks et al., 2011)</p> <p>Attention au risque toxique du métronidazole et des fluoroquinolones.</p> <p>Attention à l'acquisition rapide de résistances aux fluoroquinolones.</p>
Méningite ou Méningo-encéphalite bactériennes	<p><u>Céphalosporines :</u> <b>C3G</b> (sauf ceftiofur et céfopérazone*) <i>antibiotiques critiques</i> (Giguère, 2013)</p>	<p><b>TMPS</b> <i>ou</i> <b>Métronidazole</b> <i>ou</i> <b>Chloramphénicol</b> <i>interdit en Europe</i> <i>ou</i> <b>Pénicillines</b> (Giguère, 2013)</p>	<p>Antibiothérapie à mettre en place rapidement, capable de traverser la BHM et d'atteindre des concentrations bactéricides élevée (favoriser la voie IV) au sein du LCS (Giguère, 2013).</p> <p>Le métronidazole atteint 50% des concentrations plasmatiques en l'absence d'inflammation chez l'individu sain et bien plus en cas d'inflammation (Giguère, 2013).</p> <p>Les pénicillines peuvent convenir du fait de l'inflammation méningée (Giguère, 2013).</p> <p>TMPS et métronidazole sont moins conseillés en première ligne en raison du risque toxique pour le très jeune animal (Giguère, 2013).</p> <p>Dose et durée de traitement importantes en général (Gollehon and Anderson-Berry, 2019; Jones, 1987) soit 7-14 jours après la constatation de l'efficacité clinique (Giguère, 2013).</p> <p>Attention au risque toxique des TMPS, du métronidazole et du chloramphénicol.</p>
ITU	<p><u>Sans complication ni chronicité ou dans l'attente de l'antibiogramme:</u> <b>Amoxicilline-acide clavulanique</b> (Peterson et al., 2011; Stein et al., 2015) <i>ou</i> <b>Ampicilline-sulbactam</b> (Stein et al., 2015)</p>	<p><b>TMPS</b> (Jones, 1987; Stein et al., 2015) <i>ou</i> <b>Aminoglycosides</b> (Stein et al., 2015) <i>ou</i> <b>Fluoroquinolones</b> <i>si complications (antibiotique critique)</i> (Stein et al., 2015)</p>	<p>Privilégier les bétalactamines en 1ère intention (élimination rénale sous forme active dans les urines et index thérapeutique large) (Peterson et al., 2011).</p> <p>Durée établie sur l'amélioration et la normalisation clinique et urinaire (analyse et bactériologie).</p> <p>Attention au risque toxique des TMPS, des aminoglycosides et des fluoroquinolones.</p> <p>Attention à l'acquisition rapide de résistances aux fluoroquinolones.</p>

Pyodermite	Traitement externe (chlorhexidine en shampooing)	En cas d'atteinte sévère ou profonde : <b>Amoxicilline-acide clavulanique</b> ou <b>Céphalosporines (céfalexine)</b> (Greene, 2011; Peterson et al., 2011)	
Cellulite juvénile	<b>Céphalosporines</b> ou <b>Pénicillines potentialisées</b> ou <b>Clindamycine</b> (Greene, 2011; Hutchings, 2003; Martens, 2016; Patrizi et al., 2017; White et al., 1989)		Antibiothérapie indiquée seulement en prévention des surinfections en association avec le traitement de fond (une corticothérapie à forte dose) (Greene, 2011; Hutchings, 2003; Martens, 2016; Patrizi et al., 2017; White et al., 1989).
Conjonctivite	<b>Tétracycline locale</b> ou <b>Doxycycline PO</b> (Donati et al., 2005; Greene, 2011; Peterson et al., 2011)		Attention au risque toxique des tétracyclines (tétracycline, doxycycline).
Ostéomyélite	<u>Pénicillines potentialisées :</u> <b>Amoxicilline-acide clavulanique</b> ou <b>Ampicilline-sulbactam</b> (Gieling et al., 2019; Giguère, 2013; Jones, 1987)	Intervention chirurgicale avec pose de biomatériau (en chronique surtout) après antibiogramme (Gieling et al., 2019)	
Mammite	<b>Amoxicilline-acide clavulanique</b> ou <b>Céphalexine</b> (Gonzales, 2018)  <u>selon le pH du lait :</u> - <u>pH &gt; 7,4 :</u> <b>Amoxicilline-acide clavulanique</b> - <u>pH &lt; 7,3 :</u> <b>TMPS ou Macrolides</b> (Giguère, 2013)  <u>Mammite peu sévère :</u> <b>Céphalexine</b> ou <b>Amoxicilline-acide clavulanique</b> ou <b>Macrolides</b> (Wiebe and Howard, 2009)  <u>Mammite sévère :</u> <i>Large spectre IV</i> <b>Fluoroquinolones</b> + <b>Aminoglycosides (G-)</b> ou <b>Bétalactamines (G+)</b> + <b>Métronidazole (A)</b> ou <b>Clindamycine (A)</b> (Wiebe and Howard, 2009)		La modification du pH du lait doit être prise en compte car ce dernier conditionne le passage - voire le trappage - des antibiotiques systémique dans le lait (alcalinisation du lait d'infection mammaire avec pH>7.2) (Giguère, 2013). Antibiogramme recommandé (traitement empirique en attendant). Attention au risque toxique des fluoroquinolones, des aminoglycosides et du métronidazole. Attention à l'acquisition rapide de résistances aux fluoroquinolones. .

