

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 049

L'ANTIBIOGRAMME EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE CANINE : UTILE, INDISPENSABLE OU SUPERFLU ? LE GUIDE DU PRATICIEN

Thèse réalisée en commun avec ZANAROTTI Vincent

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 7 octobre 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

WALLIANG Maud

CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 049

L'ANTIBIOGRAMME EN MEDECINE VETERINAIRE CANINE : UTILE, INDISPENSABLE OU SUPERFLU ? LE GUIDE DU PRATICIEN

Thèse réalisée en commun avec ZANAROTTI Vincent

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 7 octobre 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

WALLIANG Maud

Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (01-04-2021)

ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHE	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur émérite
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pièrre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDoux	Dorothée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOISSONNIER	Pièrre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOSCA	Marion	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGEANT ET	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur

Au Professeure COLLARDEAU Sophie,

*De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Médecine de Lyon,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,
Hommages respectueux.*

Au Professeure DJELOUADJI Zorée,

*De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,
Merci de votre confiance quant à l'aboutissement de ce projet,
Merci de votre gentillesse et de votre implication tout au long de cette année.*

Au Professeur PIN Didier,

*De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,
Merci d'avoir accepté d'être mon second assesseur sur ce sujet.
Merci pour votre temps.*

Table des matières

Tables des annexes.....	13
Tables des figures.....	15
Tables des tableaux.....	17
Liste des abréviations.....	19
Introduction.....	21
I. L'antibiogramme, importance, principe, réalisation et interprétation (en commun avec ZANAROTTI Vincent).....	27
A. Importance en pratique.....	27
B. Principe :.....	28
C. Différentes méthodes.....	28
D. Réalisation de la méthode des disques.....	29
1. Matériel.....	30
2. Méthode.....	30
a) Préparation de la suspension bactérienne.....	30
b) Choix de la gélose.....	31
c) Inoculation de la gélose.....	31
d) Critères de sélection des disques d'antibiotiques.....	33
e) Dépôt des disques d'antibiotiques et incubation.....	37
3. Analyse des résultats.....	38
a) Lecture.....	38
b) Interprétation.....	39
E. Législation et réglementation encadrant l'utilisation de l'antibiogramme.....	42
II. Intérêt des antibiogrammes dans la détection des mécanismes de résistance des bactéries impliquées dans les infections chez l'animal (en commun avec ZANAROTTI Vincent).....	44
A. Mécanismes de résistance mis en évidence.....	44
B. Les mécanismes de résistance acquise.....	45
C. Mécanismes de résistances présents chez les pathogènes bactériens prévalent en médecine vétérinaires.....	45
1. Staphylocoques.....	45
a) Présentation.....	45
b) Mécanisme(s) de résistance(s).....	46
c) Les principaux profils de résistance chez les Staphylocoques.....	48
(1) <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline.....	48
(a) Présentation.....	48
(b) Mécanisme(s) de résistance(s).....	49

(c)	Conséquences thérapeutiques.....	50
(d)	Détection du SARM	50
(2)	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i> résistant à la méticilline.....	50
(a)	Présentation	50
(b)	Mécanisme(s) de résistance(s)	50
(c)	Conséquences thérapeutiques.....	50
(d)	Détection du SPRM.....	50
2.	Streptocoques	52
a)	Présentation	52
b)	Mécanisme(s) de résistance(s).....	52
c)	Conséquences thérapeutiques.....	54
3.	<i>Escherichia coli</i>	55
a)	Présentation	55
b)	Mécanisme(s) de résistance(s).....	55
c)	Conséquences thérapeutiques.....	59
d)	Principaux profils de résistance chez les E. coli.....	60
4.	<i>Pseudomonas</i>	64
a)	Présentation	64
b)	Mécanisme(s) de résistance(s)	64
c)	Conséquences thérapeutiques.....	67
5.	Pasteurelles	68
a)	Présentation	68
b)	Mécanisme(s) de résistance(s)	69
c)	Conséquences thérapeutiques.....	71
6.	Salmonelles.....	72
a)	Présentation	72
b)	Mécanisme(s) de résistance(s)	72
c)	Conséquences thérapeutiques.....	75
III.	Les indications de l'antibiogramme en médecine vétérinaire canine.....	76
A.	La place des animaux de compagnie dans la réalisation d'antibiogrammes en France	76
1.	L'espèce canine	76
2.	L'espèce féline	78
B.	Quand réaliser un antibiogramme ?	80
1.	Antibiogramme indispensable.....	80
2.	Antibiogramme utile	80
C.	Quand se passer d'un antibiogramme ?	80

D.	Utilité de l'antibiogramme selon les affections bactériologiques les plus courantes	81
1.	Chez le chien.....	81
a)	Utilité de l'antibiogramme face à une otite	81
b)	Utilité de l'antibiogramme face à une affection urinaire ou rénale.....	82
c)	Utilité de l'antibiogramme face à une affection de la peau ou des muqueuses.....	83
(1)	Bilan	84
2.	Chez le chat	84
a)	Utilité de l'antibiogramme face à une affection urinaire et rénale	84
b)	Utilité de l'antibiogramme face à une affection respiratoire.....	85
c)	Bilan.....	86
IV.	Cas cliniques	88
A.	Cas n°1 : Otite bactérienne moyenne récidivante chez un chien Berger Hollandais de 6 ans .	88
1.	Anamnèse et commémoratifs.....	88
2.	Examen clinique	88
3.	Examens complémentaires	88
4.	Prise en charge thérapeutique	89
5.	Importance de la réalisation de l'antibiogramme.....	90
B.	Cas n°2 : Cystite bactérienne à <i>Aerococcus urinae</i> chez un chien Samoyède de 7 ans et demi	91
1.	Anamnèse et commémoratifs.....	91
2.	Examen clinique	91
3.	Examens complémentaires	91
4.	Prise en charge thérapeutique	92
5.	Utilité de l'antibiogramme	92
C.	Cas d'un pyomètre à col fermé chez une chatte Européenne de 9 ans.....	93
1.	Anamnèse et commémoratifs.....	93
2.	Prise en charge d'urgence	93
3.	Examens complémentaires d'urgence	94
4.	Prise en charge d'urgence	94
5.	Intérêt de l'antibiogramme	96
	Conclusion	97
	Bibliographie.....	99
	Annexes	108

Table des annexes

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des autres techniques possible pour la réalisation d'un antibiogramme.....108

Annexe 2 : Décret no 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique. -Extrait du Journal Officiel de la République Française du 25 mars 2016.....109

Annexe 3 : Composition des différentes sortes de gélose.....110

Annexe 4 : Tableau récapitulatif des disques antibiotiques à utiliser pour la réalisation d'un antibiogramme selon l'espèce bactérienne. Source : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, recommandations vétérinaires d'Avril 2020.....111

Table des figures

Figure 1 : Impact des infections à bactéries résistantes en santé humaine en 2015.....	21
Figure 2 : Plans d'action de lutte contre l'antibiorésistance à l'échelle internationale.....	24
Figure 3 : Plans d'action de lutte contre l'antibiorésistance à l'échelle européenne et nationale.....	25
Figure 4 : Encensement dans 3 directions d'un inoculum sur une gélose.....	32
Figure 5 : Exemples de géloses correctement ensemencées.....	32
Figure 6 : Importance du nombre de disques sur la gélose.....	37
Figure 7 : Mesures du diamètre d'inhibition sur gélose MH et MH-F.....	38
Figure 8 : Mesures du diamètre d'inhibition sur gélose MH et MH-F avec présence de colonies isolées dans la zone d'inhibition.....	39
Figure 9 : Mesures du diamètre d'inhibition sur gélose MH présentant des bordures floues.....	39
Figure 10 : Exemple n°1 : Principe général de lecture et d'interprétation d'antibiogrammes pour le cas où un seul antibiotique est testé.....	41
Figure 11 : Exemple n°2 : Principe général des résultats obtenus après réalisation d'un antibiogramme par la méthode des « disques » pour trois antibiotiques testés.	41
Figure 12 : Mécanismes de résistance chez <i>Staphylococcus sp</i>	51
Figure 13 : Mécanismes de résistance de <i>Streptococcus sp</i>	54
Figure 14 : Mécanismes de résistance de <i>Escherichia coli</i>	59
Figure 15 : Antibiogramme typique d'une <i>Escherichia coli</i> productrice de BLSE et synergie en « bouchon de champagne »	61
Figure 16 : Antibiogramme typique d'une <i>Escherichia coli</i> productrice de CHN.....	63
Figure 17 : Mécanismes de résistance de <i>Pseudomonas sp</i>	67
Figure 18 : Mécanismes de résistance de <i>Pasteurella sp</i>	71
Figure 19 : Mécanismes de résistance de <i>Salmonella spp</i>	75
Figure 20 : Evolution du nombre d'antibiogrammes reçus par filière animale.....	76
Figure 21 : Nombre d'antibiogrammes par classes d'âge et affections chez l'espèce canine en 2019.	77
Figure 22 : Nombre d'antibiogrammes par regroupements bactériens et par affections chez l'espèce canine en 2019.....	78

Figure 23 : Nombre d'antibiogrammes par classes d'âge et affections chez l'espèce féline en 2019.....	79
Figure 24 : Nombre d'antibiogrammes par regroupements bactériens et par affections chez l'espèce féline en 2019.....	79
Figure 25 : Schéma bilan de l'utilité de l'antibiogramme en ce qui concerne les affections bactériennes courantes chez le chien.....	84
Figure 26 : Schéma bilan de l'utilité de l'antibiogramme en ce qui concerne les affections bactériennes courantes chez le chat.....	86
Figure 27 : Arbre décisionnel de réalisation d'un antibiogramme en médecine vétérinaire.....	87
Figure 28 : Résultats d'antibiogramme de Jimminy.....	88
Figure 29 : Résultats d'antibiogramme de Fly.....	93
Figure 30 : Résultats d'antibiogramme de Dolce.....	95

Table des tableaux

Tableau I : Liste de l'OMS des agents pathogènes prioritaires pour la recherche-développement de nouveaux antibiotiques	23
Tableau II : Avantages et inconvénients des méthodes d'antibiogramme.	29
Tableau III : Liste des antibiotiques marqueurs de mécanismes de résistance bactérienne, utilisables pour la réalisation d'un antibiogramme, les mécanismes mis en évidence et leurs conséquences thérapeutiques en médecine vétérinaire.....	34
Tableau IV : Listes des antibiotiques « Equivalents » utilisables pour la réalisation d'un antibiogramme en médecine vétérinaire	36
Tableau V : Liste des antibiotiques à tester, leurs concentrations et valeurs en médecine vétérinaire pour Enterobacterales.....	37
Tableau VI : Conditions d'incubation des géloses pour l'antibiogramme.....	38
Tableau VII : Critères généraux de catégorisation selon les valeurs critiques.	40
Tableau VIII : Substances antibiotiques critiques en médecine vétérinaire selon la réglementation en vigueur	43
Tableau IX : Principaux mécanismes, supports et phénotypes de résistance acquise aux macrolides et apparentés chez les cocci à Gram positif.....	48
Tableau X : Antibiotiques marqueurs des profils de résistance des <i>Staphylococcus</i> résistant à la méticilline, et résultats de la mise en évidence de ce profil grâce à un antibiogramme.....	51
Tableau XI : Types d'infections provoquées par <i>Escherichia coli</i> chez différentes espèces.....	55
Tableau XII : Différentes pompes d'efflux rencontrées chez <i>E. coli</i>	58
Tableau XIII : Antibiotiques marqueur du profil de résistance des E-BLSE, et résultats de la mise en évidence de ce profil grâce à un antibiogramme.....	61
Tableau XIV : Antibiotiques marqueur du profil de résistance des <i>E.coli</i> produisant des CHN, et résultats de la mise en évidence de ce profil grâce à un antibiogramme.....	63
Tableau XV : Types d'infections provoquées par <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez différentes espèces.....	64
Tableau XVI : Différentes pompes d'efflux rencontrées chez <i>Pseudomonas sp.</i>	66
Tableau XVII : Types d'infections provoquées par <i>Pasteurella multocida</i> chez différentes espèces	68

Tableau XVIII : Types d'infections provoquées par les bactéries du genre Salmonella chez différentes espèces.....	81
Tableau XIX : Différents échantillons collectés chez de chiens présentant une otite entre 2012 et 2016 par genres et bactéries identifiés.	81
Tableau XX : Proportions d'échantillon sensible à tous les antibiotiques, résistant à un ou deux antibiotiques ou multi-résistant entre 2012 et 2016 chez le chien,	82
Tableau XXI : Différents échantillons collectés chez de chiens présentant une otite entre 2013 et 2015 par genres et bactéries identifiés.	83
Tableau XXII : Identification bactérienne des différents échantillons collectés chez des chats présentant une affection bactérienne de l'appareil respiratoire.	85
Tableau XXIII : Plan thérapeutique de Dolce au cours de son hospitalisation.....	96

Liste des abréviations

ABC : ATP-Binding Cassette family
AFNOR : Association française de normalisation
ARNr : Acide Ribonucléique Ribosomal
BLSE : Bêta Lactamase à Spectre Étendu
 β -NAD : β -nicotinamide adénine dinucléotide
CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme - Société Française de Microbiologie
CAT : Chlorampénicol Acétyl Transférase
CHN : Céphalosporinase de Haut Niveau CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute
CHUVAC : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire des Animaux de Compagnie
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
DHFR : Dihydrofolate Réductase
DHPS : Dihydroptéroate Synthétase EARS-Net : Réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens
E-BLSE : Escherichia coli productrice de Bêta Lactamase à Spectre Étendu ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FAO : Food and Agriculture Organisation INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
ITU : Infection du tractus urinaire
MATE : Multidrug And Toxic compound Extrusion family
MFS : Major Facilitator Superfamily
MLSB : Macrolides, Lincosamides, Streptogramine B
NF : Norme Française OIE : Office International des Epizooties-Organisation Mondiale de la Santé Animale
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAB : acide Para-Amino Benzoïque PCR : Polymerase Chain reaction RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RND : Resistance-Nodulation cell Division family
SARM : Staphylococcus aureus Résistant à la Méricilline
SARM-C : Staphylococcus aureus Résistant à la Méricilline – Communautaire
SARM-H : Staphylococcus aureus Résistant à la Méricilline – Hospitalier
SFM : Société Française de Microbiologie
SMR : Small Multidrug Resistance
SRIS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique
SPRM : Staphylococcus pseudintermedius Résistant à la Méricilline VetCAST : Veterinary Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Introduction

L'antibiorésistance est devenue ces dernières années un enjeu mondial majeur en santé publique. En effet, l'émergence et la diffusion croissante de bactéries résistantes aux antibiotiques remettent en question l'efficacité des traitements tant chez l'homme que chez l'animal. Ce phénomène est fortement corrélé au mauvais usage ainsi qu'à la surconsommation des antibiotiques, il est aggravé par l'absence d'innovation dans le domaine depuis deux décennies, ce qui a conduit à une réduction de l'arsenal thérapeutique [1].

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une résistance à un antibiotique apparaît lorsqu' « une bactérie ne réagit plus de la même façon lors de l'utilisation d'antibiotiques prescrits pour traiter des infections bactériennes (infections urinaires, pneumonie, infections sanguines) et qu'ils deviennent alors inefficaces » [2].

L'impact de l'antibiorésistance

En santé humaine

On estime que l'antibiorésistance est responsable de plus de 700 000 morts chaque année dans le monde [2]. En 2015, une étude du Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies (ECDC) estime que la résistance bactérienne aux antibiotiques est responsable en Europe d'environ 670 000 infections et de 33 000 décès au cours de l'année 2015 [3]. En France, cela représente 125 000 infections et près de 5 500 décès par an [4]. Ces estimations permettent d'ouvrir les yeux sur l'impact important de l'antibiorésistance sur la santé publique et la nécessité urgente d'agir dans la lutte contre l'antibiorésistance [4].



Figure 1 : Impact des infections à bactéries résistantes en santé humaine en 2015,

Source : Maud WALLIANG

En 2016, Jim O'Neill établit un constat alarmant sur la résistance antimicrobienne dans sa revue indépendante, mentionnant que : « d'ici 2050, 10 millions de personnes pourraient mourir des suites d'une infection liée à la résistance aux antibiotiques ». Il est donc essentiel de mettre en place une coalition mondiale afin de limiter les dégâts associés à

l'antibiorésistance et réduire la consommation des antibiotiques pour un meilleur usage. Les coûts de ces actions sont estimés à 3-4 milliards de dollars annuels [2].

D'après les données du Réseau Européen de Surveillance aux Antimicrobien (réseau EARS-Net), les 8 espèces bactériennes les plus fréquemment isolées en médecine humaine dans le cadre des infections bactériennes sont : *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), et *Streptococcus pneumoniae*.

Et en santé animale

Les antibiotiques sont la catégorie de molécules la plus utilisée par les vétérinaires. C'est pourquoi la lutte contre l'antibiorésistance doit aussi être considérée comme globale dans le concept d'une santé unique « One Health ». Tout comme en santé humaine, les échecs thérapeutiques secondaires à des bactéries résistantes aux antibiotiques augmentent de façon considérable au cours des dernières décennies. De nouvelles souches bactériennes résistantes sont même une préoccupation quasi exclusive de la santé vétérinaire canine, comme c'est le cas de *Staphylococcus pseudintermedius* résistants à la méticilline [5][6][7].

La lutte contre l'antibiorésistance

Touchant aussi bien l'Homme que l'animal, l'antibiorésistance est considérée par l'OMS comme une des plus sérieuses menace pour la santé publique, imposant ainsi une approche globale de la Santé. Cette menace repose sur une diminution, voire une disparition de la sensibilité de certaines bactéries pathogènes vis-à-vis de molécules antibiotiques, limitant grandement leur efficacité et leur utilité dans la lutte contre les maladies infectieuses d'origine bactérienne, et conduisant ainsi souvent à des complications du fait de la réduction des options thérapeutiques possibles.

En 2017, l'OMS définit une liste d'agents pathogènes prioritaires dans la lutte contre l'antibiorésistance. Ces bactéries sont divisées en trois catégories selon l'urgence de développer de nouveaux antibiotiques et sont présentées dans le tableau ci-dessous.

En effet, « *la résistance aux antibiotiques augmente et nous épuisons rapidement nos options thérapeutiques. Si on laisse faire le marché, les nouveaux antibiotiques dont nous avons le besoin le plus urgent ne seront pas mis au point à temps* » remarque le Docteur Marie-Paule Kieny, Sous-Directeur général à l'OMS au cours d'une conférence de presse [8].

Tableau I : Liste de l'OMS des agents pathogènes prioritaires pour la recherche-développement de nouveaux antibiotiques [8]

Priorité 1 : CRITIQUE	Priorité 2 : ELEVÉE	Priorité 3 : MOYENNE
Acinetobacter baumannii Résistance aux carbapénèmes	Enterococcus faecium Résistance à la vancomycine	Streptococcus pneumoniae Insensible à la pénicilline
Pseudomonas aeruginosa Résistance aux carbapénèmes	Helicobacter pylori Résistance à la clarithromycine	Haemophilus influenzae Résistance à l'ampicilline
Enterobacteriaceae Résistance aux carbapénèmes, production de BLSE	Staphylococcus aureus Résistance à la méticilline, vancomycine	Shigella spp. Résistance aux fluoroquinolones
	Campylobacter spp. Résistance aux fluoroquinolones	
	Salmonellae Résistance aux fluoroquinolones	
	Neisseria gonorrhoeae Résistance aux céphalosporines, fluoroquinolones	

La lutte dans le monde

Différentes concertations entre l'OMS, l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), et l'Organisation pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) ont permis de définir différents plans d'action.

A l'échelle **internationale**, en ce qui concerne l'OMS et l'OIE, un plan d'action a été établi en 2015, celui-ci se décline en 5 objectifs :

- Sensibiliser le personnel de santé et le public
- Renforcer la surveillance et la recherche
- Prendre des mesures d'assainissement, d'hygiène et de prévention des infections
- Optimiser l'usage des antimicrobiens en santé humaine et animale
- Soutenir des investissements durables pour la mise au point de nouveaux traitements, diagnostics ou vaccins.

L'OMS soutient également les états en suivant la mise en application de ces mesures et en coordonnant les investissements.

Sur les mêmes grandes lignes, « The OIE Strategy on Antimicrobial Resistance and the Prudent Use of Antimicrobials », présenté par l'OIE en novembre 2016 inclut des normes intergouvernementales portant sur le contrôle des quantités d'antibiotiques utilisés en production animale et les lignes directrices guidant les états vers des méthodes d'appréciation du risque d'émergence et de propagation de bactéries résistantes. De plus, l'OIE s'engage à fournir des publications et bases de données sur lesquelles s'appuyer pour s'assurer du bon usage des antibiotiques.

