



CENTRE OF EXPERTISE

ANTIMICROBIAL CONSUMPTION AND RESISTANCE IN ANIMALS

AVIS

**UTILISATION RAISONNÉE
DES ANTIBIOTIQUES
EN CAS DE CÉSARIENNE BOVINE**

*

Révision des lignes directrices

L'asbl AMCRA est le centre de connaissance fédéral pour tout ce qui concerne l'utilisation et les résistances aux antibiotiques chez les animaux. La mission d'AMCRA consiste à collecter et à analyser toutes les données relatives à l'usage des antibiotiques et aux résistances bactériennes chez les animaux en Belgique. AMCRA désire fonctionner de manière neutre et objective par la communication, la sensibilisation et le conseil, afin de préserver la santé humaine, la santé animale et le bien-être des animaux, et d'atteindre une politique durable de l'antibiothérapie en Belgique. L'asbl AMCRA est opérationnelle depuis le 2 janvier 2012 et formule notamment des avis visant à parvenir à une réduction rationnelle de la consommation d'antibiotiques chez les animaux en Belgique.

Ce document a été approuvé par le conseil d'administration en date du 9/11/2022

SYNTHÈSE

L'avis a pour objectif de formuler des recommandations en antibiothérapie peropératoire pour la césarienne, la chirurgie la plus fréquemment réalisée chez les bovins en Belgique (Djebala, 2021). Les recommandations seront utilisées pour créer un nouveau chapitre dédié à la césarienne bovine dans le vade-mecum (version en ligne et format de poche).

Les recommandations ci-dessous pour l'antibiothérapie en cas de césarienne bovine doivent être considérées comme temporaires et basées sur les preuves scientifiques limitées actuelles. **Les experts de ce groupe de travail recommandent la réalisation d'études dans les conditions de terrain en Belgique pour pouvoir formuler ultérieurement des recommandations « *evidence-based* ».**

RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

- **Il serait préférable de disposer d'antibiotique(s) avec comme AMM l'utilisation en cas de césarienne, ou dans un sens plus large, pour le traitement peropératoire des bovins.**
- **La nécessité d'une antibiothérapie prophylactique en cas de césarienne bovine doit toujours être évaluée par le vétérinaire.**

RECOMMANDATIONS SPÉCIFIQUES

Les recommandations ci-dessous doivent servir de lignes directrices.

- **La voie d'administration et la dose de l'antibiotique utilisées doivent être conformes aux informations données dans le RCP du produit.**
- **Lorsque le vétérinaire juge nécessaire une antibiothérapie prophylactique, on recommande l'utilisation de procaïne benzylpénicilline comme antibiotique de premier choix, avec une injection par voie IM avant la préparation de l'animal (dès l'arrivée du vétérinaire sur place), de préférence 15 à 60 minutes avant de démarrer la chirurgie et à la dose indiquée dans le RCP du produit.**

- **En cas de complications, aucun antibiotique de premier choix ne peut être recommandé. En cas de complications, le vétérinaire choisit l'antibiotique sur la base d'une analyse individuelle tenant compte des risques spécifiques rencontrés.**

Malgré le peu d'informations à ce jour, les recommandations ci-dessus ont été formulées dans le but de sensibiliser les vétérinaires à l'utilisation rationnelle des antibiotiques en cas de césarienne bovine. Ces recommandations conduiront également à uniformiser les traitements antibiotiques au moment de la césarienne. Pour favoriser la diffusion et l'application sur le terrain des recommandations formulées, des **communications spécifiques** seront adressées aux vétérinaires, en tant que responsables du traitement, et aux éleveurs, en tant que détenteurs et responsables des animaux.

Les recommandations seront promues et utilisées au sein des cliniques universitaires vétérinaires, afin de **sensibiliser les étudiants et futurs praticiens**. Les résultats obtenus par l'application des recommandations d'antibiothérapie seront utilisés à la fois pour en évaluer l'efficacité et pour en favoriser la connaissance et l'application par les praticiens ruraux.

TABLE DES MATIÈRES

Synthèse.....	3
Recommandations générales	3
Recommandations spécifiques.....	3
Table des matières.....	5
Contexte et objectif de l’avis.....	6
La césarienne dans le contexte du Règlement européen 2019/06	6
Bonnes pratiques vétérinaires et d’élevage.....	6
Antibiothérapie prophylactique	7
Utilisation hors autorisation de mise sur le marché.....	7
Risque de contamination	9
Complications opératoires	9
Facteurs extérieurs indépendants de la chirurgie	10
Germes impliqués.....	11
Choix de l’Antibiotique en cas de césarienne	12
Antibiotique de premier choix en césarienne bovine.....	13
Résultats d’enquêtes sur les pratiques actuelles de choix d’antibiotiques par les vétérinaires	14
Voies d’administration.....	15
Données de pharmacocinétique.....	15
Résultats d’enquêtes sur les pratiques actuelles d’administration d’antibiotiques par les vétérinaires en Belgique.....	16
Moment d’administration.....	17
Résultats d’enquêtes sur les pratiques actuelles concernant le moment d’administration des antibiotiques par les vétérinaires en Belgique	17
Dose à utiliser	18
Résultats d’enquêtes sur les pratiques actuelles en matière de dosage des antibiotiques administrés par les vétérinaires en Belgique	19
Données manquantes et études scientifiques recommandées	19
Recommandations finales d’antibiothérapie prophylactique en cas de césarienne bovine	20
Recommandations générales	20
Recommandations spécifiques.....	20
Références.....	21
Membres du groupe de travail.....	22

CONTEXTE ET OBJECTIF DE L'AVIS

En médecine bovine, la césarienne est la chirurgie la plus fréquemment réalisée en Belgique. La **césarienne élective** est réalisée en l'absence de manœuvres obstétricales. La **césarienne d'urgence** est pratiquée en cas de dystocie et après échec des manipulations obstétricales réalisées dans le but d'extraire le fœtus par voie vaginale.