**ANNEXE 10 – Posologies référencées dans la littérature lors d’antibiothérapie chez le nouveau-né (données issues de la médecine humaine et vétérinaire).**

Les références des données justifiées par une ou des étude(s) pharmacocinétique(s) sont notées en gras (absence de justification ou utilisation empirique sur la base de l’expérience clinique pour les autres références). CN chien, CT, chat, R rongeur, CV cheval, OV ovin, Ho Homme.

Antibiotique	Posologie(s) référencée(s) dans la littérature				
	Dose (mg/kg)	Fréquence	Voie	Références	Espèce concernée
Amoxicilline <i>Acide clavulanique</i>	20 - 50	SID	SC	(Münnich and Küchenmeister, 2014)	CN, CT
	20	BID	PO	(Zakošek Pipan et al., 2019)	CN
	13 - 22	BID	PO	(Lopate, 2012)	CN, CT
				(Peterson et al., 2011)	CN, CT
Ampicilline	22	TID	IV	(Lopate, 2012)	CN, CT
	30			(Taillefer and Dunn, 2004)	CT
	20		SC ou IM (voire IO, IV)	(Münnich and Küchenmeister, 2014)	CN, CT
	10 - 20			(Macintire, 1999)	CN
			PO	(Peterson et al., 2011)	CN, CT
	5 - 10		IV, SC ou IM		
	50	<i>Poids &amp; âge dépendant</i> BID, TID ou QID	IV ou IM	(Roberts et al., 2014)	Ho
		QID	IV ou IO	(Goldstein et al., 1995; Lavy et al., 1995)	CN, CT
Pénicilline G procaine	50 000 UI/kg	SID	IM	(Darmstadt et al., 2009)	Ho
Céphalexine (C1G)	20	SID	SC	(Münnich and Küchenmeister, 2014)	CN, CT
	10 - 30	BID	PO	(Lopate, 2012)	CN, CT
Céfazoline (C1G)	22	TID	IV ou IM	(Macintire, 1999)	CN
	10 - 30	BID	PO	(Lopate, 2012)	CN, CT
Ceftiofur (C3G)	2.2 - 4.4	BID	SC	(Macintire, 1999)	CN
	2 - 4			(Münnich and Küchenmeister, 2014)	CN, CT
	2.5			(Grundy, 2006)	CN, CT
Céfadroxil (C1G) <i>hors AMM</i>	22	BID	PO	(Peterson et al., 2011)	CN, CT
Céfradine (C1G) <i>hors AMM</i>	10 - 20	TID	PO	(Peterson et al., 2011)	CN, CT
Cefoxitine (C2G) <i>hors AMM</i>	22 - 30	TID	IV ou IM	(Peterson et al., 2011)	CN, CT
Céfotaxime (C3G) <i>hors AMM antibiotique critique</i>	25 - 50	TID	IV	(Peterson et al., 2011)	CN, CT
	50	<i>Poids &amp; âge dépendant</i> BID, TID ou QID	IV	(Roberts et al., 2014)	Ho
Ceftriaxone (C3G) <i>hors AMM antibiotique critique</i>	< 7j et < 2kg : 50	SID	IV ou IM	(Darmstadt et al., 2009)	Ho
	> 7j et > 2kg : 75				
Gentamicine	2.2	TID	SC ou IM	(Münnich and Küchenmeister, 2014)	CN, CT
	2			(Macintire, 1999)	CN
		BID ou TID	IM	(Peterson et al., 2011)	CN, CT
	4	A regarder	idem	(Bueters et al., 2017)	R