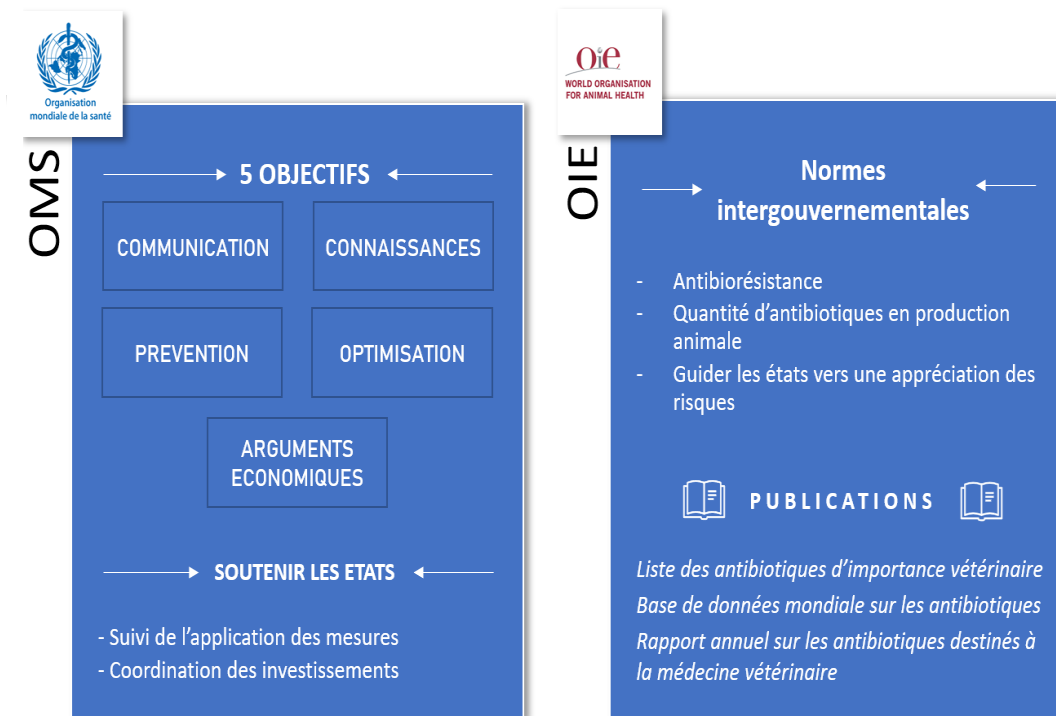


Figure 2 : Plans d'action de lutte contre l'antibiorésistance à l'échelle internationale.

Source : Maud WALLIANG

La lutte en Europe et en France

Au niveau **Européen**, un plan d'action de l'Union Européenne a également vu le jour en 2017. Il repose sur 7 objectifs visant à renforcer les moyens de surveillance, de lutte, de recherche, de prévention, et de coordination internationale et nationale. Il comprend également la « *Joint Action on Antimicrobial Resistance & Healthcare - Associated Infections* » qui rassemble 44 partenaires institutionnels (ministères de la santé, instituts de recherche, instituts de santé publique) dans 27 pays membres. Celle-ci facilite les échanges entre les pays membres pour développer de nouveaux Plans d'Actions Nationaux et améliorer ceux déjà existant et ainsi permettre la mise en place d'actions concrètes.

Enfin, à l'échelle **nationale**, la France a commencé la lutte contre l'antibiorésistance dès les années 2000 en adoptant plusieurs plans ministériels en santé humaine et animale [9][10]. Par la suite, trois plans nationaux pour la préservation de l'efficacité des antibiotiques se sont succédés, deux entre 2001-2005 et 2007-2010, puis un plan national entre 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques. En 2016, une feuille de route interministérielle est adoptée et comporte un plan d'action en 13 mesures visant à renforcer la communication, la formation des professionnels de santé, la recherche, l'innovation, la surveillance, la coordination entre institutions [11]. Enfin, la stratégie nationale de santé pour 2018-2022 comporte un paragraphe sur la préservation de l'efficacité des antibiotiques confirmant l'engagement français dans la lutte contre l'antibiorésistance [12].

Parallèlement, en 2012, le plan Ecoantibio est lancé : il a eu notamment pour objectif la réduction quantitative de l'usage des antibiotiques en développant des alternatives à leur

utilisation, en promouvant les bonnes pratiques de l'antibiothérapie raisonnée, en renforçant l'encadrement et la prescription et en améliorant le suivi de la consommation en antibiotiques [13]. Il prend fin en 2017 et s'est concrétisé par une baisse de l'exposition des animaux aux antibiotiques de 37% [14]. Il est succédé en 2017 par le plan Ecoantibio 2 qui devrait permettre de poursuivre les actions et de maintenir ces résultats dans la durée. Il devrait prendre fin en 2021 [15]. La plupart des actions concernant la santé humaine sont présentées dans le Programme national d'actions de Prévention des Infections Associées aux Soins dit « ProPIAS » [16].

Par ailleurs, des réseaux de surveillance de l'antibiorésistance existent en France ; c'est le cas des réseaux Salmonella et Résapath. Le réseau Salmonella permet le suivi des salmonelles d'origine animale présentes sur la chaîne alimentaire et de leur résistance aux antibiotiques [17]. Quant à lui, le réseau Résapath répertorie depuis 1982 les résultats des antibiogrammes réalisés par des laboratoires vétérinaires participants, les souches incriminées, les infections qu'elles provoquent ainsi que les espèces animales touchées par catégorie d'âge, réalisant ainsi chaque année un « état des lieux » de l'antibiorésistance en médecine animale en France [18].

Enfin, en 2016, la réglementation française établie une liste d'antibiotiques dits « critiques » en médecine vétérinaire, dont l'utilisation est conditionnée en amont par la réalisation d'un antibiogramme [19].

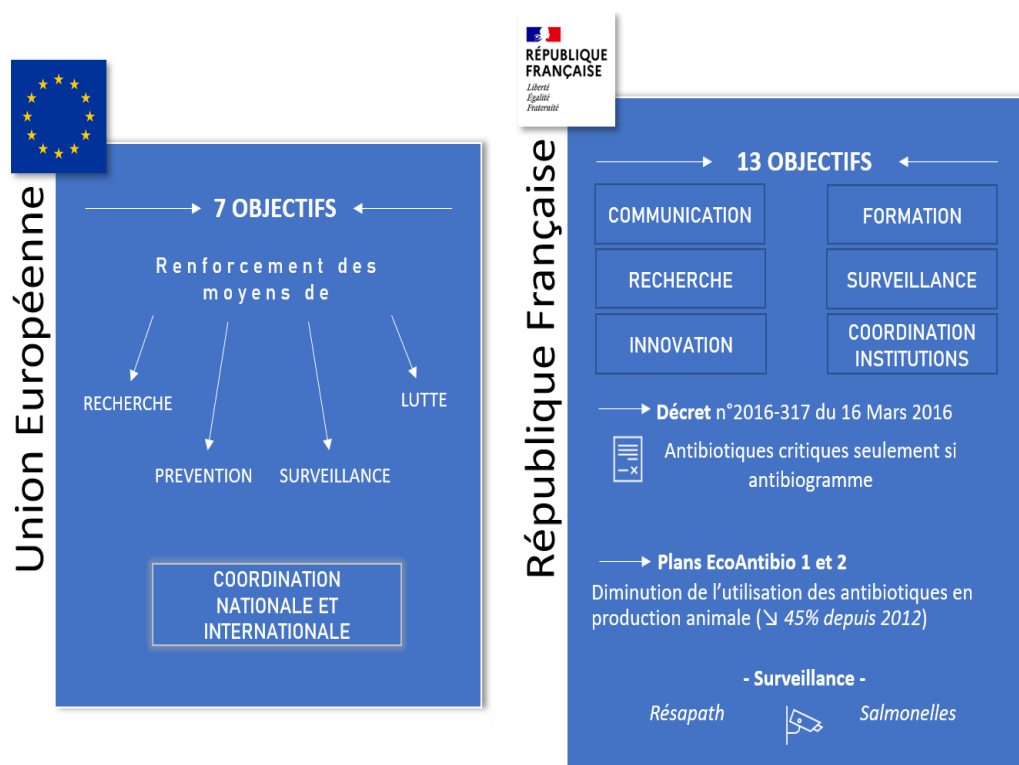


Figure 3 : Plans d'action de lutte contre l'antibiorésistance à l'échelle européenne et nationale. Source : Maud WALLIANG

L'antibiogramme s'inscrit aujourd'hui pleinement dans cette logique de détection et de surveillance de la résistance bactérienne, en identifiant les résistances et sensibilités de souches bactériennes impliquées dans les infections, et permettant ainsi un choix raisonné des molécules ayant une réelle efficacité, tout en préservant l'arsenal thérapeutique.

L'objectif de cette thèse est d'établir un guide pratique, permettant au clinicien de prendre connaissance de la place de l'antibiogramme en médecine vétérinaire en lien avec la réglementation en vigueur, les méthodes de sa réalisation, l'interprétation de ses résultats et surtout de son utilité en pratique courante. Ainsi, dans une première partie, les étapes de la réalisation d'un antibiogramme seront détaillées en vue de permettre aux praticiens vétérinaires de les mettre en application dans leur pratique courante. La deuxième partie de la thèse sera consacrée à la description des mécanismes de résistances des bactéries couramment rencontrées dans le cadre d'infections chez l'animal. Une troisième partie portera sur la pertinence de l'antibiogramme dans les différentes situations courantes de la médecine vétérinaire. Celle-ci sera illustrée en quatrième partie avec la présentation de différents cas cliniques.

I. L'antibiogramme, importance, principe, réalisation et interprétation

A. Importance en pratique

L'antibiogramme est un outil de mesure de la résistance bactérienne à un ou plusieurs antibiotiques. L'utilisation d'un antibiogramme comme un outil diagnostique révèle plusieurs avantages. Il aide à orienter le choix des antibiotiques lors de prescription individuelle en mettant en évidence la sensibilité ou la résistance des souches bactériennes aux antibiotiques testés. Le but est donc d'extrapoler le résultat de sensibilité *in-vitro* à des fins de traitement *in-vivo* de l'infection chez l'animal. C'est un indicateur pour le bon usage du médicament, en permettant un choix raisonné des molécules sur la base des résultats de l'antibiogramme.

Dans la pratique courante, les antibiogrammes sont notamment indiqués dans le cadre d'infections dues à des bactéries connues pour présenter des résistances à des antibiotiques, dans le cadre d'un échec thérapeutique en permettant d'ajuster le traitement à la souche bactérienne en présence, ou bien dans le cadre d'infections bactériennes chroniques.

Au niveau réglementaire, l'antibiogramme est obligatoire lors de la prescription d'un antibiotique critique en médecine vétérinaire depuis la publication du décret n°2016-317 du 16 mars 2016. Au cours de cette année, le nombre d'antibiogrammes comptabilisé par le Résapath à partir des 74 laboratoires adhérents a augmenté d'environ 30 %, passant de 41298 en 2015 à 53691 en 2016. Cette augmentation est évaluée à 31 % pour les chiens, passant de 5602 en 2015 à 12132 en 2016, 55 % pour les chats. [20].

Le dernier bilan Résapath concerne les résultats de l'année 2019, avec 71 laboratoires ayant transmis leurs résultats d'antibiogramme. En tout, 53469 antibiogrammes ont été collectés, 15046 pour les chiens (28,1%) et 5310 pour les chats (9,9%). Après la forte augmentation du nombre d'antibiogramme réalisés en 2016, les tendances se sont stabilisées.

Entre 2015 et 2016, avec l'application de la nouvelle réglementation, l'augmentation la plus forte a été pour le nombre d'antibiogrammes concernant l'espèce canine (de 5602 à 12132), puis pour les chats (de 1553 à 3768) [21]. Ces différences d'augmentation peuvent être expliquées par plusieurs notions. La première est que, pour les animaux de compagnies la médecine est individuelle, que les propriétaires de chiens et de chats ont tendance à vouloir préciser au maximum le diagnostic du cas de leur animal, et que de fait, un antibiogramme n'est valable que pour un individu. En revanche, la médecine bovine est un domaine où tout un groupe est concerné. Les examens complémentaires ne se font donc pas pour chaque individu du lot ou du troupeau, mais pour tout le groupe, et donc, un antibiogramme est valable pour plusieurs individus. Par ailleurs, les infections bactériennes chez les bovins étant plutôt communes, celles-ci ne sont pas forcément toutes suivies par un antibiogramme, les habitudes et l'expérience des praticiens étant efficaces en 1^{ère} intention.

Enfin, d'un point de vue épidémiologique, l'antibiogramme permet de suivre l'évolution de la résistance dans une population de souches d'une espèce bactérienne donnée vis-à-vis d'un ou plusieurs antibiotiques. Il permet ainsi d'identifier l'existence d'une sous-population

résistante au sein d'une population de souches bactériennes qualifiée de sensible à ces mêmes antibiotiques, permettant ainsi de mettre en place une antibiothérapie probabiliste dans certains cas [21].

Les rapports du Résapath permettent donc de suivre les tendances d'évolution des résistances des souches bactériennes d'importance en médecine vétérinaire (*Escherichia coli*, Staphylocoques, Streptocoques, Salmonelles, Pasteurelles, et *Pseudomonas spp.*), et de présenter un état des lieux le plus récent possible des profils de résistance bactérienne. Ces bilans présentent les données brutes, issues des antibiogrammes recueillis, de différentes variables (affections, antibiotiques, souches bactériennes) pour en avoir une vision détaillée. Ces bilans présentent aussi des points d'informations sur des tendances d'évolution, ou bien sur l'émergence de résistances [22].

B. Principe

L'antibiogramme a pour objectif de déterminer pour une souche d'une espèce bactérienne préalablement identifiée, sa sensibilité ou non à un ou plusieurs antibiotiques *in-vitro* [21].

Il permet d'obtenir une mesure précise du niveau de sensibilité de la souche bactérienne. Un référentiel permet dans un second lieu de convertir la mesure obtenue en catégorie (sensible (S), intermédiaire (I), résistant (R)), en vue de prédire le succès ou l'échec thérapeutique *in-vivo*. Plus précisément, l'antibiogramme permet la mesure d'une concentration minimale inhibitrice (CMI), c'est-à-dire la plus faible concentration en antibiotique inhibant la croissance bactérienne, ou d'un diamètre d'inhibition, puis leur interprétation sur la base des référentiels fournis par des organisations nationales (Société Française de Microbiologie - SFM), européennes (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing- EUCAST, Veterinary Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - VetCAST) ou américaines (Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI) [21].

C. Différentes méthodes

Il existe différentes méthodes pour la réalisation d'un antibiogramme. Les méthodes basées sur la mesure de la CMI peuvent être déterminées en milieu solide (la suspension bactérienne est ensemencée sur des géloses nutritives) ou bien en milieu liquide (un milieu nutritif liquide contenant des concentrations croissantes d'antibiotiques). De manière générale, tous milieux confondus, la CMI est déterminée par la plus petite concentration en antibiotique pour laquelle la croissance bactérienne est inhibée, c'est-à-dire la concentration pour laquelle aucun développement bactérien n'est observable à l'œil nu. Par ailleurs, en utilisant les bandelettes Etest®, la CMI est déterminée, en milieu solide, par la concentration indiquée sur la bandelette au niveau du point où la zone d'inhibition recoupe la bandelette.

La seconde méthode est celle de la diffusion en gélose, appelée également méthode des « disques ». Elle consiste à mesurer le diamètre d'inhibition autour d'un disque imprégné d'une dose calibrée d'antibiotique après incubation. Plus le diamètre est grand, plus la concentration nécessaire pour inhiber la croissance de la bactérie est faible et inversement [21].

Les avantages et les inconvénients de chaque méthode sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau II : Avantages et inconvénients des méthodes d'antibiogramme. Source : Maud WALLIANG.

Milieu	Méthode	Avantages	Inconvénients
Liquide	Macro-méthode	Résultats quantitatifs ou semi-quantitatifs Détermination de la CMI Possibilité de lecture automatisée	Coût élevé Temps de préparation long
	Micro-dilution	Détermination précise de la CMI Facile à réaliser et à interpréter	Coût élevé Temps de préparation long Matériel spécifique nécessaire
Solide	Disques	Détermination d'un diamètre d'inhibition Facile à réaliser et à interpréter Peu de matériel nécessaire Possibilité de lecture semi-automatisée Flexibilité des choix d'antibiotiques Peu coûteux	Choix des antibiotiques limité par gélose Lecture manuelle
	Bandelettes Etest®	Facile à réaliser et à interpréter Peu de matériel nécessaire Détermination précise de la CMI	Coût élevé Maximum de 4 antibiotiques par gélose

En médecine humaine, les deux méthodes cohabitent et sont couramment utilisées. En médecine vétérinaire cependant, la méthode des disques est la plus répandue car plus adaptée au diagnostic de routine. C'est par sa simplicité de réalisation, son adaptabilité et son faible coût que la méthode des disques est devenue la méthode de référence en médecine vétérinaire. C'est celle que nous détaillerons dans les parties suivantes.

D. Réalisation de la méthode des disques

Pour la validité des résultats, en particulier pour les molécules critiques, la méthode des disques doit être réalisée en suivant les normes AFNOR NF U47-106 et NF U47-107 (conformément à l'arrêté du 18 mars 2016, paru dans le Journal Officiel de la République Française le 25 mars 2016).

Pour réaliser l'antibiogramme par la méthode de diffusion par disques, la suspension bactérienne estensemencée à la surface d'une gélose de culture (gélose de Mueller-Hinton, éventuellement complétée de sang). Des disques préalablement imprégnés d'une concentration donnée d'antibiotique sont déposés à la surface de la gélose. L'antibiotique diffuse dans la gélose à partir du disque, créant ainsi un gradient de concentration. Après un temps d'incubation, le diamètre de la zone d'inhibition défini autour du disque d'antibiotique permet, par comparaison à des valeurs de référence, de définir le statut sensible, intermédiaire ou résistant de la souche bactérienne [23] [24] .

1. Matériel

Pour réaliser un antibiogramme par la méthode des disques, il est nécessaire de disposer du matériel suivant [23] [25] :

- Une souche bactérienne en culture pure obtenue après 18 à 24h d'incubation sur un milieu non-sélectif
- Un écouvillon stérile en coton
- Un tube à essai stérile de taille standard (\varnothing 16x160 mm - 18 mL) pour la réalisation de la suspension bactérienne et un support à tubes à essais
- Géloses adaptées à la souche bactérienne : Mueller-Hinton, simple (MH) ou enrichie au sang de cheval défibriné et au β -nicotinamide adénine dinucléotide (MH-F)
- Un agitateur Vortex
- Un ensemenceur rotatif
- Un photomètre, ou à défaut les étalons 0,5 et/ou 1 de la gamme de McFarland et une feuille à fond strié
- Disques imprégnés du(des) antibiotique(s) testé(s)
- Un incubateur à 35°C
- Un décimètre ou un pied à coulisse

2. Méthode

a) *Préparation de la suspension bactérienne*

La suspension bactérienne est préparée à partir d'une culture réalisée 18 à 24h précédemment sur un milieu non-sélectif. Un écouvillon stérile en coton est utilisé pour prélever des colonies bactériennes de même morphologie, évitant la sélection d'un variant atypique. Les colonies sont ensuite émulsionnées dans une solution saline (NaCl 0,9%) et mélangées jusqu'à la turbidité requise (gamme de McFarland) [24].

Un inoculum trop (excès de la concentration de l'inoculum) ou pas assez dense (faible concentration de l'inoculum) peut produire de faux diamètres d'inhibition et ainsi des résultats erronés [24].

Comment mesurer la densité de l'inoculum ?

Il est recommandé d'utiliser un photomètre. En l'absence de photomètre, la turbidité de l'inoculum est comparée visuellement à un étalon 0,5 de la gamme de MacFarland sur un fond en papier strié [24][25] :

- Si la densité est trop faible : des colonies bactériennes sont ajoutées jusqu'à obtention de la densité requise.
- Si la densité est trop forte : de la solution saline est ajoutée jusqu'à obtention de la densité requise.

Remarque : Dans le cas de *Streptococcus pneumoniae* prélevée d'une culture sur **gélose chocolat**, il est recommandé d'utiliser la densité de l'étalon standard 1 de la gamme de McFarland . Il en est de même pour toutes bactéries anaérobies strictes (Clostridies, *Fusobacterium* notamment) [24].

L'inoculum est utilisé idéalement dans les 15 minutes, et impérativement dans les 60 minutes suivant sa préparation.

b) Choix de la gélose

Le milieu standard Mueller-Hinton (MH) est recommandé pour la réalisation d'antibiogramme concernant des bactéries à croissance rapide. Ceci concerne notamment : les Enterobactéries, *Pseudomonas spp*, *Enterococcus spp*, *Staphylococcus spp*, *Acinetobacter spp*, *Stenotrophomonas maltophilia* [23], [24].

Le milieu de Mueller-Hinton enrichi (MH-F) est quant à lui recommandé pour la réalisation d'antibiogrammes concernant des souches bactériennes à croissance lente. Ceci concerne notamment : Streptocoques des groupes A, B, C et G, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella multocida*, *Campylobacter jejuni et coli*, *Corynebacterium spp*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, Streptocoques du groupe Viridans [23], [24].

Le détail de la composition des géloses est disponible en Annexe 3.

c) Inoculation de la gélose

L'ensemencement doit être réalisé sur des géloses ramenées à température ambiante et sèches. Si des gouttes d'eau sont visibles sur la gélose et/ou le couvercle de la boîte, il est nécessaire de les sécher soit une nuit dans une pièce à 20-25°C, soit 15 min à 35°C. Les conditions d'asepsie doivent être assurées tout au long de la manipulation [24], [25].