En 2012, un groupe de travail technique, coordonné par AMCRA, avait été mis en place afin de développer des lignes directrices (vade-mecum) en cas d'antibiothérapie pour plusieurs pathologies bactériennes chez les bovins. Dans ce contexte, des recommandations avaient été formulées pour l'antibiothérapie peropératoire, y compris en cas de césarienne (AMCRA, 2012).

La nécessité d'une révision des recommandations contenues dans le vade-mecum pour la césarienne bovine repose sur plusieurs considérations. Premièrement, il est opportun d'adapter les lignes directrices en fonction des connaissances et travaux récents sur le sujet. Ensuite, pour faciliter et optimiser l'adhésion des vétérinaires, il est primordial que les recommandations soient claires et facilement interprétables.

Cet avis a pour objectif de formuler des recommandations relatives à l'antibiothérapie pré et peropératoire en cas de césarienne bovine. Ces recommandations seront utilisées pour créer un nouveau chapitre dédié à la césarienne bovine dans le vade-mecum d'AMCRA (version en ligne et format de poche).

LA CÉSARIENNE DANS LE CONTEXTE DU REGLÈMENT EUROPÉEN 2019/06

BONNES PRATIQUES VÉTÉRINAIRES ET D'ÉLEVAGE

Avant de formuler des recommandations en antibiothérapie, il est fondamental de rappeler l'importance des bonnes pratiques à observer avant, pendant et après la chirurgie afin de réduire les risques de contamination bactérienne. L'utilisation d'un environnement approprié (box à césarienne) et le maintien de l'asepsie (préparation de l'animal et du site chirurgical avec nettoyage et désinfection, utilisation de gants, d'instruments, d'outils chirurgicaux et de produits stériles, réduction du temps chirurgical) ne sont que

quelques exemples des bonnes pratiques à mettre en place par le vétérinaire afin de prévenir ou réduire le risque d'infections en cours de chirurgie.

Détailler les mesures de prévention et/ou les bonnes pratiques sort du cadre de cet avis mais ces mesures sont reprises dans **le protocole de la césarienne bovine décrit en Belgique par plusieurs auteurs** (Hanzen et al. 1998 ; Hanzen et al., 2011a et b; Kolkman et al., 2010). Le protocole sera détaillé dans le Livre Blanc consacré à cet acte chirurgical et rédigé sous impulsion de groupe de travail césarienne UPV-ULIEGE (en rédaction).

Toutes les mesures préventives doivent être appliquées pour réduire les risques de contamination au cours d'une chirurgie chez le bovin. L'antibiothérapie prophylactique ne doit jamais remplacer les mesures préventives de base. Le vétérinaire doit pouvoir réaliser la césarienne dans les meilleures conditions hygiéniques et de biosécurité, afin de limiter les risques pour le vétérinaire et l'animal (local dédié, avec dispositif de contention, lavable).

ANTIBIOTHÉRAPIE PROPHYLACTIQUE

La définition de «**prophylaxie**» contenue dans le Règlement (EU) 2019/06 est la suivante (Art. 4(16)) : « l'administration d'un médicament à un animal ou à un groupe d'animaux avant l'apparition de signes cliniques de maladie, dans le but d'empêcher qu'une maladie ou une infection se déclare ». À l'article 107 paragraphe 3, le Règlement (EU) 2019/06 précise les conditions à remplir en cas de **traitement prophylactique avec un médicament antimicrobien** : « Les médicaments antimicrobiens ne sont pas utilisés à des fins prophylactiques, si ce n'est dans des cas exceptionnels, pour l'administration sur un animal individuel ou un nombre restreint d'animaux lorsque le risque d'infection ou de maladie infectieuse est très élevé et que les conséquences ont toutes les chances d'être graves. Dans de tels cas, l'utilisation de médicaments antibiotiques à des fins prophylactiques se limite à l'administration à un animal individuel uniquement».

UTILISATION HORS AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Le Règlement (EU) 2019/06 précise que « Les médicaments vétérinaires sont utilisés conformément aux termes de l'autorisation de mise sur le marché » (AMM) (Art. 106, paragraphe 1). Néanmoins et par dérogation à Art 106, paragraphe 1, « lorsqu'il n'existe pas de médicament vétérinaire autorisé dans un État membre pour une indication concernant une espèce animale terrestre productrice (ou non) d'aliments, le vétérinaire responsable peut, à titre exceptionnel, sous sa responsabilité personnelle directe et notamment afin d'éviter des souffrances inacceptables, traiter les animaux concernés avec un médicament vétérinaire autorisé en vertu du présent règlement en Belgique ou un autre État membre pour une utilisation chez la même espèce ou chez une autre espèce animale, pour la même indication ou pour une autre indication » (première étape de la cascade pour espèces (non) productrices de denrées alimentaires) (Art. 112 et 113).