	4 – 5	<i>Poids &amp; âge dépendant</i> q48h, SID ou BID	IV	<b>(Roberts et al., 2014)</b>	Ho
		SID		(Rao et al., 2016)	
	5	<i>Si hypothermie</i> q36h	IV	<b>(Choi et al., 2018)</b> <b>(Cies et al., 2018)</b>	Ho
	10 - 13.5	<i>Poids dépendant</i> SID ou BID	IV ou IM	(Darmstadt et al., 2009)	Ho
<i>Amikacine hors AMM</i>	10	TID	SC ou IM	(Macintire, 1999)	CN
	10 - 20	SID	IV, SC ou IM	(Peterson et al., 2011)	CN
	20		IV	(Taillefer and Dunn, 2004)	CT
	7	TID	IV ou IO	<b>(Golenz et al., 1994)</b>	CV
	<i>Monitoring recommandé (variations interindividuelles)</i>				
Tobramycine	10	SID	IV	(McWilliam et al., 2017; Smyth et al., 2005)	Ho
Clindamycine	3 - 5	BID	IV, IM ou PO	(Peterson et al., 2011)	CN, CT
Erythromycine	10	TID	PO	(Peterson et al., 2011)	CN, CT
<i>Tylosine hors AMM</i>	20 – 40	BID	PO	(Peterson et al., 2011)	CN
	5 - 10				CT
Enrofloxacin	5	BID	SC, IM, IV ou IO	(Macintire, 1999)	CN
				(Münnich and Küchenmeister, 2014)	CN, CT
	5	SID	SC ou IV	<b>(Seguin et al., 2004)</b>	CT
Ciprofloxacin	7.5	BID (APM <34 sem)	IV	<b>(Zhao et al., 2014)</b>	Ho
	12.5	BID (APM ≥34sem)			
<i>Sulfadiazine Triméthoprim</i>	15	BID	SC, IM ou PO	(Peterson et al., 2011)	CN, CT
Doxycycline	5 - 10	BID	PO	(Peterson et al., 2011)	CN, CT
	5	BID		(Lappin et al., 2017)	CN, CT
	10	SID			
<i>Chloramphénicol interdit en Europe</i>	50	TID	SC, IM ou PO	(Peterson et al., 2011)	CN
	25 - 50	BID	SC, IM ou PO	(Peterson et al., 2011)	CT
Métronidazole	7.5	BID ou TID	PO	(Peterson et al., 2011)	CN, CT



# **ANNEXE 11 – Posologies référencées pour le chien et le chat adulte (Giguère, 2013)**

Les posologies standards de l'adulte sont présentées ici, en l'absence de posologies spécifiques à la femelle gestante dans la littérature. Certains antibiotiques peuvent ne pas être disponibles en France.

Antibiotique	Dose (mg/kg)	Fréquence	Voie	Commentaires
Pénicilline G de sodium ou de potassium	20 000 – 40 000 (UI/kg)	q4h à q6h	IV, IM ou SC	Augmentation possible de la natrémie ou de la kaliémie
Ampicilline de sodium	10 - 20	q6h à q8h		Administration IV lente sur 3 minutes
Ampicilline Sulbactam		q8h	IV ou IM	
Amoxicilline		q8h à q12h	PO	
Amoxicilline Acide clavulanique	12.5 - 25	q12h		Fréquences ou doses plus élevées recommandées pour les infections causées par des bactéries à Gram négatif
Céphalexine (C1G)	20 – 30	q6h à q12h		30mg/kg q12h en cas de pyodermite Administrations q6h à q8h pour les infections à bactéries Gram négatif
Céfazoline de sodium (C1G)	20 - 35	q8h	IV ou IM	22mg/kg q2h pendant une chirurgie si besoin
Ceftiofur de sodium (C3G) critique	2.2 – 4.4 (chien)	q24h	SC	Pour le traitement des infections urinaires associées à une antibiorésistance bactérienne. Antibiotique critique (antibiogramme obligatoire)
Céfotaxime de sodium (C3G) critique	20 - 50	q6h à q8h	IV ou IM	Infections sévères ou antibiorésistance. Antibiotique critique (antibiogramme obligatoire)
Céfovécine (C3G) critique	8	q14 jours	SC	Utilisation approuvée pour l'infection de la peau ou des tissus mous, voire du tractus urinaire dans certains pays (efficacité non établie pour les autres sites). Antibiotique critique (antibiogramme obligatoire)
Gentamicine sulfate	9 – 14 (chien) 5 – 8 (chat)	q24h	IV, IM ou SC	Eviter chez l'insuffisant rénal. S'assurer de l'équilibre électrolytique et des fluides, contrôler les paramètres rénaux et urinaires au cours du traitement.
Amikacine (hors AMM)	15 – 30 (chien) 10 – 14 (chat)			
Tobramycine sulfate	3 - 6			Voir gentamicine et amikacine. Réserver aux infections résistantes aux autres aminoglycosides.
Néomycine	10 - 20	q6 à q12h	PO	Non absorbée systémiquement, éviter l'utilisation > 14 jours et utiliser avec précaution chez l'insuffisant rénal.
Streptomycine	20	q6h		
Erythromycine	10 - 20	q8h	PO	Hors AMM. En cas de colite chez le chien, utiliser 20mg/kg q8h dans la nourriture puis q24h si une réponse clinique survient.
Tylosine	7 - 15	q12h à q24h		
	8 - 11	q12h	IM	
Clindamycine phosphate	11 (chat) 10 (chat)	q24h q12h	IV ou IM	Administration IV sur 30 à 60min après une dilution à 1 : 10 dans du NaCl 0,9%. Inappétence possible pour la voie orale chez le chat.
Clindamycine hydrochloride	11 - 33(chien)	q12h		
Lincomycine hydrochloride	15 - 25	q12h	PO	
Azithromycine	5 - 10	q24h	PO	