L'écouvillon en coton stérile est immergé dans la suspension bactérienne. Il est important de retirer l'excès de liquide en tamponnant l'écouvillon sur les bords internes du tube stérile, ceci dans le but d'éviter une sur-inoculation de la gélose, surtout dans le cas des souches bactériennes à Gram négatif. L'ensemencement est réalisé par un écouvillonnage dans 3 directions différentes, décrit dans la figure suivante, ou bien à l'aide d'un ensemenceur rotatif. L'inoculum doit être réparti de façon homogène sur toute la surface de la gélose sans laisser d'espace entre les stries [24], [25].

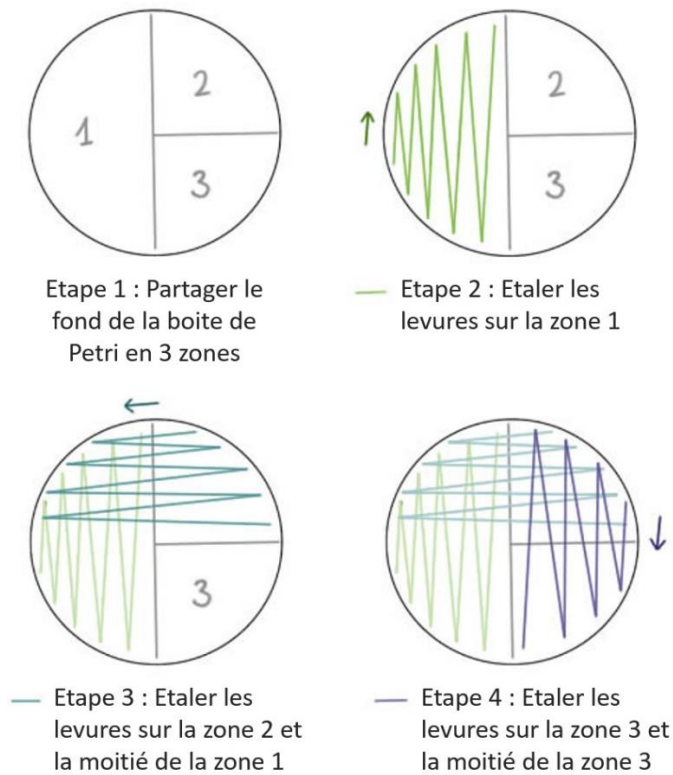


Figure 4 : Encensement dans 3 directions d'un inoculum sur une gélose. Source : Maud WALLIANG.

Une gélose ensemencée avec un volume correct et homogène présente des cultures confluentes ainsi que des zones d'inhibition nettes et toutes circulaires. Dans le cas contraire, les zones d'inhibition sont déchiquetées, ou bien superposées, entraînant ainsi des difficultés de lecture des résultats [24], [25].

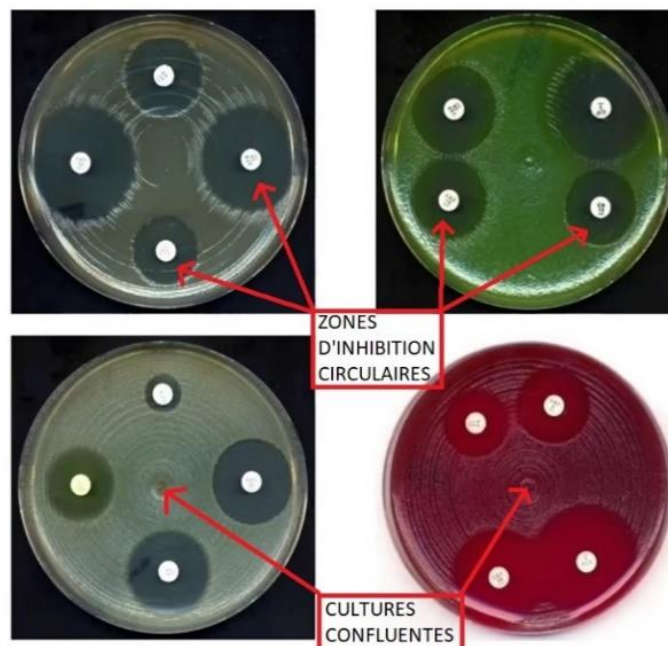


Figure 5 : Exemples de géloses correctement ensemencées. Source : Maud WALLIANG.

d) *Critères de sélection des disques d'antibiotiques*

Les recommandations de la CA-SFM établissent par espèce, ou groupe bactérien, deux listes d'antibiotiques à utiliser lors de la réalisation d'un antibiogramme [24].

La première de ces listes représente les antibiotiques à utiliser pour un antibiogramme dit « Standard ». Ces molécules dépendent du couple bactérie/molécule et correspondent aux antibiotiques naturellement efficaces contre la souche bactérienne, et ce, d'après les mécanismes de résistance naturelle de cette espèce bactérienne. Cette liste comprend aussi des antibiotiques à spectre large et des antibiotiques à spectre étroit ayant la souche bactérienne dans leur spectre.

La seconde liste représente des antibiotiques dits « Complémentaires ». Ceux-ci ont un intérêt épidémiologique, notamment celui de détecter des mécanismes de résistance.

Ces antibiotiques sont qualifiés de « Antibiotiques Marqueurs », ils permettent la détection de mécanismes de résistance plus ou moins marqués, car ce sont des molécules, qui, au sein d'un groupe d'antibiotiques, sont les plus affines pour ces mécanismes, et permettent donc leur mise en évidence.

L'ensemble de ces antibiotiques pour la médecine vétérinaire, d'après les recommandations vétérinaires de la CA-SFM d'Avril 2020, ainsi que les mécanismes qu'ils mettent en évidence et les conséquences thérapeutiques sont présentées dans le tableau III [26]

Antibiotiques marqueurs	Résistance mise en évidence	Interprétation
<i>Amoxicilline, Amoxicilline et Acide Clavulanique, Céfoxitine, Cefquinome, Céfalexine, et Ceftiofur</i>	Selon le profil de résultats obtenus : - <u>Bêta-Lactamase à Spectre Étendu (BLSE)</u> : Amoxicilline R , Amoxicilline + Acide Clavulanique S/I/R , Céfalexine (S/I)/ R* , Céfoxitine S , Ceftiofur (S)/ I/R* , Cefquinome (S)/ I/R* - <u>Céphalosporinase de Haut Niveau (CHN)</u> : Amoxicilline R , Amoxicilline + Acide Clavulanique R , Céfalexine R , Céfoxitine R , Ceftiofur (S)/ I/R* , Cefquinome S/I/(R)*	Résistance à <u>toutes les bêtalactamines</u> disponibles en médecine vétérinaire
<i>Acide nalidixique</i>	Résistance de premier niveau aux Fluoroquinolones (détection d'une ADN gyrase bactérienne modifiée peu affine à cette classe de molécules).	Résistance à l' <u>acide oxolinique</u> et à la <u>fluméquine</u> .
<i>Pénicilline G</i>	Détection de la production de pénicillinases.	Résistance aux <u>autres pénicillines hydrolysables</u> (amino-, carboxy-, et uréido-pénicillines).
<i>Céfoxitine</i>	Recherche de résistance aux isoxazolyl-pénicillines (oxacilline, cloxacilline), résistance en lien avec la présence du gène mecA codant une protéine PLP2A (Protéine Liant la Pénicilline) moins affine aux bêtalactamines.	Une résistance détectée pour cet antibiotique, ou la détection du gène mecA avec ou sans détection de la PLP2A, implique une résistance aux <u>pénicillines et aux céphalosporines</u> .
<i>Oxacilline</i>	<p>➔ Marqueur de résistance à la méticilline pour les Staphylocoques à coagulase négative et <i>Staphylococcus pseudintermedius</i>.</p> <p>➔ Marqueur de résistance à la pénicilline G pour les Streptocoques (sauf <i>S.uberis</i>), avec un diamètre critique de 21mm. Au-delà de ce diamètre, la souche est sensible à la pénicilline G, et ce résultat est prédictif pour les autres bêta-lactamines ayant les Streptocoques dans leur spectre, en deçà de 21mm, les CMI de l'amoxicilline et de l'ampicilline sont à déterminer.</p>	<p>➔ Résistance à <u>toutes les bêtalactamines</u>.</p> <p>➔ Résistance <u>aux autres pénicillines hydrolysables</u> (amino-, carboxy-, et uréido-pénicillines).</p>
<i>Céfovécine</i>	Marqueur de résistance à la méticilline pour <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> .	Résistance à <u>toutes les bêtalactamines</u>
<i>Streptomycine ou Gentamicine (500 µg), Kanamycine (1000 µg)</i>	Détection de résistance de haut niveau (HNR) aux aminoglycosides. Ce type de résistance est détecté avec des disques fortement chargés de l'un de ces 3 aminoglycosides, et pour lesquels, une HNR est mise en évidence si, associés à une pénicilline, il y a disparition de leur effet bactéricide <i>in vitro</i> .	Une HNR à la <u>Gentamicine</u> implique une HNR à la Kanamycine, à la Tobramycine, et à l'Amikacine.

Tableau III : Liste des antibiotiques marqueurs de mécanismes de résistance bactérienne, utilisables pour la réalisation d'un antibiogramme, les mécanismes mis en évidence et leurs conséquences thérapeutiques en médecine vétérinaire [26]. * Les phénotypes entre parenthèses sont peu fréquents.

Pour une espèce bactérienne non-couverte par les recommandations vétérinaires, il est nécessaire de se référer aux recommandations de la CA-SFM pour la médecine humaine. Il faut faire donc attention aux molécules antibiotiques qui y sont utilisées, et leur possibilité d'emploi en médecine vétérinaire (antibiotiques critiques, molécules disponibles en médecine vétérinaire, molécules autorisées pour les animaux de production).

D'autres antibiotiques sont qualifiés « d'Equivalent ». En effet, ces molécules permettent de représenter tout un groupe d'antibiotiques. Ces molécules mettent en évidence des mécanismes de résistance auxquels tous les antibiotiques d'un même groupe sont sensibles. Ceci permet de justifier l'utilisation d'un nombre restreint d'antibiotiques pour la réalisation d'un antibiogramme. Les résultats (Résistant, Intermédiaire, Sensible) peuvent être étendus à toutes les molécules du groupe auquel appartient la molécule antibiotique utilisée.

En médecine vétérinaire, ces antibiotiques sont [26] :

Tableau IV : Listes des antibiotiques « Equivalents » utilisables pour la réalisation d'un antibiogramme en médecine vétérinaire [26]

Antibiotique « Equivalent »	Interprétation
<i>Triméthopri­me/Sulfaméthoxazole</i>	Résultats valables pour toutes les associations de Sulfamides et Triméthopri­me
<i>Tétracyclines</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Streptocoques et Staphylocoques</u> : interprétations valables pour oxytétracycline, chlortétracyclines, et doxycycline. - <u>Entérobactéries et Pasteurelles</u> : interprétations valables pour oxytétracycline et chlortétracyclines.
<i>Acide oxolinique / Fluméquine</i>	Les résultats pour l'un valent pour l'autre et inversement.
<i>Fluoroquinolones</i>	Interprétations croisées entre les molécules de ce groupe, les résultats pour l'une d'entre elles sont valables pour les autres.
<i>Gentamicine</i>	Une résistance détectée pour cette molécule équivaut à une résistance aux autres aminoglycosides (sauf Streptomycine et Néomycine).

L'ensemble des informations (molécules antibiotiques, charge des disques, diamètres critiques, et règles d'interprétation) sont regroupées, par la CA-SFM, sous formes de tableau par espèce bactérienne. Comme dans l'exemple suivant, extrait des recommandations vétérinaires 2020 de la CA-SFM, pour les *Enterobacterales* [26].

Tableau V : Liste des antibiotiques à tester, leurs concentrations et valeurs en médecine vétérinaire pour *Enterobacterales* [37].

Antibiotique	Charge du disque	Concentrations critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)	
		S	R	S	R
Gentamicine	15 µg (10 UI)	≤ 2	> 4	≥ 18	< 16
Kanamycine	30 µg	≤ 8	> 16	≥ 17	< 15
Néomycine	30 µg	≤ 8	> 16	≥ 17	< 15
Streptomycine	10 µg	≤ 8	> 16	≥ 15	< 13
Apramycine	15 µg	≤ 16	> 16	≥ 15	< 12
Acide nalidixique	30 µg	≤ 8	> 16	≥ 20	< 15
Acide oxolinique	10 µg	≤ 2	> 4	≥ 20	< 17
Fluméquine	30 µg	≤ 4	> 8	≥ 25	< 21
Enrofloxacin	5 µg	≤ 2	> 2	≥ 19	< 19
Marbofloxacin	5 µg	≤ 2	> 2	≥ 19	< 19
Danofloxacin	5 µg	-	-	≥ 19	< 19
Difloxacin	10 µg	-	-	≥ 26	< 20
Pradofloxacin	5 µg	-	-	≥ 19	< 19
Sulfamides	200 µg	≤ 64	> 256	≥ 17	< 12
Triméthoprime	5 µg	≤ 4	> 8	≥ 16	< 12
Triméthoprime/ Sulfaméthoxazole	1,25/23,75 µg	≤ 2/38	> 8/152	≥ 16	< 10
Amoxicilline	25 µg	≤ 4	> 16	≥ 21	< 14
Amoxicilline/ ac. clavulanique	20 /10 µg	≤ 4 /2	> 16/8	≥ 21	< 14
Céfalexine	30 µg	≤ 8	> 32	≥ 18	< 12
Ceftiofur	30 µg	≤ 2	> 4	≥ 21	< 18
Céfovécine	30 µg	≤ 2	> 4	≥ 21	< 18
Cefquinome	30 µg	≤ 2	> 4	≥ 22	< 19
Céfopérazone	30 µg	≤ 4	> 32	≥ 21	< 14
Céfoxitine	30 µg	≤ 8	> 32	≥ 22	< 15
Chloramphénicol	30 µg	≤ 8	> 16	≥ 22	< 19
Florfénicol	30 µg	-	-	≥ 19	< 19
Tétracycline	30 µg	≤ 4	> 8	≥ 19	< 17
Doxycycline	30 µg	≤ 4	> 8	≥ 19	< 17
Colistine	50 µg	≤ 2	> 2	≥ 18	< 15

L'ensemble des molécules et la charge en antibiotique à tester par espèce bactérienne, sont regroupées dans l'Annexe 4.

e) *Dépôt des disques d'antibiotiques et incubation*

Il est recommandé de laisser les disques atteindre la température ambiante de la pièce, à l'intérieur de leur cartouche ou conteneur de stockage afin d'éviter une condensation qui pourrait conduire à une détérioration des certaines molécules antibiotiques.

Le dépôt des disques se fait à la main à l'aide d'une pince, ou bien grâce à un distributeur automatique de disques. Les disques doivent être en contact ferme avec la gélose et ne doivent pas être déplacés par la suite. Pour contrôler cela, il est conseillé de retourner la gélose pour vérifier que les disques ne tombent pas [23].

Il est important de limiter le nombre de disques présents sur une gélose, ceci dans le but d'éviter que les zones d'inhibition de chaque disque ne se recoupent entre elles, ainsi que les interactions entre molécules antibiotiques. Il est recommandé de disposer 6 disques maximum pour une boîte de 90mm de diamètre, 12 pour une boîte de 150 mm de diamètre et 16 pour une boîte carrée de 120mm de côté. De manière générale, il est recommandé de les disposer à une distance de 60 mm les uns des autres. Cependant, les disques d'érythromycine et de clindamycine doivent être placés à une distance de 12-20 mm bord à bord afin de détecter la résistance inductible aux lincosamides chez les Staphylocoques et les Streptocoques [24].

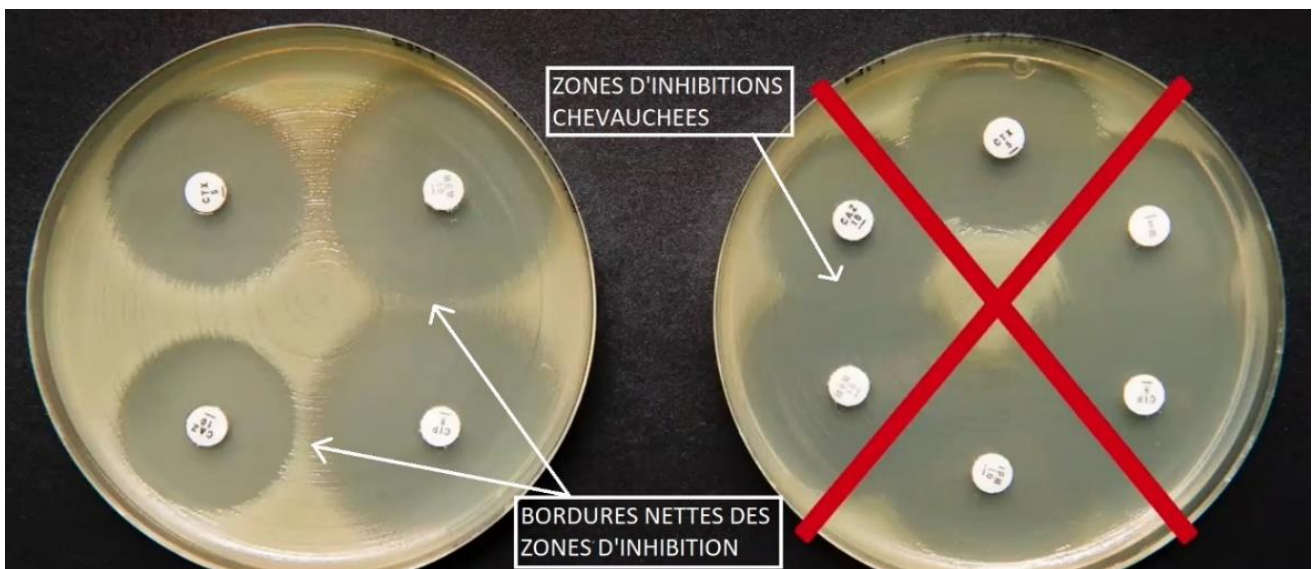


Figure 6 : Importance du nombre de disques sur la gélose. Source : Auteur.

La mise en incubation doit se faire dans les 15 minutes suivant le dépôt des disques sur la gélose sans dépasser les 60 minutes. Il est recommandé de réaliser des empilements de boîtes les plus petits possibles pour éviter un chauffage inégal au cours de l'incubation. L'incubation doit durer de manière standard entre 16 et 24h. Cette durée peut être changée selon les agents bactériens étudiés, en suivant les recommandations du CA-SFM.

Il est nécessaire d'incuber les boîtes comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Tableau VI : Conditions d'incubation des géloses pour l'antibiogramme [24].

Souche bactérienne	Milieu de croissance	Conditions d'incubation
<i>Enterobacterales</i> : <i>E.coli</i> et <i>Salmonella spp.</i>	Gélose Mueller-Hinton	35±2°C en aérobiose 16 à 24 h
<i>Pseudomonas spp.</i>	Gélose Mueller-Hinton	35±2°C en aérobiose 16 à 24 h
<i>Pasteurella spp.</i>	Gélose MH-F	35±2°C en présence de concentration proche de 5% CO2 en aérobiose 16 à 24 h
<i>Staphylococcus spp.</i>	Gélose Mueller-Hinton	35±2°C en aérobiose 16 à 24 h
<i>Streptococcus spp.</i>	Gélose MH-F	35±2°C en présence de concentration proche de 5% CO2 en aérobiose 16 à 24 h

3. Analyse des résultats

a) *Lecture*

La lecture de l'antibiogramme est effectuée après incubation de 16 à 24h. La lecture des zones d'inhibition est réalisée à complète inhibition de la culture à l'œil nu, la gélose placée à environ 30 cm de l'œil. Il est recommandé d'utiliser une lumière réfléchie, et non une source lumineuse directement sur la boîte de Petri (sauf lampe spécifiquement recommandée par l'EUCAST/CASFM). La mesure précise du diamètre de la zone d'inhibition en millimètres est réalisée avec un décimètre ou un pied à coulisse, mais un lecteur automatique peut aussi être utilisé après calibrage de ce dernier [24].

Dans le cas d'une gélose MH, la lecture se fait sur le dos de la boîte, sur un fond noir. En revanche, pour une gélose MH-F, la lecture se fait face à la boîte de Petri, couvercle enlevé sur un fond clair comme présenté ci-dessus.



Figure 7 : Mesures du diamètre d'inhibition sur gélose MH (à gauche) et MH-F (à droite) [27].

Il est possible que des colonies isolées puissent être observées au sein de la zone d'inhibition. Ceci peut provenir d'une contamination du milieu de culture, il est donc nécessaire d'en contrôler la pureté, le cas échéant, il faut refaire la suspension bactérienne au complet. Cependant, si les cultures isolées sont apparues malgré la pureté de la suspension, il faut alors prendre en compte leur présence dans la mesure du diamètre de la zone d'inhibition.



Figure 8 : Mesures du diamètre d'inhibition sur gélose MH (à gauche) et MH-F (à droite) avec présence de colonies isolées dans la zone d'inhibition [27].

Par ailleurs, lorsque les bordures des zones d'inhibition sont floues, le lecteur doit suivre les instructions standard de lecture (*cf. ci-dessus*) et estimer les bords de la zone d'inhibition.