À l'heure actuelle, aucun antibiotique ne dispose d'une AMM en Belgique pour une utilisation prophylactique en cas de césarienne ou, plus largement, en cas de traitement peropératoire en médecine bovine. Dans ces conditions (utilisation hors AMM), la responsabilité du choix du principe actif repose sur le vétérinaire qui doit veiller à garantir l'efficacité du traitement et utiliser l'antibiotique de façon approprié pour réduire le risque de développement de résistance. Les aspects suivants doivent être considérés avec attention :

- Une dose correcte (suffisamment élevée) ;
- Une durée correcte (la plus courte possible) ;
- Une fréquence d'administration correcte ;
- La limitation de cures successives d'antibiotiques chez un même patient (surtout s'il s'agit de molécules différentes) ;
- Le respect des conditions d'administration en fonction des paramètres pharmacodynamiques importants suivants : la concentration minimale inhibitrice (CMI), la concentration maximale de l'antibiotique (Cmax), l'intervalle de temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique dépasse la CMI (temps au-dessus de la CMI), et l'aire sous la courbe des concentrations dans le temps (aire sous la courbe ou AUC).

En cas d'antibiothérapie en césarienne ou de manière plus générale en cas de traitement peropératoire en médecine bovine, le vétérinaire peut utiliser à titre exceptionnel un principe actif hors AMM (selon les conditions prévues dans la cascade) et sous sa propre responsabilité.

RISQUE DE CONTAMINATION

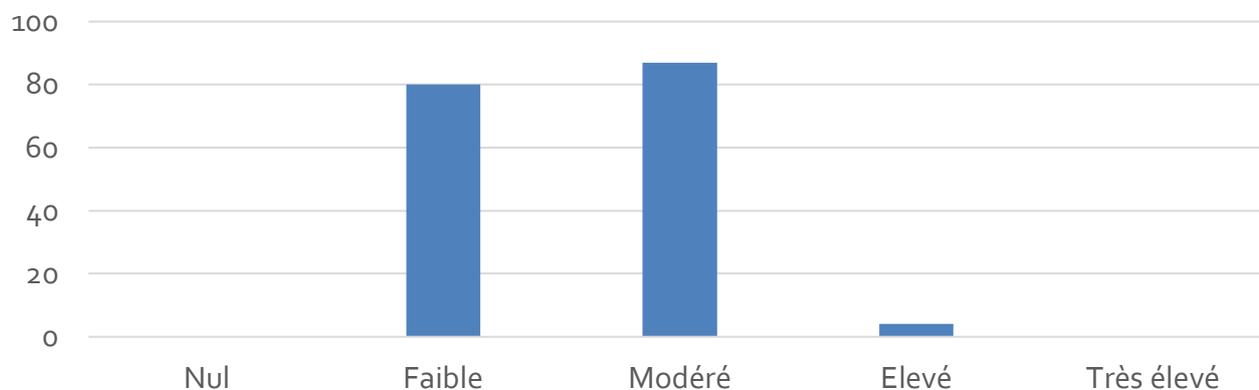
Le risque de contamination et d'infections secondaires à la césarienne est influencé par les complications opératoires et par des facteurs extérieurs indépendants de la chirurgie.

COMPLICATIONS OPÉRATOIRES

Une césarienne électorive peut être accompagnée par des complications (issues d'anomalies foétales par exemple), de même ainsi qu'une césarienne d'urgence qui, est par définition, est une chirurgie pratiquée en cas de dystocie et après échec des manipulations obstétricales. De manière générale, une césarienne (électorive ou d'urgence) réalisée sans complication opératoire comportera un risque de contamination inférieur au risque représenté par une césarienne avec complications. **Malheureusement, il n'existe actuellement aucune étude scientifique mesurant le risque d'infection lors de la réalisation d'une césarienne (sans ou avec complications) en conditions de terrain.**

Une enquête réalisée auprès de 870 vétérinaires wallons a été lancée par l'UPV sur ses réseaux sociaux professionnels en février 2022 afin d'estimer la perception du risque de contamination. L'enquête a permis de récolter 171 réponses qui situent **le risque d'une césarienne sans complications opératoires entre faible et modéré. Il convient de noter que cette estimation des risques est basée sur la situation actuelle dans laquelle un traitement antibiotique est institué pour chaque césarienne. L'évaluation du risque d'infection sans administration d'antibiotiques n'a pas été demandé. De plus, les vétérinaires interrogés estiment que le risque ne peut jamais être considéré comme nul, même lorsque les antibiotiques sont utilisés à titre prophylactique. Cette estimation rencontre aussi l'avis des experts consultés dans le cadre de cet avis.**

Niveau de risque de contamination d'une césarienne sans complications opératoires - enquête praticiens wallons n=171
(21/02/2022)



Pour une césarienne avec complications opératoires, le risque de contamination varie de élevé à très élevé.

Des recherches scientifiques sont nécessaires pour cartographier le risque d'infection lors de la réalisation d'une césarienne avec et sans complications.