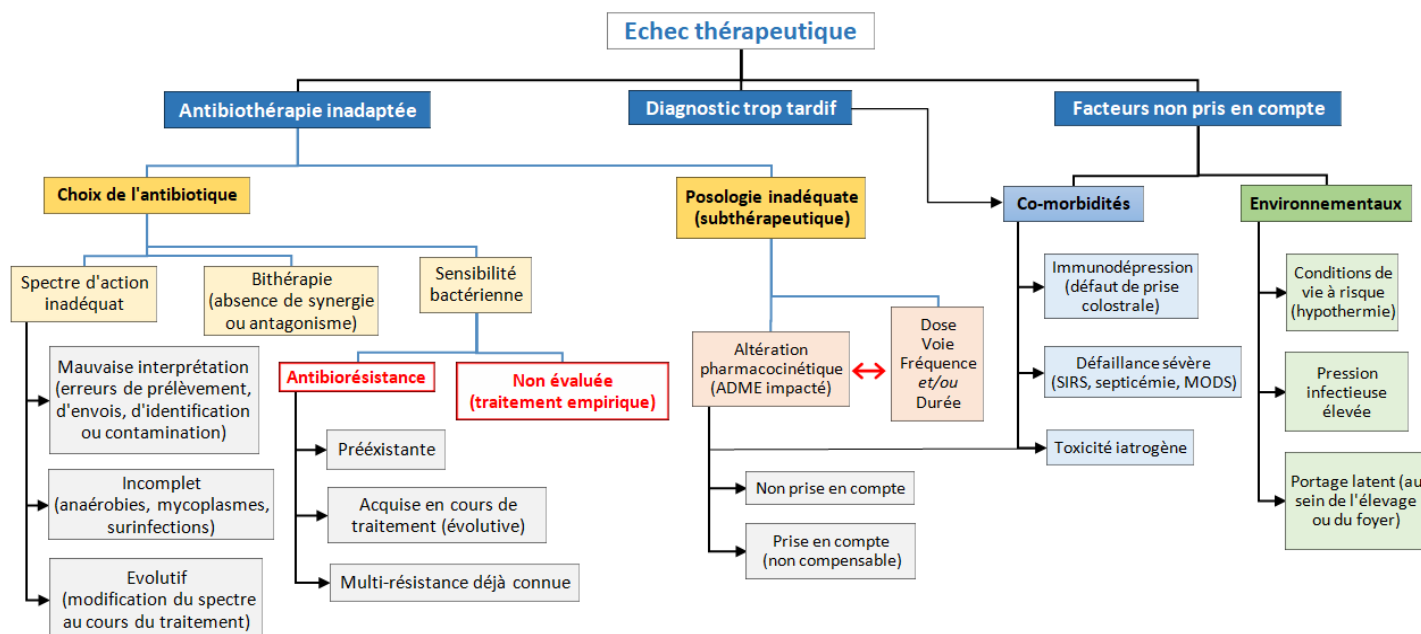
Clarithromycine	7.5	q12h		
Enrofloxacin	5 – 20 (chien)	q24h	PO, IV ou IM	Eviter l'utilisation d'enrofloxacin chez le chat. Augmenter la dose ou réduire l'intervalle d'administration chez l'insuffisant rénal. Chez le chien, en IV sur 30 min après une dilution de 1 :10. Antibiotique critique (antibiogramme obligatoire)
	5 (chat)		PO ou IM	
Marbofloxacin	2.75 – 5.5	q24h	PO	Antibiotique critique (antibiogramme obligatoire)
Pradofloxacin	3 – 5 (chien)	q24h		Activité optimisée contre les bactéries à Gram positif et les anaérobies. Antibiotique critique (antibiogramme obligatoire)
	5 – 10 (chat)			
Sulfadiméthoxine	55 le 1er jour, 27.5 les suivants	q24h	PO	
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	30	q12h	PO ou IV	Soit 5mg/kg de triméthoprim et 25mg/kg de sulfamide. Eviter chez l'insuffisant hépatique. Réduire la dose chez l'insuffisant rénal. Contrôle de la production de larme (test de Schirmer) et de la numération formule recommandé pendant le traitement (avoir les valeurs initiales). Administration IV sur 1h après dilution des fioles de 5mL dans 75 à 125mL de dextrose 5%.
Triméthoprim-sulfadiazine				
Tétracycline	15 – 20	q8h	PO	Ne pas mélanger à l'alimentation contenant calcium, zinc, magnésium, iron, aluminium.
	4.4 - 10		IV ou IM	
Oxytétracycline	20	q12h	PO	
	7.5 - 10		IV	
Doxycycline	5	q12h	PO, IV	Administration IV sur 1 à 2h après dilution dans 100 à 1000mL de dextrose 5%.
	10	q24h		
Chloramphénicol	40 - 50 (chien)	q6h à q8h	PO, IV ou IM	Interdit en Europe.
	10 – 14 (chat)	q12h		
Métronidazole	10 – 15 (chat)	q12h	PO	Réduire la dose de 50% chez les individus insuffisants hépatiques.
	15 (chien)	q24h		