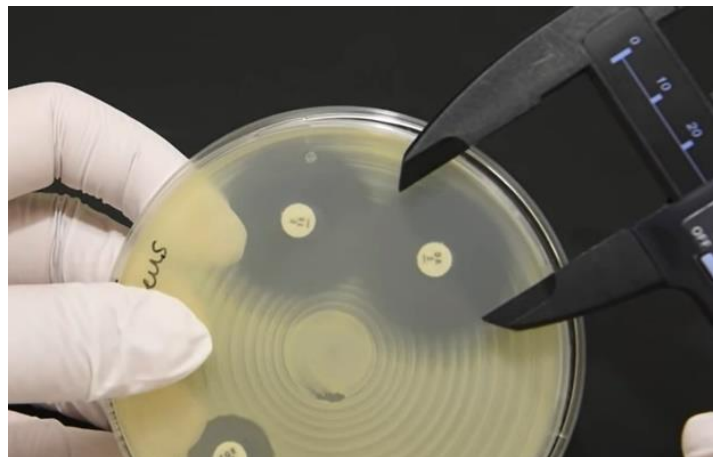


Figure 9 : Mesures du diamètre d'inhibition sur gélose MH présentant des bordures floues [27].

b) *Interprétation*

Une fois le diamètre de la zone d'inhibition mesuré, celui-ci est reporté dans des abaques de valeurs de référence éditées par la CA-SFM. Ces tableaux regroupent les données permettant

d'établir, à partir du diamètre de la zone d'inhibition, le statut d'une souche bactérienne vis-à-vis des antibiotiques testés [24].

Il existe trois catégories cliniques pour l'interprétation d'un antibiogramme [24] :

- Les souches dites « Sensibles », sont celles pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est forte en cas de traitement systémique avec une posologie recommandée par le résumé des caractéristiques du produit (RCP).
- Les souches dites « Résistantes » sont celles pour lesquelles un échec du traitement est fort probable.
- Les souches dites « Intermédiaires » sont les souches pour lesquelles le résultat in vitro n'est pas prédictible de l'évolution thérapeutique : le succès ou l'échec thérapeutique est imprévisible.

Ces concentrations critiques sont issues des concentrations sériques obtenues chez l'Homme à la suite d'un traitement antibiotique par voie systémique.

Le principe général de détermination de la catégorie clinique selon le diamètre d'inhibition mesuré est présenté dans les illustrations suivantes :

Tableau VII : Critères généraux de catégorisation selon les valeurs critiques. Source : Auteur

<i>Diamètre \emptyset (mm)</i>	
Sensible	$\emptyset \geq D$
Résistant	$\emptyset < d$
Intermédiaire	$d \leq \emptyset < D$

En prenant des valeurs de $d = 20$ mm et de $D = 25$ mm, si le diamètre mesuré sur l'antibiogramme est supérieur à 25 mm, la souche est « Sensible » à l'antibiotique testé, si le diamètre mesuré est inférieur à 20 mm, la souche est « Résistante » à l'antibiotique testé, et si le diamètre mesuré est compris entre 20 et 24 mm, la souche est dite « Intermédiaire », le succès thérapeutique de l'antibiotique testé est imprévisible.

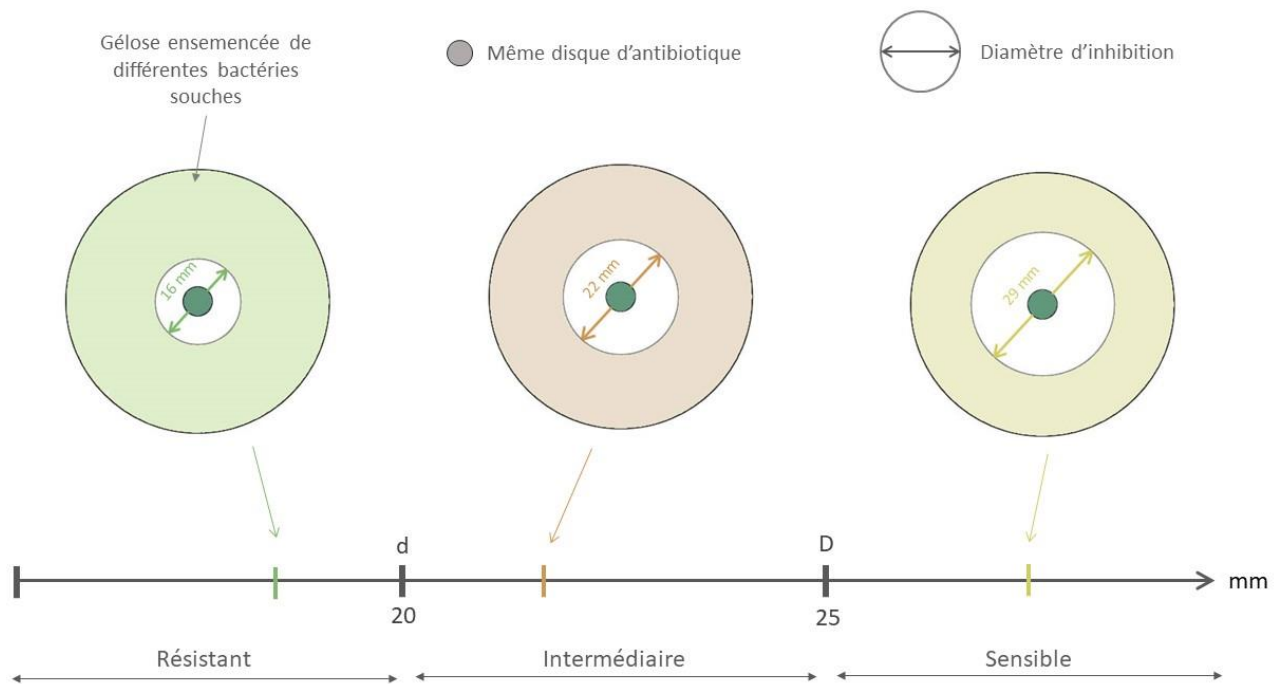


Figure 10 : Exemple n°1 : Principe général de lecture et d'interprétation d'antibiogrammes pour le cas où un seul antibiotique est testé. Source : Maud WALLIANG.

Dans une représentation plus générale, et de la même manière que précédemment, la Figure 11 présente le résultat obtenu lorsque plusieurs antibiotiques sont testés pour une même souche bactérienne.

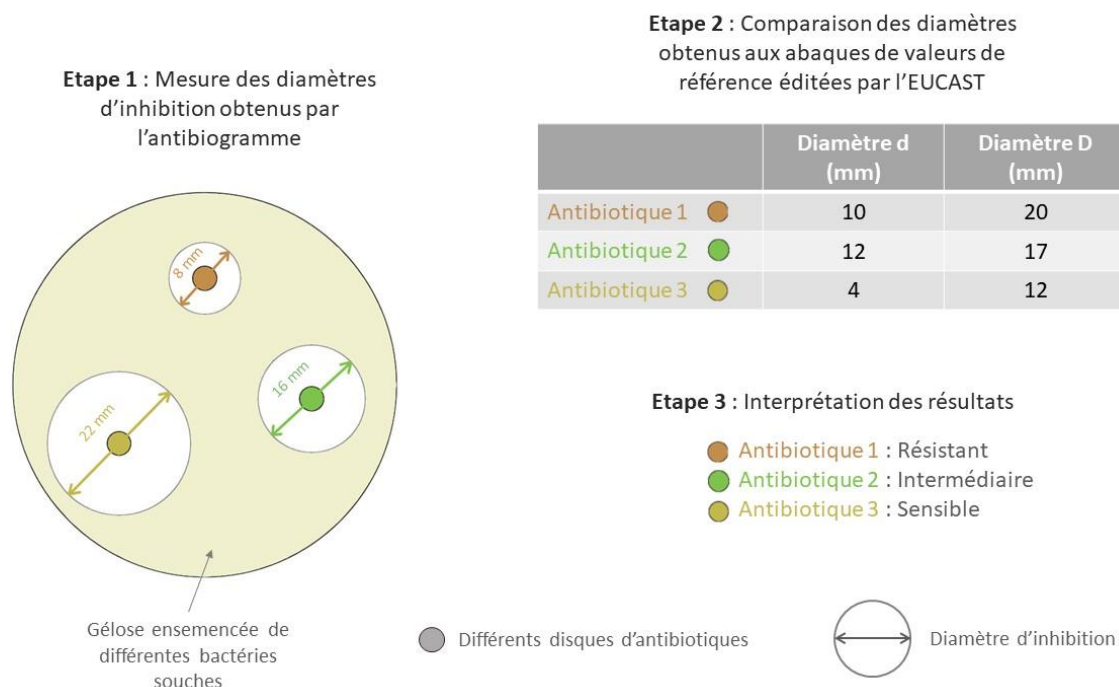


Figure 11 : Exemple n°2 : Principe général des résultats obtenus après réalisation d'un antibiogramme par la méthode des « disques » pour trois antibiotiques testés. Source : Maud WALLIANG.

Pour la CA-SFM, la médecine vétérinaire représente une catégorie à part. En effet, pour ce domaine la CA-SFM a établi une liste de 5 genres bactériens : *Enterobacterales* (en particulier *Escherichia coli* et *Salmonella spp.*), *Pasteurellaceae*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.*, et *Streptococcus spp.* Pour chacun de ces genres bactériens, la CA-SFM a établi des tableaux regroupant les concentrations en antibiotique, les diamètres critiques et les règles de lecture. Toutes ces valeurs sont spécifiques à la médecine vétérinaire [26]. Celles-ci ont été établies par un groupe de travail vétérinaire de la CA-SFM, se basant sur un ensemble de données épidémiologiques propres à la médecine vétérinaire [26].

Cependant, dans le cas où un autre genre bactérien, que ceux cités ci-dessus, est détecté lors d'une infection chez un animal, le praticien vétérinaire doit se référer aux données de la CA-SFM pour la médecine humaine. Dès lors, les raisonnements se font par analogies, et l'inconvénient majeur réside dans le fait que la concentration plasmatique d'un antibiotique chez un humain, n'est pas la même pour une autre espèce. Ceci fait que l'antibiogramme réalisé perd alors de sa valeur prédictive.

E. Législation et réglementation encadrant l'utilisation de l'antibiogramme

En France, la législation encadrant l'utilisation de l'antibiogramme est intrinsèquement liée à celle des antibiotiques dits « critiques ». En effet, la réglementation a été établie par le décret n° 2016-317 du 16 mars 2016, paru au Journal Officiel de la République Française le 18 mars 2016 et entré en vigueur le 1^{er} avril 2016. Ce décret établit un cadre « *relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique* », il concerne à la fois « *vétérinaires ; pharmaciens d'officine ; fabricants d'aliments médicamenteux ; laboratoires d'analyses biologiques* ». Les restrictions en vigueur du fait de ce décret sont disponibles en annexe (Annexe 2 - Extrait du JORF du 16 Mars 2016).

Les substances antibiotiques d'importance critique sont définies par une liste de substances actives, par les articles L.5144-1-1 et R.5141-117-2 de l'arrêté du 18 mars 2016 [19].

Ces substances sont définies comme des « *substances antibiotiques d'importance critique (...) dont l'utilisation doit être prioritairement préservée dans l'intérêt de la santé humaine et animale* » [19]. La liste de ces substances a été fixée par arrêté des ministres chargés de l'Agriculture de la Santé, après avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [28].

Tableau VIII : Substances antibiotiques critiques en médecine vétérinaire selon la réglementation en vigueur [28].

<i>Famille d'appartenance</i>	<i>Nom de la substance</i>
<i>Céphalosporines de 3^{ème} génération</i>	Céfopérazone
	Céftiofur
	Céfovécine
<i>Céphalosporines de 4^{ème} génération</i>	Céfquinome
<i>Fluoroquinolones</i>	Danofloxacin
	Enrofloxacin
	Marbofloxacin
	Orbifloxacin
	Pradofloxacin

Ainsi, ces antibiotiques ne doivent pas être utilisés en première intention sauf en absence d'une autre molécule efficace pour la prise en charge thérapeutique de l'infection bactérienne. Cependant, leur prescription doit être subordonnée « à la réalisation préalable d'un examen clinique », « à la réalisation préalable d'un examen complémentaire visant à identifier la souche bactérienne » et « à la réalisation préalable d'un examen complémentaire visant à démontrer la sensibilité de la souche bactérienne identifiée à cet antibiotique au moyen d'un test de sensibilité réalisé selon une des méthodes fixées par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de l'agriculture » selon les articles L.5144-1-1 et R.5141-117-2 de l'arrêté du 18 mars 2016 [19].

Néanmoins, en cas d'urgence (septicémie, choc toxique...), ceux-ci peuvent être prescrit en 1^{ère} intention selon le contexte clinique et épidémiologique, « lorsqu'il s'agit d'un cas aigu d'infection bactérienne pour laquelle un traitement avec d'autres familles d'antibiotiques serait insuffisamment efficace ». En parallèle, il a l'obligation de réaliser un antibiogramme. Toutefois, « dans un délai de quatre jours après la prescription, le vétérinaire adapte le traitement en fonction de l'évolution du contexte clinique et épidémiologique et des résultats des examens complémentaires portés à sa connaissance. » [19].

Ainsi, en fonction des résultats d'analyses et de l'évolution clinique, l'antibiothérapie devra être adaptée. Les résultats de l'antibiogramme sont valables 3 mois pour la même affection du même animal ou animal du même site, avec une ordonnance valable 1 mois. Après ce délai, et en vue d'une prolongation du traitement, un examen clinique devra être fait. Les résultats de l'antibiogramme doivent être conservés pendant une durée de 5 ans [19].

Pour justifier la prescription d'un antibiotique critique, seul l'antibiogramme réalisé par la méthode des « disques » selon les normes NF U47-106 et NF U47-107 et la méthode de dilution en milieu liquide sont recevables par la réglementation, y compris pour les antibiogrammes réalisés en clinique vétérinaire par le praticien [24]. Les kits colorimétriques antibiogrammes, et tests rapides ne peuvent être utilisés pour justifier la prescription d'antibiotique critique.

Récemment, l'entreprise BIOMÉRIEUX (Marcy-L'Etoile, 69280 France) a développé un système automatisé réalisant l'identification et l'antibiogramme automatisé de bactéries, ainsi que des tests de CMI : le système VITEK®2. En 2019, l'utilisation de ce système a été validée par l'ANSES pour la réalisation de tests de sensibilité aux antibiotiques de souches bactériennes d'origine animale. De plus, conforme au cahier des charges du 28 mars 2019/norme NF EN ISO 20776-2, ce système est valide vis-à-vis de ses résultats par rapports aux antibiotiques critiques en médecine vétérinaire, et donc valide dans la prescription de ces antibiotiques. Ce système est donc valide pour les couples « Antibiotique/Souche bactérienne » suivants [29] :

- Céftiofur/ Entérobactéries
- Cefquinome/ Entérobactéries
- Enrofloxacin/ Entérobactéries
- Marbofloxacin/ Entérobactéries
- Marbofloxacin/ *Staphylococcus spp.*

II. Intérêt des antibiogrammes dans la détection des mécanismes de résistance des bactéries impliquées dans les infections chez l'animal

A. Mécanismes de résistance mis en évidence

L'antibiogramme est un outil diagnostique qui permet de mettre en évidence les mécanismes de résistance acquise par une souche bactérienne. D'après l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), la notion de résistance acquise se définit comme « *l'apparition, au sein d'une souche d'une espèce bactérienne, d'une résistance vis-à-vis d'une molécule antibiotique contre laquelle elle était sensible auparavant.* ». L'acquisition de ces mécanismes de résistance peut se faire de plusieurs manières : par mutation aléatoire du génome bactérien, ou bien par transmission par une autre bactérie de matériel génétique (plasmide, transposon) porteur d'un ou de plusieurs gènes de résistance.

Par ailleurs, il faut bien distinguer la résistance acquise d'un autre type de résistance, qu'est la résistance naturelle. Cette dernière apparaît lorsque toutes les souches d'une même espèce bactérienne sont résistantes à un antibiotique, elles sont connues par avance et ne sont donc pas mises en évidence par un antibiogramme. Ces résistances étant dues au principe même d'action des molécules antibiotiques, elles représentent leur spectre d'action et expliquent pourquoi certains antibiotiques sont sans effets sur certaines espèces bactériennes.

B. Les mécanismes de résistance acquise

Il existe 4 grandes catégories de mécanisme de résistance acquise :

- Production d'enzymes : enzymes produites pas la souche bactérienne et qui vont modifier un ou plusieurs éléments du mécanisme d'action de la molécule antibiotique.
- Efflux actif : production d'enzymes agissant comme des pompes d'efflux, évacuant les molécules antibiotiques à l'extérieur de la bactérie.
- Modification de la cible : mutation du génome bactérien entraînant une altération de la cible de l'antibiotique, rendant sa reconnaissance difficile.
- Imperméabilité : modification des porines, canaux protéiques facilitant le transport des nutriments à travers la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Elles sont soit spécialisées, soit de diffusion générale.

Ces mécanismes de résistance acquise se traduisent par des résistances croisées ou semi-croisées. Une résistance croisée correspond à une résistance à toutes les molécules antibiotiques de la même famille (il s'agit surtout des mécanismes de résistance par modification de la cible ou d'imperméabilité pour les molécules de haute masse moléculaire (supérieure à 1500 Da)). Une résistance semi-croisée, quant à elle, correspond à une résistance à certains antibiotiques d'une même famille (c'est le cas des résistances par mécanismes d'efflux actif, de production d'enzymes, et d'imperméabilité pour les molécules de masse moléculaire inférieure à 1500 Da).

D'un point de vue clinique, les résistances croisées pour une souche bactérienne impliquent que tous les antibiotiques d'une même famille sont inutilisables contre cette bactérie.

Les résistances semi-croisées impliquent que pour une souche bactérienne, seules certaines molécules d'une famille d'antibiotiques seront efficaces.

C. Mécanismes de résistances présents chez les pathogènes bactériens prévalent en médecine vétérinaires

Les mécanismes de résistance des principales bactéries pathogènes en médecine vétérinaire sont présentés ci-dessous :

1. Staphylocoques

a) *Présentation*

Les bactéries du genre Staphylocoques sont à Gram positif. Elles sont facilement cultivables sur les milieux de culture usuels tels que la gélose Mueller-Hinton à 35°C en aérobiose pendant 16 à 24 heures [26]. Elles sont aérobies-anaérobies facultatives donc à métabolisme mixte. Elles sont catalase positive et la présence ou l'absence de coagulase est utilisée pour les diviser en deux groupes. C'est une classification très utile puisque les Staphylocoques à coagulase négative sont moins virulents et sont la plupart du temps responsables d'infections opportunistes. Les Staphylocoques à coagulase positive sont potentiellement pathogènes. S.

aureus sont les plus courants, ses colonies sont de couleur jaune à doré dû à la présence de pigments caroténoïdes qui se forment au cours de leur croissance [30].

Ce sont des bactéries commensales de la peau et des muqueuses. Elles peuvent se transmettre de façon directe et indirecte : elles sont résistantes dans le milieu extérieur et résistantes aux agents physico-chimiques. Ce sont des bactéries pyogènes responsables de suppurations superficielles ou profondes et syndromes toxémiques. *S. aureus sp aureus* sont notamment responsables de mammites et de métrites chez les bovins et de toxi-infection alimentaire chez l'Homme. *S. pseudintermedius* est très présent chez le chien et est à l'origine de pyodermites superficielle ou profonde [31].

b) Mécanisme(s) de résistance(s)

Résistances aux Bêtalactamines

La résistance aux bêtalactamines est conférée par deux mécanismes. L'un est extrinsèque et correspond à la production d'enzymes inactivant l'antibiotique. La seconde est intrinsèque et passe par la modification des protéines de liaison à la pénicilline (PLP) ou par l'acquisition de nouvelles protéines de liaison [32] :

- Production de bêta-lactamases : une bêta-lactamase est une enzyme qui hydrolyse le cycle bêta-lactame des pénicillines, ce qui les inactive. La production d'une pénicillinase entraîne une résistance à la pénicilline G et aux pénicillines A (ampicilline, amoxicilline, etc.). Le gène *blaZ* code pour les pénicillinases des staphylocoques, celui-ci peut être porté par un transposon ou par le chromosome. La sensibilité aux bêtalactamines est restaurée en présence d'un inhibiteur de type acide clavulanique [33].
- Production d'une protéine de liaison à la pénicilline additionnelle (PLP2a) : les protéines de liaison à la pénicilline (PLP) sont des protéines possédant une activité enzymatique impliquée dans la synthèse de la paroi bactérienne et possédant une affinité pour les bêtalactamines. Les PLP sont une cible d'action des pénicillines. En produisant une PLPa moins affine, les bêtalactamines n'ont plus de site de liaison possible avec les staphylocoques, ce qui confère alors une résistance à toute la famille des bêtalactamines.

Résistance aux Aminosides

La streptomycine et les autres aminosides sont issus de groupes chimiquement distincts et donc ne seront pas concernés par les mêmes mécanismes de résistance. La résistance aux aminosides, autres que la streptomycine, est due à la production d'enzymes codées par des gènes plasmidiques qui inactivent les aminosides en modifiant leurs sites de liaison. Trois grands phénotypes existent :

- Phénotype K : résistance de haut niveau à la Kanamycine, à l'Amikacine et à la Tobramycine, due à une phosphorylase (APH-3').
- Phénotype KT : résistance de haut niveau à la Kanamycine, à l'Amikacine et à la Tobramycine due à une adénylase (ANT-4').