FACTEURS EXTÉRIEURS INDÉPENDANTS DE LA CHIRURGIE

Le risque de contamination est également influencé par des facteurs environnementaux (tels que la propreté de l'étable où la chirurgie est réalisée), la condition générale de la bête (âge, nombre de césariennes subies, état nutritionnel...) et du troupeau (conditions sanitaires, infections, parasitismes, état nutritionnel...).

Le vétérinaire estime le risque de contamination avant, au cours et après césarienne en fonction des complications opératoires possibles et d'autres facteurs extérieurs indépendants de la chirurgie (environnement, condition générale de la bête et du troupeau). De manière générale, pour une césarienne sans complication, le niveau de risque minimal pour le praticien dans l'environnement opératoire standard est faible à modéré. Pour une césarienne avec complications, le risque de contamination varie d'un niveau élevé à très élevé.

GERMES IMPLIQUÉS

Une étude de 1997 (Mijten et al., 1997) a montré que chez 19 vaches parmi 23 étudiées, des bactéries, aussi bien Gram positif que négatif, aérobies qu'anaérobies, avaient pu être isolées dans le liquide utérin peu après l'extraction du veau par césarienne. Quand la poche interne des eaux (l'amnios) avait été rompue avant l'examen obstétrique, le nombre de bactéries qu'on y retrouvait était significativement plus élevé. Certaines bactéries identifiées dans l'étude comme des *Actinomyces* pourraient, sur la base d'une nouvelle taxonomie, probablement être classées différemment comme des *Trueperella pyogenes* (Mijten et al., 1997). **Les résultats de l'étude de Mijten et collaborateurs (1997) ne permettent pas de tirer des conclusions sur les germes réellement impliqués et doivent être utilisés avec précaution.**

D'autres observations ont été réalisées **au cours de complications développées à la suite d'une césarienne.** Dans l'étude de Gille et collaborateurs (2016), la présence de *Mycoplasma bovis* a été mise en évidence à partir de séromes (péritonite pariétale fibrineuse) développés après césarienne. Lorsque *M. bovis* est présent dans une ferme, le germe peut atteindre le péritoine par voie hématogène à partir d'autres sites d'infections (arthrites). **Cette étude souligne l'importance d'investiguer non seulement l'état sanitaire de la vache qui subit la césarienne, mais aussi celui du troupeau** (Gille et al., 2016).

Dans une étude récente réalisée par Djebala et collaborateurs (2020) plusieurs germes ont été détectés à partir de l'exsudat péritonéal de vaches ayant développé une **péritonite pariétale fibrineuse (PPF), une complication observée chez environ 1 % des vaches plusieurs semaines après une césarienne.** Ce sont *Trueperella pyogenes* et *Escherichia coli* qui ont été le plus fréquemment isolés. Une deuxième étude de la même équipe de chercheurs a mis en évidence qu'une proportion importante de souches bactériennes d'*Escherichia coli* et *Proteus mirabilis* isolées à partir de cas de PPF était résistante envers une ou plusieurs classes d'antibiotiques (y compris des antibiotiques d'importance critique) (Djebala et al., 2021b). **Il reste encore à éclaircir le rôle de ces espèces bactériennes en tant que germes réellement impliqués dans la césarienne et en termes de pathogénie de la péritonite pariétale fibrineuse** (Djebala et al., 2020 et 2021b).

En conclusion et sur la base des informations disponibles, il paraît impossible de définir à priori les germes responsables de contamination en cas de césarienne bovine. Des études scientifiques devraient permettre de préciser dans le futur les germes plus fréquemment impliqués en cas de césarienne bovine avec et sans complication.

CHOIX DE L'ANTIBIOTIQUE EN CAS DE CÉSARIENNE

À l'heure actuelle, aucun antibiotique ne dispose d'une AMM en Belgique pour une utilisation en cas de césarienne ou, plus largement, en cas de traitement peropératoire en médecine bovine. Les indications formulées dans le résumé des caractéristiques de bon nombre d'antibiotiques destinés aux bovins sont très larges et se limitent à ce type de spécification : « le médicament vétérinaire est indiqué lors du traitement des maladies causées par des germes sensibles à la substance active du produit ». Sans indication précise, la responsabilité du choix du principe repose sur le vétérinaire qui peut utiliser un antibiotique pour plusieurs infections causées par des germes sensibles à la substance active.

Parmi les antibiotiques qui ont une indication large, on retrouve des antibiotiques avec un code couleur ou lettre AMCRA **jaune^A** (céphalexine, procaïne benzylpénicilline, triméthoprim + sulfamidés) et **orange^B** (amoxicilline, ampicilline, oxytétracycline et des combinaisons telles que amoxicilline + acide clavulanique, procaïne benzylpénicilline + dihydrostreptomycine, procaïne benzylpénicilline + néomycine). Les codes couleur/lettre se rapportent aux conditions d'utilisation des molécules, à savoir :

Jaune^A

Antibiotiques qui peuvent être employés pour un traitement curatif. Le diagnostic est de préférence confirmé par un examen de laboratoire complémentaire (examen bactériologique et/ou PCR, sérologie, cytologie...) et un test de susceptibilité du germe pathogène aux antibiotiques sera si possible réalisé.