# **ANNEXE 12 – Investiguer l'échec thérapeutique (Jones, 1987; Münnich and Küchenmeister, 2014) :**

Diagramme de synthèse des principaux points de contrôles à vérifier dans le contexte d'un échec thérapeutique.

SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique, MODS : syndrome de défaillance multi-organique,

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisation et Elimination.



**Titre** : BONNES PRATIQUES D'ANTIBIOTHERAPIE CHEZ LE CHIOT, LE CHATON ET LEURS MERES

**Résumé** : Le chiot, le chaton et leurs mères pendant la gestation présentent des caractéristiques physiologiques qui sont à l'origine d'une pharmacocinétique particulière pour un antibiotique donné chez un individu donné. Des adaptations posologiques sont donc nécessaires pour prévenir le risque toxique et de sous-exposition aux antibiotiques chez le fœtus et le nouveau-né. Il manque cependant des études pharmacocinétiques adéquates et spécifiques. Les connaissances actuelles chez les autres espèces sont complémentaires mais non extrapolables. Les bêtalactamines, les macrolides et les lincosamides sont les antibiotiques de premier choix. Les aminoglycosides et les fluoroquinolones sont prescriptibles en deuxième intention, sous réserve d'une surveillance rapprochée. Le chloramphénicol et les tétracyclines ne devraient pas être utilisés. L'impact d'une antibiothérapie précoce à court et long terme sur le microbiote et les populations bactériennes résistantes doit toujours être considéré.

**Mots-clefs** : Antibiothérapie, antibiotique, pharmacocinétique, gestation, passage placentaire, exposition fœtale, toxicité foetale, nouveau-né, chiot, chaton, néonatalogie, microbiote, microbiome

---

**Title** : GOOD PRATICE OF ANTIBIOTIC THERAPY IN PUPPIES, KITTENS AND THEIR MOTHERS

**Abstract** : Puppies, kittens and their mothers during gestation have physiological characteristics that lead to particular pharmacokinetics for one antibiotic in one individual. Dose adjustments are therefore necessary to prevent the risk of toxicity and under-exposure to antibiotics during pregnancy and growth. However, adequate and specific pharmacokinetic studies are lacking. Additional knowledge in other species is of interest but cannot be extrapolated. Betalactamines, macrolides and lincosamides are first choice antibiotics. Aminoglycosides and fluoroquinolones are second-line and imply a close monitoring. Chloramphenicol and tetracyclines should not be used. The short and long term impact of antibiotic therapy on the microbiota and resistant bacterial populations should always be taken into account.

**Key-words** : antibiotic therapy, antibiotic, pharmacokinetics, gestation, transplacental exposure, foetal toxicity, neonate, puppy, kitten, neonatology, microbiota