- Phénotype KTG : résistance de haut niveau à Kanamycine, Amikacine Tobramycine, Nétilmicine et Gentamicine, induite par la présence d'une enzyme bifonctionnelle ayant des activités de phosphorylation et d'acétylation (APH-2''-AAC-6').

La streptomycine n'est pas altérée par la présence des enzymes citées ci-dessus. Cependant, des mutations chromosomiques existent et provoquent l'altération du site de liaison ribosomal conférant une résistance à la streptomycine [32][34].

Résistance aux Macrolides

La résistance est due à une modification de la cible. Une enzyme méthylase réalise, en effet, la méthylation d'une adénine de la sous-unité 23S de l'ARN ribosomique (ARNr) diminuant l'affinité entre les macrolides et leur cible. La production de cette enzyme est sous le contrôle des gènes *erm* (erythromycin ribosome methylation). Ces méthylases sont codées par les gènes *erm* dont il existe un grand nombre de variant. Les variants *ermA* et *ermC* sont essentiellement présents chez les staphylocoques. Le support des gènes est chromosomique ou plasmidique. Cette résistance peut être constitutive, dans ce cas la bactérie est résistante d'emblée aux macrolides, lincosamides, et à la streptogramine B (MLSB). Elle peut également être inductible et nécessiter la présence d'inducteurs pour s'exprimer. Chez les staphylocoques, les inducteurs sont les macrolides en C14 et C15 (érythromycine notamment), la clindamycine et les lincosamides sont alors sensibles [35][36].

Une résistance par système d'efflux est également décrite. Le transporteur protéique empêche l'accumulation de l'antibiotique dans la cellule, celui-ci n'est alors plus présent en quantité suffisante pour être efficace. Les gènes *mrsA* et *mrsB* sont responsables d'une résistance vis-à-vis des macrolides en C14 et C15. Les gènes *vga*, *vgaB* codent pour des protéines d'efflux du composé A des synergistines.

Enfin, une résistance par la production d'enzymes inactivatrices qui modifient l'antibiotique et diminuent leur affinité pour le ribosome existe. Ces enzymes peuvent appartenir à la classe des hydrolases (gènes *vgb* et *vgbB* pour virginiamycine facteur B hydrolase), des acétyltransférases (gènes *linA* et *vat*) ou des phosphotransférases (gène *mphC*) est décrite [37][38].

Tableau IX : Principaux mécanismes, supports et phénotypes de résistance acquise aux macrolides et apparentés chez les cocci à Gram positif [32].

Mécanisme	Support de résistance	Rôle	Macr. (C14)	Macr. (C15)	Macr. (C16)	Linco.	Clinda.	Strept. B	Strept. A	SgA + SgB
Modification de la cible	<i>erm</i> inductible	Méthylase	R	R	S	S	S	S	S	S
	<i>erm</i> constitutif	Méthylase	R	R	R	R	R	R	S	S/I
Inactivation	<i>lin A</i>	Acétase	S	S	S	R	S/I	S	S	S
	<i>Vat</i>	Acétase	S	S	S	S	S	S	R	I/R
	<i>Vgb</i>	Hydrolase	S	S	S	S	S	R	S	R
Efflux	<i>Vga</i>	Pompe	S	S	S	S	S	S	R	S
	<i>Mef</i>	Pompe	R	R	S	S	S	S	S	S
	<i>Msr</i>	Pompe	R	R	S	S	S	R	S	S/I

Résistance aux fluoroquinolones

Les principales résistances aux fluoroquinolones sont des modifications de la cible. Des mutations des gènes *gyrA* et *gyrB* codant pour une des cibles des fluoroquinolones : une sous-unité de l'ADN gyrase, confèrent une résistance à ces antibiotiques.

La seconde concerne des mutations au niveau des gènes *grlA* ou *grlB* qui codent la sous-unité de la topo-isomérase IV qui est également une cible des fluoroquinolones [39].

Il existe également un mécanisme de résistance dû à la surexpression du gène *norA*. Ce gène est responsable de la production d'une protéine transmembranaire d'efflux qui transporte activement les fluoroquinolones en dehors de la bactérie [40].

c) Les principaux profils de résistance chez les Staphylocoques

On retrouve chez les staphylocoques plusieurs profils de résistance.

(1) *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

(a) Présentation

Le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ou « SARM », en anglais : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) est un staphylocoque qui présente une résistance à toute la famille des bêtalactamines associées ou non à un inhibiteur de bêta-lactamases.

Cette résistance a été découverte en 1961, en Grande-Bretagne, deux ans après le début de l'utilisation de la méticilline. Cependant, elle a également été identifiée dans des pays n'utilisant pas la méticilline probablement par acquisition d'une résistance croisée aux bêtalactamines [41].

Chez l'Homme, on différencie les SARM dits « hospitaliers » (SARM-H) responsables d'infections nosocomiales dans les milieux médicaux des SARM dits « communautaires » (SARM-C). Ces derniers présentent un profil de résistance aux antibiotiques caractéristique

qui facilite leur identification (résistant à la pénicilline, à l'oxacilline, à la kanamycine, aux tétracyclines et une sensibilité intermédiaire à l'acide fusidique) [42]. Les infections à SARM chez les animaux de compagnie sont de plus en plus fréquentes. On les retrouve notamment le plus souvent dans des infections de la peau, de plaies chirurgicales, d'otites ou du tractus urinaire [43]. Ils peuvent également être porteurs sains de souches de SARM [44][45]. Les souches responsables de l'infection de ces animaux sont souvent les mêmes que celles fréquemment rencontrées dans les hôpitaux de la même région géographique. Les êtres humains sont donc susceptibles de transmettre les SARM aux animaux de compagnie et ceux-ci peuvent être un réservoir pour l'homme [46][47][48][49]. En effet, l'étroite relation entre les animaux de compagnie et leur foyer offre des conditions idéales pour la transmission bactérienne à travers le contact direct ou indirect (via l'environnement) [50][51].

(b) Mécanisme(s) de résistance(s)

La résistance à la méticilline entraîne une résistance à toutes les bêtalactamines. Celle-ci est déterminée par la présence d'un gène chromosomique *mecA*, qui code pour la transpeptidase PLP2a. Celle-ci a moins d'affinité pour les bêtalactamines, en particulier la méticilline. La présence de cette PLP2a modifiée empêche la fixation des bêtalactamines et présente comme résultat une résistance à toutes les molécules de cette famille.

Ce gène est porté par un élément mobile nommé « cassette staphylococcique ». Celle-ci est composée de deux complexes ; le premier est le complexe du gène *mecA* [33]. L'expression du gène *mecA* est principalement sous le contrôle de deux gènes régulateurs : *mecI* (répresseur transcriptionnel de *mecA*) et *mecR1*. Le gène *mecR1* détecte les bêtalactamines et une fois liées, le répresseur *mecI* est dégradé, favorisant l'expression de *mecA*. Les mutations au niveau de ces gènes peuvent affecter le niveau de résistance à la méticilline. Il existe 5 classes de ce complexe ayant été décrites chez les staphylocoques [37], [38].

Le second complexe est le complexe des gènes recombinants *ccr* qui sont responsables de la mobilité de la cassette. Le complexe est soit composé d'une paire de gènes *ccrA* et *ccrB* (ayant 4 allotypes) soit d'un gène unique *ccrC*. Il existe également cinq classes de complexes des recombinases [35]–[37]

La combinaison des différentes classes de complexes permet de déterminer treize types de cassettes à l'heure actuelle [52][53].

De plus, cette résistance peut être homogène, donc exprimée par toutes les souches, ou hétérogène. Dans ce dernier cas, la résistance est exprimée seulement par une proportion de colonies filles issues d'une colonie mère. Chez les souches présentant une résistance hétérogène à la méticilline, le niveau de résistance n'est pas corrélé à la quantité de PLP2a mais est sous la dépendance de quatre gènes *A*, *B*, *C* et *D* chromosomiques impliqués dans la formation du pont inter-peptidique pentaglycine du peptidoglycane [42].

(c) Conséquences thérapeutiques

Les SARM sont résistants à toutes les bêtalactamines. Ils peuvent cumuler en plus des résistances à d'autres familles d'antibiotiques comme les aminosides, quinolones, macrolides, tétracyclines, la tobramycine ou l'acide fusidique.

(d) Détection du SARM

La détection de la résistance à la méticilline peut être difficile compte tenu de son expression hétérogène. Néanmoins, le SARM peut être mis en évidence classiquement par la réalisation d'un antibiogramme ou par l'identification du gène *mecA* par la méthode basée sur la réaction en chaîne par polymérase (PCR).

L'identification d'un SARM à l'aide d'un antibiogramme standard, par diffusion sur un milieu de Mueller-Hinton et incubé 18 heures à 37 °, se fait à l'aide d'un disque de céfoxitine à 30 µg (*cf. Tableau X*).

(2) *Staphylococcus pseudintermedius* résistant à la méticilline

(a) Présentation

Tout comme le SARM, le *Staphylococcus pseudintermedius* résistant à la méticilline est dit « SPRM » ou encore « MRSP » en anglais. Le staphylocoque *pseudintermedius* est considéré comme un pathogène majeur en médecine vétérinaire, notamment en médecine canine, où il est responsable d'infections dermatologiques, d'otites ou encore d'infections de l'appareil urinaire. Cependant, on le retrouve régulièrement dans la flore commensale d'animaux sains. Plusieurs études ont pu mettre en évidence la présence de cette bactérie chez 69% [54] de chiens sains voire 87,4% au Canada [55]. Le potentiel zoonotique de *S. pseudintermedius* n'est pas aussi évident que pour les *S. aureus* mais la bactérie a été isolée chez des propriétaires et des vétérinaires sans signes cliniques [56].

(b) Mécanisme(s) de résistance(s)

Le mécanisme de résistance des SPRM est semblable à celui des SARM. Cependant, si pour les *S. aureus* la structure de la cassette *SCCmec* est relativement stable, dans le cas des SPRM, celle-ci présente une plus grande diversité génétique [53][57].

(c) Conséquences thérapeutiques

Les SPRM sont résistants à toutes les molécules de la famille des bêtalactamines [40].

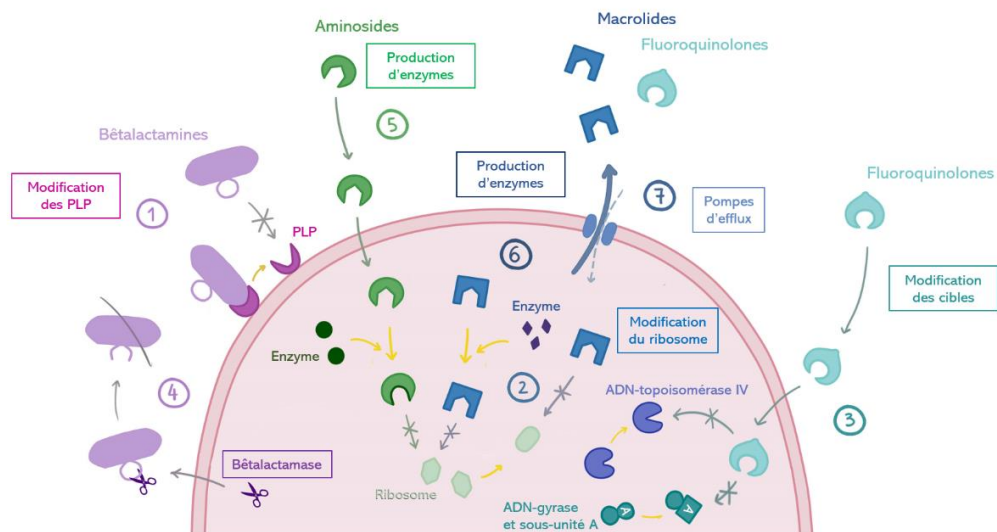
(d) Détection du SPRM

Alors qu'il faut utiliser un disque de céfoxitine pour mettre en évidence les SARM la détection des SPRM nécessite l'emploi d'un disque de céfovécine (*cf. Tableau X*) [58][59].

Tableau X : Antibiotiques marqueurs des profils de résistance des *Staphylococcus* résistant à la méticilline, et résultats de la mise en évidence de ce profil grâce à un antibiogramme [26].

Profil de résistance	Antibiotique	Concentration	Diamètre critique (d)
SARM	Céfoxitine	30 µg	R si d < 25 mm S si d ≥ 25 mm
SPRM	Céfovécine	30 µg	R si d < 24 mm S si d ≥ 24 mm

Les mécanismes de résistances de *Staphylococcus sp.*



Modification de la cible

- ① Production d'une *Protéine de Liaison aux Pénicillines* (PLP) dite additionnelle PLPLa qui confère une diminution de l'affinité aux bêta-lactamines.
- ② Production d'une enzyme méthylase codée par les gènes *erm* qui modifie les ribosomes et empêche ainsi la fixation des macrolides.
- ③ Modification de l'ADN gyrase ou de l'ADN topoisomérase IV qui deviennent insensibles aux fluoroquinolones

Production d'enzymes modificatrices

- ④ Production de bêta-lactamase hydrolysant le cycle bêta-lactame et inactivant la molécule
- ⑤ Production d'enzymes codées par des gènes plasmidiques inactivant les aminosides
- ⑥ Production d'enzymes inactivatrices de la classe des hydrolase, acétyltransférase ou phosphotransférase modifiant les macrolides.

Production de pompes d'efflux

- ⑦ - Présence de gènes codant pour les systèmes d'efflux (*mrsA*, *mrsB*, *vga* et *vgaB*) empêchant l'accumulation de macrolides dans la cellule
- Efflux de fluoroquinolones grâce à une protéine transmembranaire codée par le gène *norA* chromosomique.

Figure 12 : Mécanismes de résistance chez *Staphylococcus sp.* Source : Auteur.

2. Streptocoques

a) *Présentation*

Les bactéries du genre *Streptococcus* sont des bactéries à Gram positif. Elles sont catalase négative [30]. Elles sont anaérobies strictes, mais tolèrent de faibles concentrations en oxygène. Leur métabolisme est fermentaire. Leur culture nécessite un milieu Mueller-Hinton enrichi (MH-F), une température de $35\pm 2^\circ\text{C}$ ainsi qu'une concentration proche de 5% de CO_2 en aérobiose pendant 16 à 24 h [60]. Les Streptocoques sont des bactéries commensales de la peau et des muqueuses des mammifères dont l'Homme. Elles sont fréquemment responsables d'infections bénignes comme l'angine chez l'Homme mais peuvent également être responsables d'infections graves comme des bactériémies ou des chocs toxiques [61]. Dans l'espèce animale, *Streptococcus pyogenes* est rencontré lors de suppurations superficielles ou profondes et de septicémies souvent lors d'affections de la peau ou d'otite chez les carnivores domestiques.

b) *Mécanisme(s) de résistance(s)*

Résistance aux Bêtalactamines

Des mutations au niveau des PLP1a, 2x et 2b confèrent une diminution de l'affinité des PLP aux pénicillines G et des mutations au niveau des PLP1a et PLP2x confèrent une résistance aux céphalosporines [62][63].

Les bêtalactamines nécessitent la présence de porines pour passer la membrane externe des bactéries. La modification dans le nombre, la taille ou la sélectivité des porines entrainera une résistance contre l'antibiotique.

Résistance aux Fluoroquinolones

Des mutations des cibles des fluoroquinolones comme l'ADN gyrase et la topoisomérase IV sont décrites. En addition de ces mutations, la surexpression de pompe d'efflux empêchant l'accumulation de fluoroquinolones dans la bactérie est rapportée [64][65].

Résistance aux Aminosides

Une résistance naturelle de bas niveau vis à vis des aminosides est connue. Dès lors, l'association d'une bêtalactamine et d'un aminoside est efficace. Cependant, une résistance de haut niveau peut apparaître par l'acquisition d'un gène codant pour une enzyme modificatrice, il y a alors perte de la synergie citée précédemment.

Résistance aux Sulfamides et Triméthoprime

Des mutations du gène codant la dihydrofolate réductase ont pour conséquence une diminution de l'affinité du triméthoprime pour son enzyme cible.

Résistance aux Macrolides

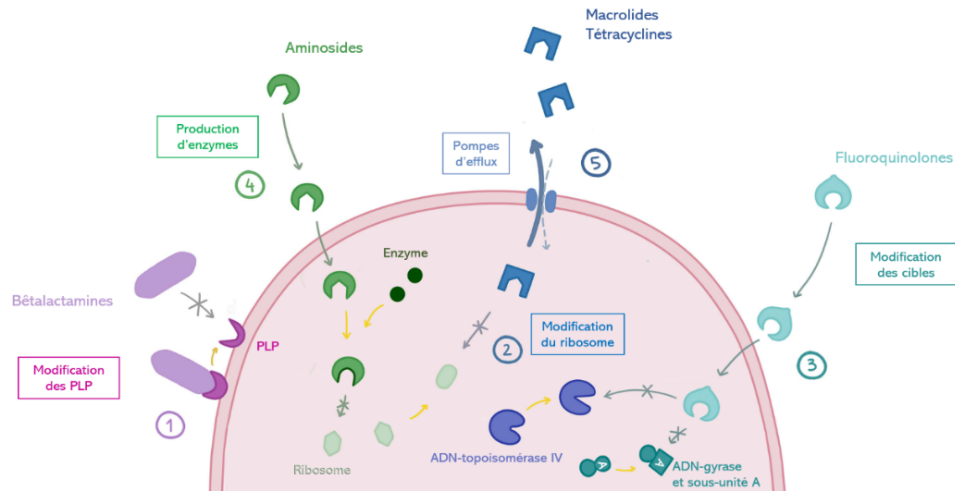
Le mécanisme de résistance aux macrolides le plus rencontré est dû à la production d'une méthylase codée par les gènes *erm* (au moins 12 classes ont été identifiées) conférant une résistance par modification de la cible. Celle-ci réalise la méthylation de l'ARNr 23S de la sous-unité 50S des ribosomes et empêche ainsi la fixation des macrolides, lincosamides et des streptogramines B. Ainsi, le gène *ermB* confère une résistance aux macrolides en C14 (érythromycine, clarithromycine), C15 (azythromycine) et C16 avec un niveau de résistance élevé [66], [63], [67].

Une résistance par efflux est connue par la présence du gène *mefA* ou *mefB* codant une protéine hydrophobe comportant une homologie avec une pompe protéique cytoplasmique. Cette mutation confère une résistance aux macrolides en C14 et C15 [63], [64].

Résistance aux Tétracyclines

La résistance aux tétracyclines est principalement due à une modification du ribosome, l'une des cibles des tétracyclines, via le gène *tetM* [68]. Un mécanisme par pompe d'efflux codé par les gènes *tetK*, *tetL* est également rapporté [69].

Les mécanismes de résistances de *Streptococcus sp.*



Modification de la cible

- ① Mutations au niveau des *Protéines de Liaison aux Pénicillines (PLP)* : PLP1a, 2x et 2b qui confèrent une diminution de l'affinité aux pénicillines G alors que les mutations au niveau des PLP1a et PLP2x confèrent une résistance aux céphalosporines.
- ② - Production d'une méthylase codée par les gènes *erm* qui modifie les ribosomes et empêche ainsi la fixation des macrolides, lincosamides et des streptogramines B.
- Modification du ribosome par le gène *tet M* qui confère une résistance aux tétracyclines
- ③ Modification de l'ADN gyrase et de l'ADN topoisomérase IV qui deviennent insensibles aux Fluoroquinolones après mutation du génome entraînant des substitutions de certains acides aminés.

Production d'enzymes modificatrices

- ④ Présence d'une résistance naturelle de bas niveau, l'association d'une bêtalactamine et d'un aminoside est efficace. Acquisition d'un gène codant pour une enzyme modificatrice qui confère la résistance à cette association

Production de pompes d'efflux

- ⑤ - Présence du gène *mefA* ou *mefB* codant une protéine comportant une homologie avec une pompe protéique cytoplasmique conférant une résistance aux macrolides en C14 et C15.
- Présence du gène *tetK* codant une pompe d'efflux conférant une résistance aux tétracyclines.

Figure 13 : Mécanismes de résistance de *Streptococcus sp.* Source : Maud WALLIANG.

c) *Conséquences thérapeutiques*

Les Streptocoques possèdent des résistances connues pour de nombreuses familles d'antibiotiques telles que les bêtalactamines, les aminosides, les fluoroquinolones, la colistine, les aminosides, les macrolides, les tétracyclines... Cependant, la sensibilité des Streptocoques aux antibiotiques reste globalement élevée. Les deux points à considérer sont les faibles taux de sensibilité à la tétracycline, qui sont seulement de 37 % et 30 % pour les souches isolées d'otites et de affections de la peau et des muqueuses respectivement, 84% et 83 % pour les macrolides (érythromycine) et 82% et 78 % pour la lincomycine [22].

Dans le cas des otites, les proportions de sensibilité sont de 56 % à l'enrofloxacin (n=442) et de 86 % à la marbofloxacin (n=422). Dans le cas des affections de la peau et des muqueuses

on relève des proportions de sensibilité de 53 % à l'enrofloxacin (n=99) et de 83 % à la marbofloxacin [22].