Orange^B

Antibiotiques qui peuvent être employés pour un traitement curatif, à condition qu'un examen de laboratoire complémentaire (examen bactériologique et/ou PCR, sérologie, cytologie...) confirme le diagnostic et qu'un test de susceptibilité du germe pathogène aux antibiotiques soit, si possible, également réalisé. Si un examen de laboratoire complémentaire est impossible ou que ses résultats ne sont pas disponibles immédiatement, à moins que l'activité des antibiotiques jaunes ne soit incontestable, un antibiotique orange peut être utilisé s'il semble que celui-ci est un choix thérapeutique judicieux.

En absence d'indication spécifique, le choix d'un antibiotique doit aussi prendre en compte la pharmacocinétique propre à chaque médicament, renseignée dans le RCP, afin de vérifier que des concentrations efficaces peuvent être atteintes au niveau du site infectieux (<https://www.vetcompendium.be/fr/node/3639>).

ANTIBIOTIQUE DE PREMIER CHOIX EN CÉSARIENNE BOVINE

Les experts consultés dans le cadre de cet avis ont considéré les trois arguments suivants avant de formuler une recommandation :

- 1) En absence d'évidence à propos des germes impliqués en césarienne bovine, les experts consultés considèrent qu'en cas de césarienne bovine non compliquée, les bactéries commensales et/ou pathogènes facultatifs de la peau de la vache et du vétérinaire constituent la source la plus probable d'infection du site chirurgical (par exemple, *Staphylococcus spp.*). **Ces germes sont naturellement sensibles à la procaïne benzylopénicilline, bien que le vétérinaire doive tenir compte du développement d'une résistance acquise.**
- 2) Le recours à la **procaïne benzylopénicilline** (un antibiotique avec un code couleur AMCRA **jaune**) est à préférer par rapport à d'autres molécules actives contre les bactéries commensales et/ou pathogènes facultatifs de la peau (comme l'amoxicilline, un antibiotique avec code couleur **orange**).

3) Comme démontré par Djebala et collaborateurs (2021a), la concentration plasmatique de la procaïne benzylpénicilline 15 minutes après son injection intramusculaire chez les bovins, dépasse la concentration minimale inhibitrice (MIC) des bactéries sensibles à cette molécule (Djebala et al., 2021a). L'étude est présentée de manière plus approfondie au paragraphe « Moment d'administration » (voir Table des matières).

Sur la base des trois facteurs cités ci-dessus, les experts recommandent l'utilisation de la procaïne benzylpénicilline comme antibiotique de premier choix en cas de césarienne non compliquée.

En cas de césarienne compliquée (accompagnée selon les experts d'un polymicrobisme), aucune recommandation spécifique ne peut être formulée pour un antibiotique en termes d'antibiotique de premier choix.

RÉSULTATS D'ENQUÊTES SUR LES PRATIQUES ACTUELLES DE CHOIX D'ANTIBIOTIQUES PAR LES VÉTÉRINAIRES

Une enquête réalisée en Flandre auprès de vétérinaires exerçant majoritairement dans le secteur bovin montre qu'**en cas de césarienne non compliquée**, la procaïne benzylpénicilline est utilisée par 52 % des répondants (De Coensel et al., 2020), tandis que 48 % d'entre eux utilisent des combinaisons pour élargir le spectre d'action (procaïne benzylpénicilline + néomycine pour 25 % des répondants ; procaïne benzylpénicilline + dihydrostreptomycine pour 7 % des répondants ou lincomycine + spectinomycine, 7% des répondants) (De Coensel et al., 2020).

En Wallonie une enquête similaire a mis en évidence que la majorité des vétérinaires utilise la procaïne benzylpénicilline en cas de césarienne, tandis qu'une minorité utilise d'autres molécules, telles que l'amoxicilline, l'oxytétracycline et la combinaison lincomycine + spectinomycine (Djebala et al., 2019).

VOIES D'ADMINISTRATION

La voie d'administration d'un antibiotique doit être conforme aux informations données dans le RCP du produit. Pour la procaïne benzylpénicilline (antibiotique de premier choix en cas de césarienne non compliquée, selon l'avis des experts consultés), la voie d'administration indiquée dans le RCP des produits est intramusculaire (IM).

Le protocole pour la réalisation de la césarienne bovine est décrit en Belgique par plusieurs auteurs (Hanzen et al., 1998; Hanzen et al., 2011a et b; Kolkman et al., 2010) qui décrivent l'utilisation de la procaïne benzylpénicilline selon plusieurs voies d'administration (intramusculaire, intrapéritonéale, entre les couches musculaires).

DONNÉES DE PHARMACOCINÉTIQUE

L'utilisation d'un antibiotique doit prendre en compte la pharmacocinétique de la molécule. Pour la voie intramusculaire et intrapéritonéale des données de pharmacocinétique (concentration plasmatique) après administration de procaïne benzylpénicilline chez les bovins sont disponibles.

Chicoine et collaborateurs (Chicoine et al., 2009) ont mesuré la pharmacocinétique de la procaïne benzylpénicilline par voie intrapéritonéale après l'administration de 21.000 UI/kg sur des vaches laitières. La procaïne benzylpénicilline atteint une concentration plasmatique maximale (5.5 +/- 2.6 microg/mL) après 45 min +/- 15 min de l'administration, mais une concentration moyenne approximative de 2 microg/mL a été mesurée déjà 15 min de l'administration (Chicoine et al., 2009). Selon les auteurs cette concentration serait efficace contre Gram positifs et bactéries anaérobies qui sont potentiellement présents sur le site d'infection (Chicoine et al., 2009).