3. Escherichia coli

a) *Présentation*

Escherichia coli est un bacille, mobile ou immobile, capsulé ou non, Gram négatif. Elle est aérobic-anaérobic facultatif. Elle possède une lactase, une catalase, mais pas d'oxydase. Elle appartient à la famille des Entérobactéries (*Enterobacteriaceae*) qui colonisent le tube digestif de l'Homme et des animaux. Leur culture se réalise facilement sur un milieu gélosé classique (type Mueller-Hinton), l'incubation se fait sur 24h à 25°C (température ambiante) [70]. Bactéries à la fois commensales et pathogènes, elles sont responsables des infections suivantes :

Tableau XI : Types d'infections provoquées par *Escherichia coli* chez différentes espèces [71], [72], [73].

<i>Animaux de compagnie</i>	<i>Homme</i>
Gastro-entérites et colites	
Infection de plaies, d'escarre	
Cystites et pyélonéphrites	
Endométrites	
Prostatites	
Septicémies et infections secondaires	
Mammites	Appendicites
Pyomètres	Pneumonies
Infections des voies respiratoires supérieures	Méningites et méningo-encéphalites

Les *E. coli* sont un des agents responsables de Toxi-Infections Alimentaires Collectives (TIAC) chez l'Homme après ingestion d'aliments contaminés

b) *Mécanisme(s) de résistance(s)*

Un mécanisme de résistance naturelle de toutes les bactéries Gram négatif existe. La membrane externe, composée de lipopolysaccharides, constitue une barrière naturelle aux molécules hydrophiles chargées et aux molécules ayant un poids moléculaire supérieur à 1500 Da [18]. Cette structure est complétée par l'existence de protéines canalaies, les porines, qui ont pour but d'assurer la pénétration de nutriments.

Trois types de porines existent :

- Porines non-spécifiques : OmpF, OmpC, OmpD, OmpK36, et Omp36.

- Porines plus sélective, impliquées dans la diffusion des sucres et des métaux : LamB, ScrY, et FhuA
- Porines formant des canaux pour l'entrée ou la sortie de molécules comme TolC pour l'hémolysine, ou OmpA pour les antibiotiques.

Or, en présence d'antibiotiques, leur nombre et leur synthèse diminuent. Cette diminution est en lien direct avec une augmentation de la résistance aux antibiotiques. Ce phénomène est régulé chez *Escherichia coli* par un couple de gène (*ompR-envZ*), dont l'expression réduit la synthèse des porines OmpC et OmpF, et également par une protéine, OmpX qui provoque une réduction de la synthèse de porines [74]. L'expression des porines OmpC et OmpF se fait aussi via de petits ARN non-codants, respectivement MicC et MicF, bloquant la synthèse de ces porines en empêchant l'ARN messager responsable de leur synthèse de se lier au ribosome. MicC agit aussi conjointement avec un facteur de transcription spécifique d'un stress de membrane, σE , dans la transcription de OmpC [56]. Ces mécanismes participent notamment à la résistance de *Escherichia coli* aux Bêtalactamines et aux Fluoroquinolones [75].

Résistance aux Bêtalactamines

La résistance de *Escherichia coli* aux Bêtalactamines repose notamment sur 3 mécanismes enzymatiques [76] :

- La production d'une protéine constitutive de la paroi externe mutée : Protéine Liant les Pénicillines 5 (PLP5) [77], [78]. Celle-ci entre dans la structure du peptidoglycane de la paroi externe de la bactérie, structurant sa forme [79]. Cependant, cette protéine est peu affine aux bêtalactamines, ceci fait que ces molécules antibiotiques s'y fixent moins, réduisant ainsi leur effet déstructurant de la paroi bactérienne et donc leur effet bactéricide [77], [78].
- La production d'enzymes dégradant les bêtalactamines (bêta-lactamases) : ces enzymes hydrolysent le noyau bêta-lactame des bêtalactamines (noyau Péname pour les Pénicillines, noyau Céphème pour les Céphalosporines). L'hydrolyse de cette structure modifie directement la molécule antibiotique, inhibant ainsi son action bactéricide [80].
Plusieurs classes de bêta-lactamases sont produites par les *Escherichia coli*, notamment des bêta-lactamases de Classe A dans la classification Ambler : les Bêta-Lactamases à Spectre Etendu (BLSE), et les Céphalosporinases de Haut Niveau (CHN), et des bêta-lactamases de Classe D dans cette même classification : des Oxacillinases (OXA-1) [81]. Ces deux classes d'enzymes appartiennent au groupe des bêta-lactamases à Sérine (acide aminés impliqué dans l'hydrolyse enzymatique des noyaux bêta-lactames) [81].
- Présence de pompes d'efflux, évacuant les molécules antibiotiques du milieu intracellulaire bactérien (*cf. Tableau XII ci-dessous*) [82].

Résistance aux Sulfamides et Triméthoprime

Le mécanisme de résistance aux associations de Sulfamides et Triméthoprime repose l'apparition de mutations de gènes codant deux protéines : Dihydroptéroate Synthétase (DHPS) et Dihydrofolate Réductase (DHFR), et/ou l'acquisition de gènes (via transmission de plasmides) codant pour ces mêmes protéines mais ayant une affinité diminuée pour cette

famille d'antibiotique [19]. Une dernière mutation est à noter, celle-ci concerne une modification du promoteur des gènes (*dhfr I* et *dhfr II*) codant pour la DHFR, conduisant à une surproduction de cette dernière [83].

Les enzymes DHPS et DHFR sont essentielles à la synthèse bactérienne de folates à partir d'acide para-aminobenzoïque (PAB) pour la production d'acides aminés, en catalysant cette réaction. Les Sulfamides inhibent la DHPS, et le Triméthoprime inhibe la DHFR. Les mutations entraînent une modification de l'affinité de ces enzymes pour ces antibiotiques, empêchant ainsi l'action de ces derniers [84].

Résistance aux Aminosides

La résistance aux Aminoglycosides (Gentamicine, Streptomycine, Néomycine, etc.) est due à des enzymes modificatrices agissant directement sur les molécules antibiotiques. Chez *Escherichia coli*, ces enzymes sont des adényltransférases, acétyltransférases, et des phosphotransférases. Ces enzymes modifient les aminoglycosides, respectivement, en leur ajoutant un groupement adényl, un groupement acétyl, et en phosphorylant la molécule antibiotique. Ces modifications empêchent ainsi ces antibiotiques de se fixer sur le ribosome bactérien, inhibant ainsi leur action bactéricide [18][25].

La résistance aux Aminosides des *E. coli* comprend également l'existence de pompes d'efflux, évacuant les molécules antibiotiques du milieu intra-cellulaire bactérien (cf. *Tableau XII ci-dessous*) [82].

Depuis le début des années 2000, on note l'apparition fréquente de protéines : les méthylases RmtA et RmtD. Ces deux protéines ajoutent un groupement méthyl (-CH₃) à l'ARN 16 S bactérien, le rendant ainsi inaccessible aux Aminosides, inhibant ainsi leur effet bactéricide [85].

Résistance aux Quinolones

La résistance aux antibiotiques de la famille des Quinolones chez les *E. coli* repose sur des modifications des protéines sur lesquelles ces antibiotiques agissent. Les cibles des Quinolones sont les protéines ADN Gyrase et Topoisomérase II et IV [76]. Or, chez les *E. coli*, une mutation au sein des gènes codant pour ces protéines, respectivement *gyrA* et *parC* induit des substitutions d'acides aminés dans les protéines qu'ils permettent de produire. Dans le cas des *E. coli*, c'est l'ADN Gyrase qui est la plus impliquée, et en particulier sa sous-unité A. En effet, la mutation responsable de la résistance aux Quinolones induit une substitution des acides aminés 83 et/ou 87. Ceci provoque une plus faible affinité des Quinolones pour leur cible, et donc inhibe leur effet bactéricide [86].

La résistance aux Quinolones des *E. coli* comprend également l'existence de pompes d'efflux, évacuant les molécules antibiotiques du milieu intra-cellulaire bactérien (cf. *Tableau XII ci-dessous*) [82].

Autres résistances

De nombreuses résistances à plusieurs antibiotiques sont possibles par la production de pompes d'efflux chez les *Escherichia coli* [76]. Ces protéines transmembranaires évacuent les molécules antibiotiques du milieu intra-cellulaire bactérien, les empêchant ainsi d'y agir.

Ce type de mécanisme peut s'ajouter aux autres mécanismes, présentés plus haut, pour une famille d'antibiotiques.

Il existe un grand nombre de pompes d'efflux possibles secondaires à des mutations du génome bactérien ou à la transmission d'opérons possédants des gènes responsables de la production de ces pompes d'efflux [82].

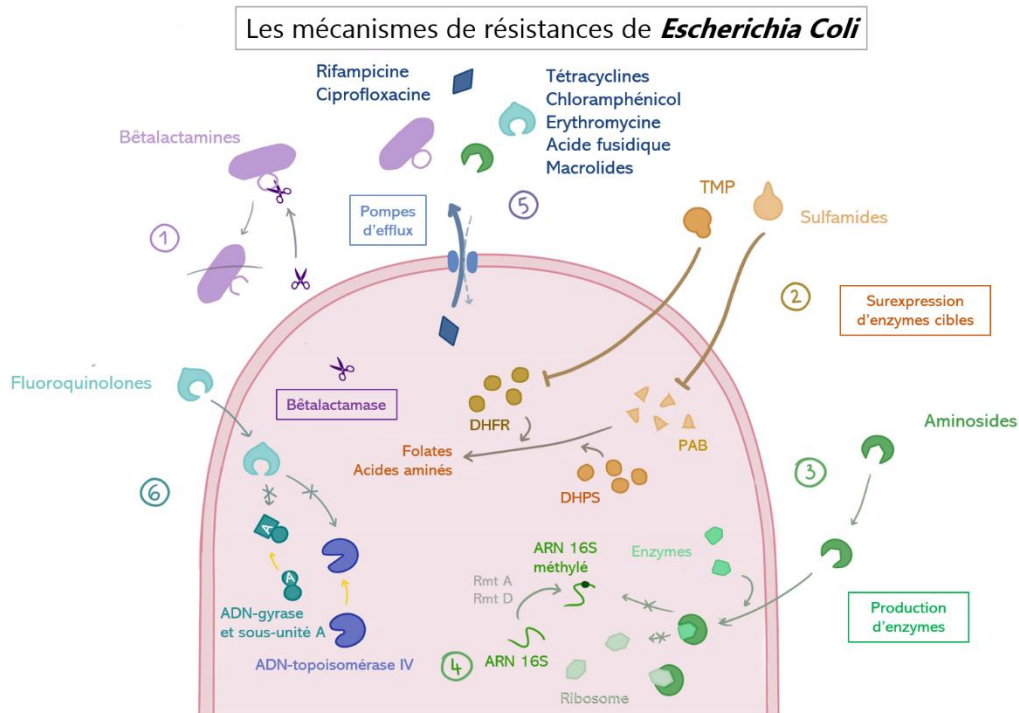
Il existe 3 types de pompes d'efflux selon la source d'énergie utilisée pour leur fonctionnement [82] :

- RND, SMR et MFS : énergie fournie par la dissipation d'un gradient de protons.
- MATE : énergie fournie par la dissipation d'un gradient d'ions sodium.
- ABC : énergie fournie par l'hydrolyse de molécules d'ATP.

L'ensemble des pompes d'efflux rencontrées pour les *E. coli* sont répertoriées dans le tableau suivant :

Tableau XII : Différentes pompes d'efflux rencontrées chez *E. coli* [82].

Antibiotique cible	Type de pompe d'efflux				
	RND	MFS	SMR	MATE	ABC
Tétracyclines	AcrA/TolC AcrE/TolC	MdfA Tet A-E	EmrE	X	X
Chloramphénicol	AcrA/TolC	MdfA	X	X	X
Quinolone	AcrA/TolC	MdfA	X	X	McbF
Bêtalactamines	AcrA/TolC MdtA/MdtC AcrE/TolC	X	X	X	
Erythromycine	AcrA/TolC AcrE/TolC	MdfA	X	X	X
Acide Fusidique	AcrA/TolC AcrE/TolC	X	X	X	X
Rifampicine	AcrA/TolC AcrE/TolC	MdfA	X	X	X
Aminosides	AcrD	X	X	YdhE	X
Ciprofloxacine	X	X	X	YdhE	X
Macrolides	X	X	X	X	MacA/TolC



Production d'enzymes modificatrices

- ① Production de bêta lactamase ✂ : enzymes hydrolysant le cycle bêta lactame et inactivant la molécule.
- ② Surexpression des enzymes DHFR ou DHPS ou du précurseur PAB (acide para-aminobenzoïque) intervenant dans le cycle de production des folates et réduisant ainsi l'inhibition compétitrice des sulfamides et du triméthoprime sur ces molécules
- ③ Production d'enzymes stéréospécifiques ● modifiant des fonctions -NH₂ ou -OH des molécules d'aminosides les empêchant de se fixer aux ribosomes
- ④ Production d'enzymes ajoutant un groupement méthyle à l'ARN 16 S bactérien empêchant la fixation avec les aminosides

Production de pompes d'efflux

- ⑤ Production de pompes d'efflux multi-drogues : ces systèmes enzymatiques peuvent être produits à la suite d'une mutation survenue sur les gènes responsable de leur régulation. Agissant sur les molécules suivantes : Tétracyclines, Chloramphénicol, Bêta lactamines, Erythromycine, Acide fusidique, Rifampicine, Aminosides, Ciprofloxacine, Fluoroquinolones et Macrolides.

Modification de la cible

- ⑥ Modification de l'ADN gyrase et de l'ADN topoisomérase IV qui deviennent insensibles aux Fluoroquinolones après mutation du génome entraînant des substitutions de certains acides aminés.

Figure 14 : Mécanismes de résistance de *Escherichia coli*. Source : Maud WALLIANG.

c) Conséquences thérapeutiques

L'ensemble des mécanismes de défense cités ci-dessus confère aux *E. coli* une résistance à de nombreuses classes d'antibiotiques : β-lactamines, Aminosides, Chloramphénicol, Quinolones, Tétracyclines, Erythromycine, Acide fusidique, Rifampicine, Ciprofloxacine, Macrolides, Sulfamides-Triméthoprime.

Escherichia coli productrices de Bêta -Lactamases à Spectre Etendu (BLSE) :

D'après les recommandations vétérinaires de la CA-SFM d'avril 2020, ce profil de résistance pour un *E. coli* implique une résistance à toutes les bêtalactamines disponibles en médecine vétérinaire, à l'exception de l'association Amoxicilline et Acide Clavulanique [26].

Une étude rétrospective conduite entre l'année 2000 et avril 2020, visant les publications caractérisant les prévalences et les caractéristiques moléculaires des *E. coli* productrices de BLSE (E-BLSE), a été réalisée chez des chiens et des chats. Celle-ci a montré que sur les 128 publications vérifiant leurs critères, la prévalence en Europe des E-BLSE chez les chiens était de 6,21% et de 2,48% chez les chats (tous types de prélèvements confondus) [87]. Une autre étude menée sur 12 abattoirs en France en 2012, montre une prévalence de E-BLSE de 29,4% au sein de la flore digestive de veaux de boucherie représentant ainsi « *un réservoir majeur de BLSE chez les animaux* » destinés à la consommation [88]. Une étude réalisée en 2012, dans le cadre d'une thèse vétérinaire, a montré une prévalence de *E. coli* produisant une BLSE de 2,15% chez 186 vaches Prim'Holstein testées, tous stades confondus [89].

En médecine, humaine, l'augmentation des E-BLSE est un phénomène prenant de l'ampleur. En effet, une étude rétrospective menée sur des articles publiés entre le 1^{er} Janvier 2000 et le 13 Février 2020, et concernant la population mondiale, montre que le portage fécal de *E. coli* productrices de BLSE est en moyenne de 16,5%. Cette valeur est à mettre en perspective de celles obtenues par régions du monde. Par exemple, le portage moyen de E-BLSE en Europe est de 6%, contre 27% en Asie [90]. Ces valeurs sont corroborées par une étude réalisée entre 2014 et 2016 sur 4177 citoyens des Pays-Bas et pour lesquels la prévalence du portage de E-BLSE est de 5% [91].

En France, deux études réalisées entre 2014 et 2017, concernant des isolats d'*E. coli* issus d'infections urinaires, montrent une prévalence de E-BLSE allant de 3,30% [92] à 4,85% [93] des isolats étudiés.

Ces études montrent que la prévalence de ce profil de résistance est en constante augmentation depuis les dernières années.

Comme toutes les bêta-lactamases, les BLSE hydrolysent le noyau bêta-lactame des bêta-lactamines, les empêchant ainsi de se fixer aux Protéines de Liaison des Pénicillines. Ceci a pour conséquence que l'antibiotique ne peut plus inhiber la synthèse du peptidoglycane, composant structurel essentiel de la paroi bactérienne [80].

Ce profil de résistance confère aux *Escherichia coli* une résistance aux Pénicillines et aux Céphalosporines de 1^{ère} et 3^{ème} génération [94].

Cependant, la sensibilité aux Pénicillines peut être rétablie en les associant à un inhibiteur de bêta-lactamases. Ceci fait qu'un traitement employant l'association Amoxicilline + Acide Clavulanique est possible [94]. Les autres familles d'antibiotiques ayant une action thérapeutique sur les *E. coli* peuvent être utilisés (dans la mesure où la souche n'est pas multirésistante).

La détection de ce profil de résistance est possible grâce à l'utilisation d'un antibiogramme. En effet, les recommandations vétérinaires d'avril 2020 de la CA-SFM établissent un profil de résultat mettant en évidence les *E. coli* productrices de BLSE [26] :

Tableau XIII : Antibiotiques marqueur du profil de résistance des E-BLSE, et résultats de la mise en évidence de ce profil grâce à un antibiogramme [26]. * Les phénotypes entre parenthèses sont rares

Antibiotique	Concentration du disque (μg)	Résultat pour un profil de E-BLSE	Diamètre critique (d)
Amoxicilline	25	R	R si $d < 14$ mm
Amoxicilline Acide Clavulanique	20 (Amox.) 10 (Ac.Clav.)	S – I – R	S si $d \geq 21$ mm R si $d < 14$ mm
Ceftiofur	30	(S) – I – R*	R si $d < 18$ mm I si $18 \leq d < 21$ mm
Cefquinome	30	(S) – I – R*	R si $d < 19$ mm I si $19 \leq d < 22$ mm
Cefalexine	30	(S – I) – R*	R si $d < 12$ mm
Cefoxitine	30	S	S si $d \geq 22$ mm

Remarque : Une synergie dite en « bouchon de champagne » est observable sur l'antibiogramme entre les disques de l'association Amoxicilline + Acide Clavulanique et celui de Ceftiofur (ou autre Céphalosporine de 3^{ème} ou 4^{ème} génération).



Légende :

AMX, amoxicilline ; TIC, ticarcilline ; PIP, pipéracilline ; FEP, céfépime ; CF, céfalotine ; TZP, pipéracilline + tazobactam ; CTX, céfotaxime ; IPM, imipénème ; FOX, céfoxitine ; TCC, ticarcilline + acide clavulanique ; ATM, aztréonam ; CAZ, ceftazidime ; AMC, amoxicilline + acide clavulanique ; CPD, cefpodoxime-proxétile ; CPO, céfiprome ; MOX, métronidazole .

○ Sensible
 ○ Intermédiaire
 ○ Résistante

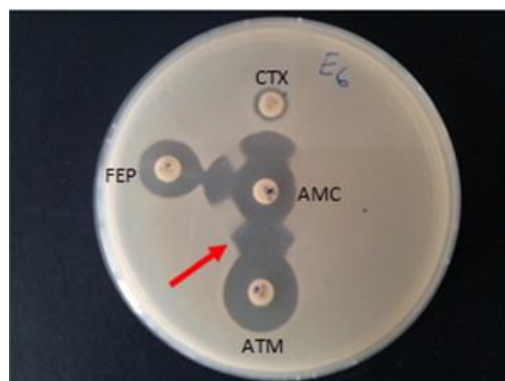


Figure 15 : Antibiogramme typique d'une *Escherichia coli* productrice de BLSE (à gauche) [95] et synergie en « bouchon de champagne » (à droite, flèche rouge) [95].

***Escherichia coli* productrices de Céphalosporinases de Haut Niveau (CHN) :**

D'après les recommandations vétérinaires de la CA-SFM d'avril 2020, ce profil de résistance pour un *E. coli* implique une résistance à toutes les bêtalactamines disponibles en médecine vétérinaire [26].

En médecine vétérinaire, une étude réalisée en 2012, dans le cadre d'une thèse vétérinaire, a montré une prévalence de *E. coli* produisant des CHN de 5,38% chez 186 vaches Prim'Holstein testées, tous stades confondus [89]. En 2011, une étude réalisée sur 368 prélèvements fécaux, de chiens d'une même clientèle d'un cabinet vétérinaire de région Parisienne, a mis en évidence une prévalence de 18,5% d'individus porteurs de souches *E. coli* produisant des CHN [96]. Une étude plus large réalisée sur 842 échantillons issus de chiens et chats de 12 pays d'Europe (Belgique, République Tchèque, France, Allemagne, Hongrie, Italie, Pays-Bas, Pologne, Espagne, Suède, Suisse, et Royaume-Unis), a mis en évidence des prévalences de *E. coli* productrices de CHN de 17,5% pour les chats, et de 82,6% pour les chiens [97].