Dans une des études publiées par Djebala et collaborateurs (2021a), la concentration plasmatique de la procaïne benzylpénicilline après administration intramusculaire de 21.000 UI/kg chez des vaches non gestantes a été mesurée. Les résultats ont montré que dès 15 minutes après l'administration de la procaïne benzylpénicilline, les concentrations plasmatiques étaient supérieures à la MIC des bactéries sensibles à cette

molécule et restaient élevées pendant au moins 8 heures (Djebala et al., 2021a). De plus, la concentration plasmatique augmentait progressivement pour atteindre, une heure après l'administration, des concentrations supérieures à la MIC des bactéries à sensibilité modérée (Djebala et al., 2021a).

Sur base des informations disponibles, les voies intramusculaire et intrapéritonéale semblent induire des concentrations plasmatiques efficaces contre les bactéries sensibles à l'antibiotique. Néanmoins, on ne dispose actuellement d'aucune étude sur la concentration de la procaine benzylpénicilline dans les tissus qui sont potentiellement intéressés par une infection en cas de césarienne bovine.

La pénicilline est un antibiotique temps-dépendant, donc son efficacité dépend non seulement de sa concentration mais aussi de la durée pendant laquelle la concentration plasmatique reste au-dessus de la MIC des bactéries sensibles à l'antibiotique.

La voie d'administration d'un antibiotique doit être conforme aux informations données dans le RCP du produit. L'utilisation hors AMM se réalise sous la responsabilité du vétérinaire, après avoir vérifié que les conditions légales soient remplies, avec un temps d'attente approprié. Les experts recommandent que des études puissent être réalisées afin de valider dans des conditions de terrain l'efficacité de l'administration intramusculaire et intrapéritonéale.

RÉSULTATS D'ENQUÊTES SUR LES PRATIQUES ACTUELLES D'ADMINISTRATION D'ANTIBIOTIQUES PAR LES VÉTÉRINAIRES EN BELGIQUE

Sur la base des résultats d'enquêtes récentes lancées parmi les vétérinaires en Belgique, il a été constaté que les vétérinaires utilisent de manière similaire plusieurs voies d'administration (De Coensel et al., 2020; Djebala et al., 2019). En Wallonie, 88 vétérinaires sur 113 répondants utilisent la voie intra-péritonéale (IP), 82/113 la voie intramusculaire (IM), 43/113 injectent les antibiotiques entre les couches musculaires et 22/113 utilisent la voie intra-utérine (Djebala et al., 2019). On déduit également de ces chiffres que plusieurs vétérinaires combinent plusieurs voies d'administration au cours de la même césarienne : seulement 26/113 utilisent une seule voie d'administration, 45/113 en utilisent deux et 34/113 en utilisent trois (Djebala et al., 2019). En

Flandre, la situation semble être similaire, avec 83 vétérinaires sur 133 répondants qui traitent plusieurs fois la même vache (avant, pendant et après la césarienne), en utilisant différentes voies d'administration (IM, IP, entre les couches musculaires ou intra-utérine) (De Coensel et al., 2020).

MOMENT D'ADMINISTRATION

Le moment d'administration doit permettre à l'antibiotique d'avoir des concentrations efficaces lorsque le risque de contamination est avéré, c'est-à-dire à partir de l'incision et pendant toute la durée de la césarienne. On ne peut garantir cette couverture antibiotique que si l'antibiotique est administré avant de démarrer la césarienne (pendant la phase de préparation de l'animal et du champ opératoire).

Sur la base de cette considération, les experts sollicités dans le cadre de cet avis recommandent d'injecter par voie IM la procaine benzylpénicilline avant la préparation de l'animal (dès l'arrivée du vétérinaire sur place) et de préférence 15 à 60 minutes avant de démarrer la chirurgie. Cette recommandation repose sur l'hypothèse que l'antibiotique atteindra une concentration efficace dans les tissus pendant la période à risque d'infection (après l'incision jusqu'à la fermeture du champs opératoire). Lorsque qu'on utilise un antibiotique par la voie intrapéritonéale on bénéficiera d'une couverture antibiotique uniquement en fin de chirurgie et pendant les heures suivantes (post-opératoire).

RÉSULTATS D'ENQUÊTES SUR LES PRATIQUES ACTUELLES CONCERNANT LE MOMENT D'ADMINISTRATION DES ANTIBIOTIQUES PAR LES VÉTÉRINAIRES EN BELGIQUE

L'administration d'antibiotique avant la césarienne est rare (9 répondants sur 110 et 13 sur 113, respectivement en Flandre et en Wallonie) (De Coensel et al., 2020 ; Djebala et al., 2019), l'administration pendant la césarienne étant la plus fréquente (De Coensel et al., 2020 ; Djebala et al., 2019). En Flandre, 15 % des répondants utilisent un antibiotique en fin de chirurgie et 19 % des répondants utilisent un antibiotique jusqu'à 3 jours après la césarienne (De Coensel et al., 2020). Les vétérinaires enquêtés ne rapportent pas des complications quand l'antibiotique est utilisé après la chirurgie (De Coensel et al., 2020). En Wallonie,

l'administration d'un antibiotique a également souvent lieu après la césarienne : en l'absence de complication, la majorité des vétérinaires n'administrent l'antibiotique que le jour de la césarienne ; en cas de complications, le traitement varie de 1 à 5 jours, avec une moyenne de 3 jours (Djebala et al., 2019).