En médecine humaine, différentes études ont montré que le plasmide CMY-2 est le plus fréquent chez les *E. coli* produisant des CHN [98], [99]. Une étude conduite au CHU de Nantes, entre 2004 et 2008, a montré que ce plasmide était présent chez 0,09% des 25861 isolats de *E. coli* testés, et dans 6% des 378 isolats résistants à la Céfoxitine [100]. Une étude conduite en France par le réseau de laboratoires MedQual en milieu communautaire entre 2008 et 2013, indique que sur les 397032 antibiogrammes recueillis, la prévalence de souches de *E. coli* produisant des CHN avait augmentée, passant de 0,6% en 2008 et 0,7% en 2013 [101]. Ces études montrent que la prévalence de ce profil de résistance est en constante augmentation depuis les dernières années.

Comme toutes les bêta-lactamases, les BLSE hydrolysent le noyau bêta-lactame des bêta-lactamines, les empêchant ainsi de se fixer aux Protéines de Liaison des Pénicillines. Ceci a pour conséquence que l'antibiotique ne peut plus inhiber la synthèse du peptidoglycane, composant structurel essentiel de la paroi bactérienne [80].

Ce profil de résistance confère aux *Escherichia coli* une résistance aux Pénicillines (Amoxicilline, association Amoxicilline et Acide Clavulanique, aminopénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines) et aux Céphalosporines de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} génération, ainsi qu'à l'Aztréonam [7].

En médecine vétérinaire, ce profil de résistance fait que pour les *E. coli*, les bêtalactamines disponibles sont inutilisables [26]. Cependant, les autres familles d'antibiotiques ayant une action thérapeutique sur les *E. coli* peuvent être utilisés (dans la mesure où la souche n'est pas multirésistante).

La détection de ce profil de résistance est possible grâce à l'utilisation d'un antibiogramme. En effet, les recommandations vétérinaires d'avril 2020 de la CA-SFM établissent un profil de résultat mettant en évidence les *E. coli* productrices de CHN [26] :

Tableau XIV : Antibiotiques marqueur du profil de résistance des *E.coli* produisant des CHN, et résultats de la mise en évidence de ce profil grâce à un antibiogramme [26].* Les phénotypes entre parenthèses sont rares.

Antibiotique	Concentration du disque (μg)	Résultat pour un profil de CHN	Diamètre critique (d)
Amoxicilline	25	R	R si d < 14 mm
Amoxicilline + Acide Clavulanique	20 (Amox.) 10 (Ac.Clav.)	R	R si d < 14 mm
Ceftiofur	30	(S) – I – R*	R si d < 18 mm I si $18 \leq d < 21$ mm
Cefquinome	30	S – I – (R) *	S si d ≥ 22 mm I si $19 \leq d < 22$ mm
Cefalexine	30	R	R si d < 12 mm
Cefoxitine	30	R	R si d < 15 mm



Légende :

AMX, amoxicilline ; TIC, ticarcilline ; PIP, pipéracilline ; FEP, céfépime ; CF, céfalotine ; TCC, ticarcilline + acide clavulanique ; ATM, aztréonam ; TZP, pipéracilline + tazobactam ; MA, céfamandole ; CFM, céfixime ; CTX, céfotaxime ; IPM, imipénème ; FOX, céfoxitine ; AMC, amoxicilline + acide clavulanique ; CAZ, ceftazidime ; CXM, céfuroxime .

○ Sensible ○ Intermédiaire ○ Résistante

Les disques à observer sont ceux de : Céfoxitine (FOX), Céfalotine (CF), Céfépime (FEP), Céfixime (CFM), Céfotaxime (CTX), Céftazidime (CAZ).

Figure 16 : Antibiogramme typique d'une *Escherichia coli* productrice de CHN [95]

4. Pseudomonas

a) *Présentation*

Pseudomonas aeruginosa est un bacille Gram négatif, non sporulé, fin, mobile grâce à une ciliature lophotriche (plusieurs flagelles regroupés sur un pôle bactérien). Cette bactérie est aérobic stricte dégradant le glucose par respiration, elle possède une oxydase et une catalase. Sa culture se réalise facilement sur un milieu gélosé classique (type Mueller-Hinton), l'incubation se fait sur 18h à 25°C (température ambiante) [102].

Bactérie saprophyte, elle est présente dans l'environnement, les denrées alimentaires, et parfois la flore digestive. Celle-ci peut être pathogène à la fois pour l'Homme et l'animal par transmission de l'un à l'autre, ou bien via une source commune de contamination. Opportuniste, son caractère pathogène se révèle lors d'une faiblesse de l'organisme, une autre infection ou une immunodéficience.

Pseudomonas aeruginosa est responsable de différents types d'infections décrites ci-dessus :

Tableau XV : Types d'infections provoquées par *Pseudomonas aeruginosa* chez différentes espèces [71], [96].

<i>Animaux de compagnie</i>	<i>Homme</i>
Surinfection de plaies	
Septicémie	
Cystites	
Otite externe et profonde	Otite externe
Cholécystites	Infection de tissus mous (secondaire à un traumatisme perforant)
Prostatites	Pneumonie
Pyodermites de surface	Ecthyma gangrenosum (secondaire en cas de neutropénie)
Pyothorax (secondaire à une morsure le plus souvent)	Folliculites
Conjonctivite	Pyélonéphrite
	Prostatite
	Urétrite

b) *Mécanisme(s) de résistance(s)*

Chez *Pseudomonas aeruginosa*, l'imperméabilité de sa membrane externe peut être augmentée soit à la suite de mutations du génome bactérien, soit grâce à l'activation de systèmes membranaires complexes appelés « *systèmes de régulation à deux composants* »

notamment ParRS [85]. De plus, cette bactérie possède une porine, la porine D, dont la baisse d'expression conduit à une résistance à l'imipénème [74]. De la même manière que dans le cas des *Escherichia coli*, les porines participent notamment à la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux Bêtalactamines et aux Fluoroquinolones [74].

Résistance aux Bêtalactamines

La résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux bêtalactamines repose notamment sur la production d'enzymes dégradant les bêtalactamines (bêta-lactamases) [76]. Ces enzymes hydrolysent le noyau bêta-lactame des bêtalactamines (noyau Péname pour les Pénicillines, noyau Céphème pour les Céphalosporines). L'hydrolyse de cette structure modifie directement la molécule antibiotique, inhibant ainsi son action bactéricide [80].

Plusieurs classes de bêta-lactamases sont produites par *Pseudomonas aeruginosa*, notamment des bêta-lactamases de Classe A dans la classification Amber : les Bêta-Lactamases à Spectre Etendu (BLSE), et les Céphalosporinases de Haut Niveau (CHN), et des bêta-lactamases de Classe D dans cette même classification : des Métallo-Pénicillinases (Métallo-bêta-lactamases (MBL)) [103]. Ces deux classes d'enzymes appartiennent au groupe des bêta-lactamases à Sérine (acide aminés impliqué dans l'hydrolyse enzymatique des noyaux bêta-lactames) [81].

La résistance aux bêtalactamines de *Pseudomonas aeruginosa* comprend également l'existence de pompes d'efflux, évacuant les molécules antibiotiques du milieu intra-cellulaire bactérien (cf. *Tableau XVI ci-dessous*) [82].

Résistance aux Aminosides

La résistance aux Aminoglycosides (Gentamicine, Streptomycine, Néomycine, etc.) est due à des enzymes modificatrices agissant directement sur les molécules antibiotiques. Chez *Pseudomonas aeruginosa*, ces enzymes sont des adényltransférases, acétyltransférases, et des phosphotransférases. Ces enzymes modifient les aminoglycosides en leur ajoutant, respectivement, un groupement adényl, un groupement acétyl, et en phosphorylant la molécule antibiotique [76]. Ces modifications empêchent ainsi l'antibiotique de se fixer sur le ribosome bactérien, inhibant ainsi son action bactéricide.

La résistance aux Aminosides de *Pseudomonas aeruginosa* repose également sur l'existence de pompes d'efflux, évacuant les molécules antibiotiques du milieu intra-cellulaire bactérien (cf. *Tableau XVI ci-dessous*) [82].

Depuis le début des années 2000, on note l'apparition de plus en plus fréquente de protéines : les méthylases RmtA et RmtD. Ces deux protéines ajoutent un groupement méthyl (-CH₃) à l'ARN 16 S bactérien, le rendant ainsi inaccessible aux Aminosides, inhibant ainsi leur effet bactéricide [85].

Résistance aux Quinolones

La résistance aux antibiotiques de la famille des Quinolones chez *Pseudomonas aeruginosa* repose sur des modifications des protéines sur lesquelles ces antibiotiques agissent. Les cibles des Quinolones sont les protéines ADN Gyrase et Topoisomérase II et IV. Or, chez *Pseudomonas aeruginosa*, une mutation au sein des gènes codant pour ces protéines,

respectivement *gyrA* et *parC* induit des substitutions d'acides aminés dans les protéines qu'elles permettent de produire. De même que dans le cas des *E. coli*, c'est l'ADN Gyrase qui est la plus impliquée, et en particulier sa sous-unité A. En effet, la mutation responsable de la résistance aux Quinolones induit une substitution au niveau des acides aminés Sérine 83 et/ou Aspartate 87. Ceci provoque une plus faible affinité des Quinolones pour leur cible, et donc inhibe leur effet bactéricide [103].

La résistance aux Quinolones de *Pseudomonas aeruginosa* repose également sur l'existence de pompes d'efflux, évacuant les molécules antibiotiques du milieu intra-cellulaire bactérien (cf. *Tableau XVI ci-dessous*) [82].

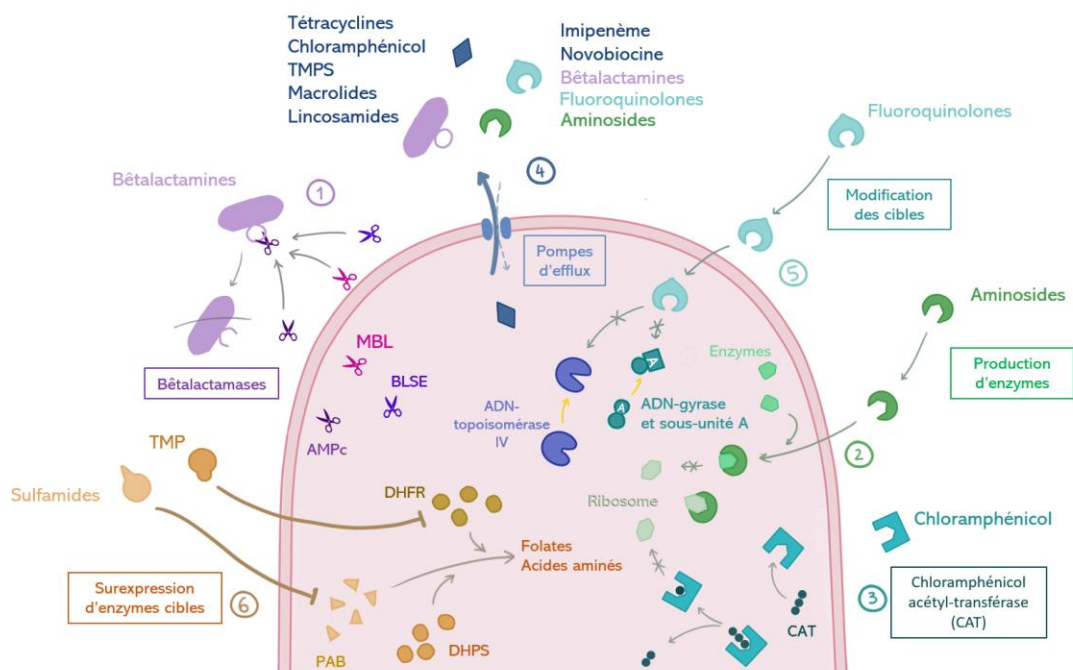
Autres résistances

Des pompes d'efflux multi-drogues sont rapportées. Ces systèmes enzymatiques peuvent être produits de façon importante à la suite d'une mutation survenue sur les gènes responsables de leur régulation. L'ensemble des pompes d'efflux rencontrées pour les bactéries du genre *Pseudomonas* sont répertoriées dans le tableau suivant :

Tableau XVI : Différentes pompes d'efflux rencontrées chez *Pseudomonas sp.* [82]

Antibiotique cible	Type de pompe d'efflux		
	RND	MFS	SMR
Tétracyclines	MexA/OprM, MexC/OprJ, MexJ/OprM, MexX/OprM	CmlA Tet A-E	X
Chloramphénicol	MexA/OprM, MexC/OprJ, MexE/OprN	CmlA	X
Fluoroquinolone	MexA/OprM, MexC/OprJ, MexE/OprN	X	X
Bêtalactamines	MexA/OprM, MexXY/OprM, MexCD/OprF	X	X
Céphalosporine 4^{ème} génération	MexC/OprJ	X	X
Sulfamides	MexA/OprM	X	X
Triméthoprime	MexA/OprM, MexC/OprJ, MexE/OprN	X	X
Aminosides	MexX/OprM	X	EmrE
Imipénème	MexE/OprN	X	X
Macrolides-Lincosamides	MexA/OprM, MexC/OprJ, MexJ/OprM, MexX/OprM	X	X
Novobiocine	MexA/OprM, MexC/OprJ	X	X

Les mécanismes de résistances de *Pseudomonas sp.*



Production d'enzymes modificateurs

- ① Production de bêta-lactamase : enzymes hydrolysant le cycle bêta-lactame et inactivant la molécule. *Pseudomonas aeruginosa* produit des céphalosporinases AMPc, les β -lactamase à spectre élargit (BLSE) et les métallo- β -lactamase (MBL)
- ② Production d'enzymes stéréospécifiques modifiant des fonctions -NH₂ ou -OH des molécules d'aminosités les empêchant de se fixer aux ribosomes
- ③ Production de chloramphénicol acétyl-transférase enzyme ajoutant un groupement acétyl sur l'antibiotique empêchant sa fixation sur les ribosomes bactériens

Modification de la cible

- ⑤ Modification de l'ADN gyrase et de l'ADN topoisomérase IV qui deviennent insensibles aux Fluoroquinolones après mutation du génome entraînant des substitutions de certains acides aminés.
- ⑥ Surexpression des enzymes DHFR ou DHPS ou du précurseur PAB (acide para-aminobenzoïque) intervenant dans le cycle de production des folates et réduisant ainsi l'inhibition compétitrice des sulfamides et du triméthoprime sur ces molécules

Production de pompes d'efflux

- ④ Production de pompes d'efflux multi-drogues : ces systèmes enzymatiques peuvent être produits de façon importante suite à une mutation survenue sur les gènes responsable de leur régulation. Agissant sur les molécules suivantes : Tétracyclines, Chloramphénicol, Bêta-lactamines, Céphalosporines de 4^{ème} génération, Sulfamides, Triméthoprime, Aminosités, Imipénème, Fluoroquinolones, Macrolides, Lincosamides et Novobiocine.

Figure 17 : Mécanismes de résistance de *Pseudomonas sp.* Source : Maud WALLIANG.

c) Conséquences thérapeutiques

L'ensemble des mécanismes de défense cités ci-dessus confère à *Pseudomonas aeruginosa*, une résistance à de nombreuses classes d'antibiotiques : β -lactamines, Aminosités, Colistine, Fluoroquinolones, Tétracyclines, Chloramphénicol, Céphalosporine de 4^{ème} génération, Sulfamides-Triméthoprime, Macrolides-Lincosamides, Imipénème, Novobiocine.

D'après le bilan Résapath de 2019, l'évolution des proportions de sensibilité aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* est faible et stabilisée sur les dernières années. Cette souche bactérienne est rarement rencontrée en médecine vétérinaire, avec 0,48% des cas de mammites chez les bovins, 2% des affections respiratoires et de la reproduction chez les chevaux, 8% des otites chez le chien, et moins de 2% des affections respiratoires, urinaires et rénales chez le chat [22].

5. Pasteurelles

a) *Présentation*

Les Pasteurelles sont de petits bacilles, à Gram négatif, immobiles, aéro-anaérobie facultatifs, possédant une catalase et une oxydase. Leur culture se réalise facilement sur un milieu gélosé classique (type Mueller-Hinton), l'incubation se fait sur 48h à 37°C. Ce sont des bactéries isolées à la fois chez l'Homme et l'animal, elles sont commensales du tractus respiratoire supérieur, mais aussi pathogènes opportunistes et responsables d'infections graves [104].

Les Pasteurelles sont responsables des infections décrites ci-dessus :

Tableau XVII : Types d'infections provoquées par *Pasteurella multocida* chez différentes espèces [71], [72], [105]

Animaux de compagnie	Homme
Septicémies	
Infection des voies respiratoires supérieures (aigüe et chronique)	Infections respiratoires (rares)
Otite interne/externe	Infection locale par inoculation par morsure en général ou secondairement : - Lymphangite - Adénite - Arthrite - Ténosynovite
Infections parodontales, stomatites	
Pyothorax (à la suite d'une morsure en général)	
Abcès rétrobulbaire	
Prostatites	

Pasteurella multocida est responsable d'une zoonose. Cette bactérie est inoculée à l'homme à la suite d'un traumatisme à l'origine d'une plaie (morsure, griffure), et est à l'origine d'une forte réaction inflammatoire locale, puis générale (fièvre, abattement), d'une adénite, voire d'un abcès. En cas d'immunodépression, une septicémie est possible.

b) Mécanisme(s) de résistance(s)

Un mécanisme de résistance naturelle de toutes les bactéries Gram négatif existe. La membrane externe, composée de lipopolysaccharides, constitue une barrière naturelle aux molécules hydrophiles chargées et aux molécules ayant un poids moléculaire supérieur à 1500 Da. Cette structure est complétée par l'existence de protéines canalaire, les porines, qui ont pour but d'assurer la pénétration de nutriments. Chez les Pasteurelles, les porines majoritaires sont OmpH (porine non-spécifique), et OmpA [106], [107]. De la même manière que dans le cas des *Escherichia coli*, ces protéines participent à la résistance des Pasteurelles aux Bêtalactamines et aux Fluoroquinolones [74].

Résistance aux Bêtalactamines

La résistance des Pasteurelles aux bêtalactamines repose notamment sur la production d'enzymes dégradant les bêtalactamines (bêta-lactamases) [108], [109]. Ces enzymes hydrolysent le noyau bêta-lactame des bêtalactamines (noyau Péname pour les Pénicillines, noyau Céphème pour les Céphalosporines). L'hydrolyse de cette structure modifie directement la molécule antibiotique, inhibant ainsi son action bactéricide [80].

Une β -lactamase est rapportée chez les Pasteurelles, il s'agit d'une β -lactamase de Classe A dans la classification d'Amber : ROB-1 [81], [110]. Cette enzyme modificatrice hydrolyse le noyau bêta-lactame de ces antibiotiques avec un acide aminé sérine au niveau de son site actif [81].

Résistance aux Phénicolés

Chez les Pasteurelles, la résistance aux molécules antibiotiques de la famille des Phénicolés se traduit par deux principaux mécanismes.

Le premier est la production d'une enzyme modificatrice agissant directement sur la molécule antibiotique [109]. Cette enzyme est une Chloramphénicol Acétyltransférase (CAT) produite à partir du gène *catAIII* [111]. Celle-ci modifie la structure des molécules de Chloramphénicol principalement, et de Florfénicol dans une plus faible mesure, en réalisant une acétylation de leur groupement hydroxyle (-OH) [112]. Cette modification empêche ainsi ces molécules de se fixer sur le ribosome bactérien, inhibant ainsi leur action bactéricide.

Le second repose sur la production de pompes d'efflux [109]. Celle-ci est produite par le gène *floR*, et est à l'origine d'un efflux actif de Chloramphénicol et de Florfénicol depuis le milieu intra-cellulaire bactérien. Ceci empêche les molécules antibiotiques de se fixer sur le ribosome bactérien [111].

Résistance aux Tétracyclines

La résistance aux Tétracyclines chez les Pasteurelles repose sur la production de protéines transmembranaires ayant un effet d'efflux, évacuant ces molécules antibiotiques du milieu intra-cellulaire bactérien [109].

Deux protéines sont produites : des pompes d'efflux de type MFS : Tet-H, majoritaire, et Tet-B [82], [110]. Ces protéines transmembranaires sont responsables d'un efflux actif des molécules antibiotiques de la famille des Tétracyclines [82]

De plus, une protéine (Tet-M) est produite et va agir directement au niveau des ribosomes, protégeant ceux-ci de l'action des Tétracyclines [110].

Résistance aux Aminosides

La résistance aux Aminoglycosides (Gentamicine, Streptomycine, Néomycine, etc.) est due à des enzymes modificatrices agissant directement sur les molécules antibiotiques. Chez les Pasteurelles, ces enzymes sont des phosphotransférases [110]. Ces enzymes modifient les aminoglycosides en phosphorylant la molécule antibiotique. Ces modifications empêchent ainsi l'antibiotique de se fixer sur le ribosome bactérien, inhibant ainsi leur action bactéricide.