Les experts recommandent que des études puissent être réalisées afin de valider dans des conditions de terrain l'efficacité de l'administration de procaïne benzylpénicilline préopératoire IM et intrapéritonéale. Les résultats de ces recherches sont nécessaires pour faire évoluer les pratiques des vétérinaires sur la base d'*evidence-based medicine*.

DOSE À UTILISER

La dose à utiliser doit être conforme à celle indiquée dans le RCP du produit commercialisé. Comme déjà plusieurs fois mentionné l'utilisation de la procaïne benzylpénicilline pour l'« antibiothérapie prophylactique en cas de chirurgie chez le bovin ou de césarienne » est hors AMM, donc la dose indiquée sur le RCP du produit n'a pas été testée pour cette indication spécifique lors de la constitution du dossier de la mise sur le marché. Dans les protocoles publiés pour la réalisation de la césarienne bovine, Kolkman et collaborateurs recommandent 12.000 UI/kg (Kolkman et al., 2010), Chicoine et collaborateurs recommandent 21.000 UI/kg (Chicoine et al., 2009), en fonction du produit utilisé.

Les experts recommandent d'utiliser la procaïne benzylpénicilline à la dose indiquée dans le RCP du produit commercialisé. Ils recommandent également que des études soient réalisées afin de vérifier dans des conditions de terrain l'efficacité de la dose de procaïne benzylpénicilline recommandée et d'harmoniser les doses sur la base des résultats de ces études. Les résultats de ces recherches sont nécessaires pour faire évoluer les pratiques des vétérinaires sur la base d'*evidence-based medicine*.

RÉSULTATS D'ENQUÊTES SUR LES PRATIQUES ACTUELLES EN MATIÈRE DE DOSAGE DES ANTIBIOTIQUES ADMINISTRÉS PAR LES VÉTÉRINAIRES EN BELGIQUE

Les deux enquêtes réalisées en Flandre et en Wallonie (De Coensel et al., 2020 ; Djebala et al., 2019) montrent que la dose utilisée (pour un même antibiotique) varie fort d'un vétérinaire à l'autre. Si on considère uniquement les vétérinaires qui utilisent la procaïne benzylpénicilline par voie IM (toutes les autres voies étant *off-label*), l'enquête en Flandre montre qu'ils administrent une dose variant de 20 à 90 ml (pour une vache de 600 à 800 kg, la dose recommandée de Peni-kef 3000.000 UI est de 42 à -56 ml) (De Coensel et al., 2020).

DONNÉES MANQUANTES ET ÉTUDES SCIENTIFIQUES RECOMMANDÉES

Les experts de ce groupe de travail recommandent la réalisation d'études dans les conditions de terrain en Belgique pour pouvoir éventuellement adapter ultérieurement les recommandations (« *evidence-based* »).

Ces questions ouvertes ci-dessous devraient trouver une réponse à l'avenir sur la base d'études de terrain :

- Des mesures préventives (supplémentaires) (qui tiennent compte des conditions de terrain en Belgique) peuvent-elles éviter l'utilisation d'antibiotiques lors d'une césarienne non compliquée ?
- Quel est le risque d'infection lors d'une césarienne sans ou avec complications ?
- Quels sont les germes les plus courants présents en cas de césarienne avec et sans complications ?
- Quelle est l'efficacité et quelle est la concentration dans les tissus potentiellement intéressés par une infection lors de césarienne, de la dose recommandée (sur la base du RCP) de procaïne benzylpénicilline après administration IM ?
- En cas de résistance acquise à la procaïne benzylpénicilline, quels antibiotiques peut-on recommander ?
- Quelle est l'efficacité des voies d'administration intramusculaire et intrapéritonéale après administration de la dose recommandée dans les tissus lors d'une césarienne ?

Lorsque de nouvelles informations scientifiques sont disponibles (issues d'études recommandées par les experts de ce groupe de travail ou d'autres recherches scientifiques) il faut veiller que, comme prévu par le Règlement EU 2019/06 (Art. 58), le RCP (y compris la dose et la durée du traitement) soit adapté.

RECOMMANDATIONS FINALES D'ANTIBIOTHÉRAPIE PROPHYLACTIQUE EN CAS DE CÉSARIENNE BOVINE

RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

- **Il serait préférable de disposer d'antibiotique(s) avec comme AMM l'utilisation en cas de césarienne, ou dans un sens plus large, pour le traitement peropératoire des bovins.**
- **La nécessité d'une antibiothérapie prophylactique en cas de césarienne bovine doit toujours être évaluée par le vétérinaire.**

RECOMMANDATIONS SPÉCIFIQUES

Les recommandations ci-dessous pour l'antibiothérapie en cas de césarienne bovine doivent être considérées comme temporaires et basées sur les preuves scientifiques limitées actuelles. Les recommandations ci-dessous doivent servir de lignes directrices.

- **La voie d'administration et la dose de l'antibiotique utilisées doivent être conformes aux informations données dans le RCP du produit.**
- **Lorsque le vétérinaire juge nécessaire une antibiothérapie prophylactique, on recommande l'utilisation de procaïne benzylpénicilline comme antibiotique de premier choix, avec une injection par voie IM avant la préparation de l'animal (dès l'arrivée du vétérinaire sur place), de préférence 15 à 60 minutes avant de démarrer la chirurgie et à la dose indiquée dans le RCP du produit.**
- **En cas de complications, aucun antibiotique de premier choix ne peut être recommandé. En cas de complications, le vétérinaire choisit l'antibiotique sur la base d'une analyse individuelle tenant compte des risques spécifiques rencontrés.**

Malgré le peu d'informations à ce jour, les recommandations ci-dessus ont été formulées dans le but de sensibiliser les vétérinaires à l'utilisation rationnelle des antibiotiques en cas de césarienne bovine. Ces recommandations conduiront également à uniformiser les traitements antibiotiques au moment de la

césarienne. Pour favoriser la diffusion et l'application sur le terrain des recommandations formulées, des **communications spécifiques** seront adressées aux vétérinaires, en tant que responsables du traitement, et aux éleveurs, en tant que détenteurs et responsables des animaux.

Les recommandations seront promues et utilisées au sein des cliniques universitaires vétérinaires, afin de **sensibiliser les étudiants et futurs praticiens**. Les résultats obtenus par l'application des recommandations d'antibiothérapie seront utilisés à la fois pour en évaluer l'efficacité et pour en favoriser la connaissance et l'application par les praticiens ruraux.

RÉFÉRENCES

AMCRA, 2012. Vade-mecum, <https://formularium.amcra.be/i/79> (consulté le 13/07/2021)

Chicoine AL, Boison JO, Parker S, Clark C, Dowling PM. Kinetics and residues after intraperitoneal procaine penicillin G administration in lactating dairy cows. *The Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2009, 32, 289-95.

De Coensel E, Sarrazin S, Opsomer G, Dewulf J. 2020. Antimicrobial use in the uncomplicated cesarean section in cattle in Flanders. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 2020, 89, 41-51

Djebala S. Contribution à l'étude de l'utilisation raisonnée des antibiotiques et des complications post-chirurgicales lors de césarienne électorale chez les bovins. Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences Vétérinaires. Université de Liège. Année académique 2020-2021.

Djebala S, Croubels S, Cherlet M, Martinelle L, Thiry D, Moula N, Sartelet A, Bossaert P. Description of Plasma Penicillin G Concentrations after Intramuscular Injection in Double-Muscled Cows to Optimize the Timing of Antibiotherapy for Caesarean Section. *Veterinary Sciences*, 2021a, 8, 67.

Djebala S, Evrard J, Gregoire F, Bayrou C, Gille L, Eppe J, Casalta H, Frisée V, Moula N, Sartelet A, Thiry D, Bossaert P. Antimicrobial Susceptibility Profile of Several Bacteria Species Identified in the Peritoneal Exudate of Cows Affected by Parietal Fibrinous Peritonitis after Caesarean Section. *Veterinary Sciences*, 2021b, 8, 295.

Djebala S, Moula N, Bayrou C, Sartelet A, Bossaert P. Prophylactic antibiotic usage by Belgian veterinarians during elective caesarean section in Belgian blue cattle. *Preventive Veterinary Medicine*, 2019, 172, 104785.

Gille L, Pilo P, Valgaeren B.R, Van Driessche L, Van Loo H, Bodmer M, Bürki S, Boyen F, Haesebrouck F, Deprez P, Pardon B. A new predilection site of *Mycoplasma bovis*: Postsurgical seromas in beef cattle. *Veterinary microbiology*, 2016, 186, 67-70.

Hanzen C, Theron L, Detilleux J. Modalités de réalisation de la césarienne dans l'espèce bovine en Europe. *Bulletin des GTV*, 2011, 58, 15-26.

Hanzen C et Houtain J.Y. Conditions pratiques et thérapeutiques de la césarienne dans la l'espèce bovine. Résultats d'une enquête. Société Française de Buiatrie. *Le nouveau Peripartum*, 1998, 108-112.

Hanzen C, Theron L, Detilleux J. Réalisation de la césarienne dans l'espèce bovine en Europe : l'intervention et ses conséquences. *Bulletin des GTV*, 2011, 62, 61-72.

Klein WR, van der Velden MA, Ensink JM. Single intraoperative administration of antibiotic to cows with caecal torsion: Wound infection and postoperative performance. A retrospective and prospective study, *Veterinary Quarterly*, 1994, 16: sup2, 111-113.

Kolkman I, De Vlieghe S, Hoflack G, Van Aert M, Laureyns J, Lips D, de Kruif A, Opsomer G. Protocol of the Caesarean section as performed in daily bovine practice in Belgium. *Reproduction in Domestic Animals*, 2007, 42, 583-589.

Mijten P, van den Bogaard A.E.J.M, Hazen M.J, de Kruif A. Bacterial contamination of fetal fluids at the time of cesarean section in the cow. *Theriogenology*, 1997, 48, 513-521.

Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE.

MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Salem Djebala – ULiège

Geert Opsomer – UGent

Filip Boyen – UGent

Damien Thiry – ULiège

Mathias Devreese – UGent

Jeroen Dewulf – UGent

Léonard Theron – UPV

Door Verheyde – VeDa

Aline Lecollier – FWA

Fabiana Dal Pozzo – AMCRA

Bénédicte Callens – AMCRA