Résistance aux Sulfamides et Triméthoprim

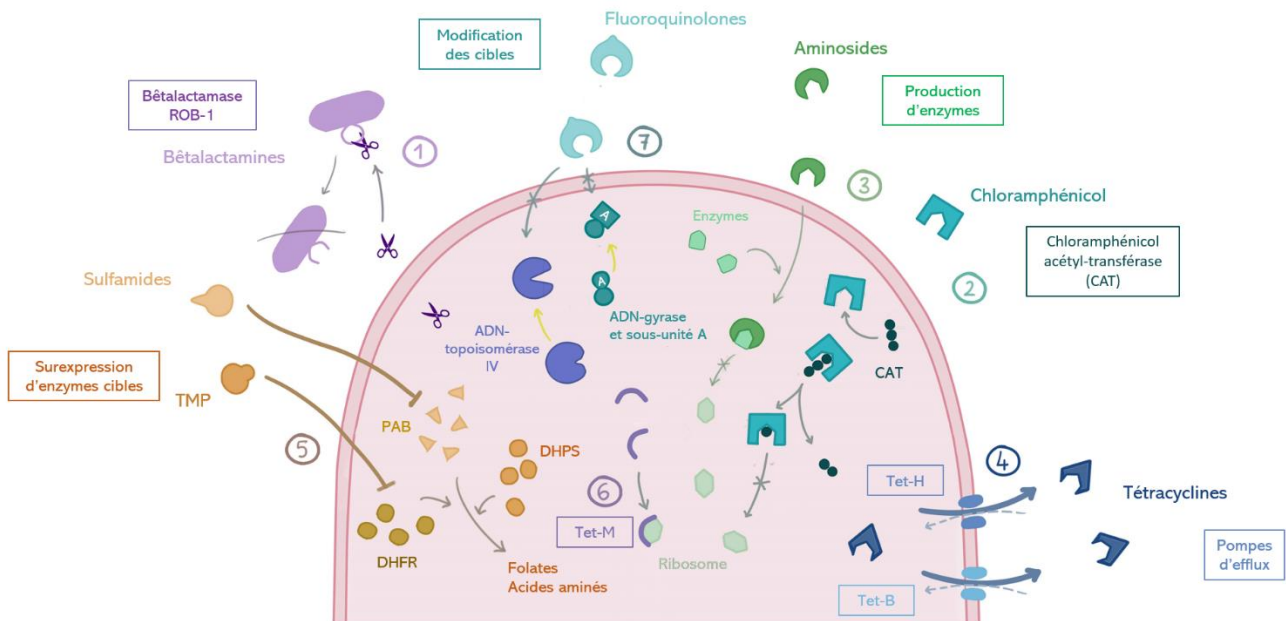
Chez les Pasteurelles, une résistance aux associations de Sulfamides et Triméthoprim est présente [34][37]. Elle repose sur l'apparition de mutations de gènes codant deux protéines : Dihydroptéroate Synthétase (DHPS) et Dihydrofolate Réductase (DHFR), et/ou l'acquisition de gènes (via transmission de plasmides) codant pour ces mêmes protéines mais ayant une affinité diminuée pour cette famille d'antibiotique. Une dernière mutation est à noter, celle-ci concerne une modification du promoteur des gènes (*dhfr I* et *dhfr II*) codant pour la DHFR, conduisant à une surproduction de cette dernière [19].

Les enzymes DHPS et DHFR sont essentielles à la synthèse bactérienne de folates à partir d'acide para aminobenzoïque (PAB) pour la production d'acides aminés, en catalysant cette réaction. Les Sulfamides inhibent la DHPS, et le Triméthoprim inhibe la DHFR. Les mutations entraînent une modification de l'affinité de ces enzymes pour ces antibiotiques, réduisant ainsi l'action de ces derniers [23].




Résistance aux Quinolones

La résistance aux antibiotiques de la famille des Quinolones chez les Pasteurelles repose sur des modifications des protéines sur lesquelles ces antibiotiques agissent. Les cibles des Quinolones sont les protéines ADN Gyrase et Topoisomérase II et IV [34][36]. Or, chez les Pasteurelles, une mutation au sein des gènes codant pour ces protéines, respectivement *gyrA* et *parC* induit des substitutions d'acides aminés dans les protéines qu'elles permettent de produire. Dans le cas des Pasteurelles, c'est l'ADN Gyrase qui est la plus impliquée, et en particulier sa sous-unité A. En effet, la mutation responsable de la résistance aux Quinolones induit une substitution des acides aminés Sérine 83 et/ou Aspartate 87 par, respectivement, un acide aminé Isoleucine, et un acide aminé Glycine [36]. Ceci provoque une plus faible affinité des Quinolones pour leur cible, et donc inhibe leur effet bactéricide.

Les mécanismes de résistances de *Pasteurella sp.*



Production d'enzymes modificatrices

- ① Production de bêta-lactamase : Une enzyme ROB-1  hydrolysant le cycle bêta-lactame et inactivant la molécule
- ② Production de chloramphénicol acétyl-transférase enzyme ajoutant un groupement acétyl  sur l'antibiotique empêchant sa fixation sur les ribosomes bactériens
- ③ Production d'enzymes stéréospécifiques  modifiant des fonctions -NH₂ ou -OH des molécules d'aminosides les empêchant de se fixer aux ribosomes

Production de pompes d'efflux

- ④ Production de deux protéines formant des pompes de types MFS : Tet-H majoritaire et Tet-B qui sont responsables d'un efflux de Tétracyclines

Modification de la cible




- ⑤ Surexpression des enzymes DHFR ou DHPS ou du précurseur PAB (acide para-aminobenzoïque) intervenant dans le cycle de production des folates et réduisant ainsi l'inhibition compétitive des sulfamides et du triméthoprime sur ces molécules
- ⑥ Production d'une protéine Tet-M  qui agit directement au niveau des ribosomes et les protègent de l'action des Tétracyclines
- ⑦ Modification de l'ADN gyrase  et de l'ADN topoisomérase IV  qui deviennent insensibles aux Fluoroquinolones après mutation du génome entraînant des substitutions de certains acides aminés.

Figure 18 : Mécanismes de résistance de *Pasteurella sp.* Source : Maud WALLIANG.

c) Conséquences thérapeutiques

L'ensemble des mécanismes de défense cités ci-dessus confère aux Pasteurelles, une résistance à de nombreuses classes d'antibiotiques : β -lactamines, Chloramphénicol, Florfénicol, Tétracycline, Quinolones, les associations Sulfamides et Triméthoprime, Aminosides. Cependant, d'après les données du bilan 2019 du Résapath, les proportions de résistances acquises chez les Pasteurelles sont faibles [9].

6. Salmonelles

a) *Présentation*

Les Salmonelles sont des entérobactéries saprophytes du tube digestif et pathogènes opportunistes, bacilles droits, Gram négatif, intracellulaires facultatifs. Elles sont parasites stricts des cellules du tube digestif, aéro-anaérobies facultatives. Leur culture se réalise facilement sur un milieu gélosé classique (type Mueller-Hinton), l'incubation se fait sur 24h à 37°C (température ambiante). Certains sérovars sont spécifiques d'une espèce animale : *Salmonella typhi*, spécifique de l'Homme, et un sérovar ubiquiste : *Salmonella typhimurium* [54]. Les bactéries du genre *Salmonella* sont pathogènes stricts, zoonotiques et sont responsables des infections suivantes :

Tableau XVIII : Types d'infections provoquées par les bactéries du genre *Salmonella* chez différentes espèces [50][51][48].

<i>Animaux de compagnie</i>	<i>Homme</i>
Gastro-entérites	
Septicémies	Bactériémies
	Infections secondaires et abcès selon dissémination
	Cholécystite emphysémateuse

Les Salmonelles sont un des agents responsables de Toxi-Infections Alimentaires Collectives (TIAC) chez l'Homme après ingestion d'aliment contaminés [48].

b) *Mécanisme(s) de résistance(s)*

Un mécanisme de résistance naturelle de toutes les bactéries Gram négatif existe. La membrane externe, composée de lipopolysaccharides, constitue une barrière naturelle aux molécules hydrophiles chargées et aux molécules ayant un poids moléculaire supérieur à 1500 Da. Cette structure est complétée par l'existence de protéines canalaire, les porines, qui ont pour but d'assurer la pénétration de nutriments. De la même manière que dans le cas des *Escherichia coli*, ces protéines participent à la résistance des Salmonelles aux Bêtalactamines et aux Fluoroquinolones [55].

Résistance aux Bêtalactamines

Chez les bactéries du genre *Salmonella*, la résistance aux Bêtalactamines repose sur la production d'enzymes dégradant les bêtalactamines (bêta-lactamases) [42][43]. Ces enzymes hydrolysent le noyau bêta-lactame des bêtalactamines (noyau Péname pour les Pénicillines,

noyau Céphème pour les Céphalosporines). L'hydrolyse de cette structure modifie directement la molécule antibiotique, inhibant ainsi son action bactéricide [8].

Plusieurs classes de bêta-lactamases sont produites par les Salmonelles, notamment des bêta-lactamases de Classe A dans la classification Ambler : les Bêta-Lactamases à Spectre Étendu (BLSE) CTX-M et CMY-2, des Céphalosporinases de Haut Niveau (CHN) AmpC, des bêtalactamines TEM-1 et SHV-1, et des bêta-lactamases de Classe D dans cette même classification : des Oxacillinases (OXA-1) [43]. Ces deux classes d'enzymes appartiennent au groupe des bêta-lactamases à Sérine (acide aminés impliqués dans l'hydrolyse enzymatique des noyaux bêta-lactames) [24].

Résistance aux Aminosides

Chez les bactéries du genre *Salmonella*, le mécanisme le plus important et le plus répandu de résistance aux Aminosides est celui d'une modification enzymatique des molécules antibiotiques. En effet, ces enzymes sont des adényltransférases, acétyltransférases, et des phosphotransférases. Ces enzymes modifient les aminoglycosides en leur ajoutant, respectivement, un groupement adényl, un groupement acétyl, et en phosphorylant la molécule antibiotique. Ces modifications empêchent ainsi l'antibiotique de se fixer sur le ribosome bactérien, inhibant ainsi son action bactéricide.

Résistance aux Fluoroquinolones

La résistance aux antibiotiques de la famille des Quinolones chez les bactéries du genre *Salmonella* repose sur des modifications des protéines sur lesquelles ces antibiotiques agissent. Les cibles des Quinolones sont les protéines ADN Gyrase et Topoisomérase II et IV [42][43]. Or, chez *Pasteurella multocida*, une mutation au sein des gènes codant pour ces protéines, respectivement *gyrA* et *parC* induit des substitutions d'acides aminés dans les protéines qu'elles permettent de produire. Dans le cas des Salmonelles, c'est l'ADN Gyrase qui est la plus impliquée, et en particulier sa sous-unité A. En effet, la mutation responsable de la résistance aux Quinolones sur *gyrA* induit une substitution des acides aminés Sérine 83 et/ou Aspartate 87 par, respectivement, un acide aminé Phénylalanine, et un acide aminé Tyrosine, et sur *parC*, une substitution sur l'acide aminé Sérine 80, remplacé soit par une Isoleucine, soit par une Arginine [43]. Ceci provoque une plus faible affinité des Quinolones pour leur cible, et donc inhibe leur effet bactéricide.

Un autre mécanisme est aussi notable : production d'une protéine protégeant le ribosome bactérien (cible de l'antibiotique). Ces protéines codées par les gènes plasmidiques *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, et *qnrS*, notamment pour la protéine QnrA (étudiée par P. Nordmann et L. Poirel en 2005), se lient à l'ADN Gyrase sur ses sous-unités GyrA et GyrB, limitant ainsi la quantité de complexe holoenzyme-ADN, cible des Quinolones [44].

Une résistance à la Ciprofloxacine est aussi possible par l'action d'une enzyme aminoglycoside acétyl-transférase modifiée : AAC(6')-Ib. Celle-ci inhibe l'action de cet antibiotique par une réaction de N-acétylation [45].

Résistance aux Tétracyclines

Chez les bactéries du genre *Salmonella*, la résistance aux Tétracyclines repose sur la production de pompes d'efflux actifs [42][43]. Une protéine membranaire cytoplasmique

codée par les gènes *tetA*, *tet B*, *tetC*, *tetD* et *tetG* [43], pompe d'efflux de type MFS, entraîne un efflux des molécules antibiotiques de la classe des Tétracyclines [26]. Cet efflux, dont l'énergie est fournie par la dissipation d'un gradient de protons, créé ainsi une évacuation de l'antibiotique plus importante que son influx dans la cellule et, de fait, une concentration intracellulaire insuffisante pour éliminer l'agent bactérien [26].

Résistances aux Sulfamide et Triméthoprim

Chez les bactéries du genre *Salmonella*, une résistance aux associations de Sulfamides et Triméthoprim est présente [42][43]. Elle repose sur l'apparition de mutations de gènes codant deux protéines : Dihydroptéroate Synthétase (DHPS) et Dihydrofolate Réductase (DHFR), et/ou l'acquisition de gènes (via transmission de plasmides) codant pour ces mêmes protéines mais ayant une affinité diminuée pour cette famille d'antibiotique.

Les enzymes DHPS et DHFR sont essentielles à la synthèse bactérienne de folates à partir d'acide para-aminobenzoïque (PAB) pour la production d'acides aminés, en catalysant cette réaction. Les Sulfamides inhibent la DHPS, et le Triméthoprim inhibe la DHFR. Les mutations entraînent une modification de l'affinité de ces enzymes pour ces antibiotiques, réduisant ainsi l'action de ces derniers [23].

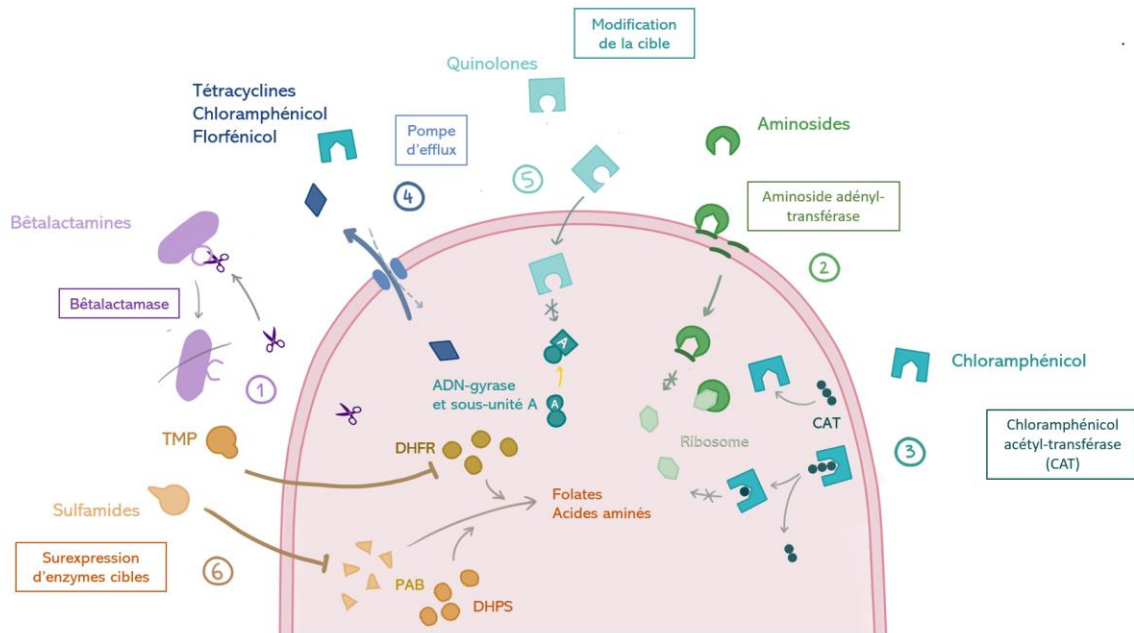
Résistance aux Phénicolés

Chez les bactéries du genre *Salmonella*, la résistance aux molécules antibiotiques de la famille des Phénicolés se traduit par deux principaux mécanismes.

Le premier est la production d'une enzyme modificatrice agissant directement sur la molécule antibiotique [42][43]. Cette enzyme est une Chloramphénicol Acétyltransférase (CAT) produite par les gènes *catA* et *catAII* [43]. Celle-ci modifie la structure des molécules de Chloramphénicol principalement, et de Florfénicol dans une plus faible mesure, en réalisant une acétylation de leur groupement hydroxyle (-OH) [38]. Cette modification empêche ainsi ces molécules de se fixer sur le ribosome bactérien, inhibant ainsi leur action bactéricide.

Le second repose sur la production de pompes d'efflux [42][43]. Celle-ci est produite par les gènes *floR* et *cmlA*, et est à l'origine d'un efflux actif de Chloramphénicol et de Florfénicol depuis le milieu intra-cellulaire bactérien. Ceci empêche les molécules antibiotiques de se fixer sur le ribosome bactérien [43].

Les mécanismes de résistances de *Salmonella sp.*



Production d'enzymes modificatrices

- ① Production de bêta-lactamase ✂ : enzymes hydrolysant le cycle bêta-lactame et inactivant la molécule
- ② Production de aminoside adényl-transférase : enzyme codée par le gène *aad2* ajoutant un groupement adényl sur l'antibiotique empêchant sa fixation sur les ribosomes bactériens
- ③ Production de chloramphénicol acétyl-transférase enzyme ajoutant un groupement acétyl sur l'antibiotique empêchant sa fixation sur les ribosomes bactériens

Modification de la cible

- ⑤ Modification du codon Aspartate 87 codant pour la synthèse de la sous-unité A de l'ADN-gyrase (responsable du super enroulement de l'ADN bactérien) la rendant moins affine aux molécules de la famille des Quinolones
- ⑥ Surexpression des enzymes DHFR ou DHPS ou du précurseur PAB (acide para-aminobenzoïque) intervenant dans le cycle de production des folates et réduisant ainsi l'inhibition compétitrice des sulfamides et du triméthoprimine sur ces molécules

Production de pompes d'efflux

- ④ - AcrA/TolC : pompe d'efflux codée par le gène *floR* agissant sur le chloramphénicol et le florfénicol
- Pompe d'efflux codée par les gènes *TetR* et *TetA* produisant un efflux d'antibiotique tel que la concentration intracellulaire de tétracyclines devient insuffisante

Figure 19 : Mécanismes de résistance de *Salmonella spp.*, Source : Maud WALLIANG

c) Conséquences thérapeutiques

L'ensemble des mécanismes de défense cités ci-dessus confère aux bactéries de la famille des Salmonelles, et en particulier à *Salmonella enterica Typhimurium*, une résistance à de nombreuses classes d'antibiotiques, dont la plupart des antibiotiques agissant en milieu intracellulaire : β -lactamines, Quinolones, Aminosides, Sulfamides-Triméthoprimine, Tétracyclines, Chloramphénicol, Florfénicol.

D'après le bilan Résapath de 2019, les Salmonelles sont très rarement rencontrées en médecine vétérinaire. Au cours des dernières années, les proportions de sensibilités aux antibiotiques sont restées dans les mêmes ordres de grandeurs, se stabilisant depuis 2016. [9].

III. Les indications de l'antibiogramme en médecine vétérinaire canine

A. La place des animaux de compagnie dans la réalisation d'antibiogrammes en France

Dans le bilan Résapath 2019, les infections chez l'espèce canine sont les plus représentées avec 28,1% des antibiogrammes réalisés. L'espèce féline est moins représentée avec une proportion de 9,9% [22]. Globalement, la proportion d'antibiogramme est en constante augmentation en ce qui concerne les petits animaux de compagnie comme on peut le constater sur la figure suivante issue du bilan Résapath de 2019. On remarque également sur la figure suivante l'impact de la réglementation exigeant la réalisation d'un antibiogramme en ce qui concerne les molécules antibiotiques dits « critiques » en 2016.

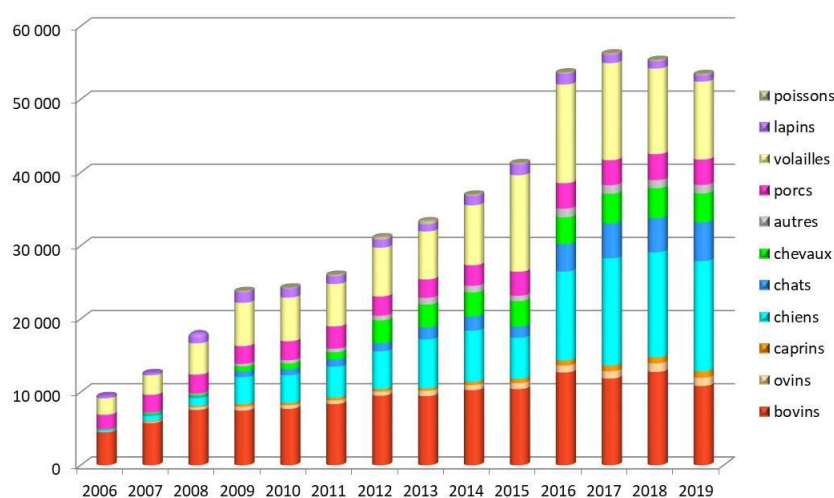


Figure 20 : Evolution du nombre d'antibiogrammes reçus par filière animale
Source : Bilan Résapath 2019, ANSES [22]

1. L'espèce canine

En ce qui concerne l'espèce canine, d'après le bilan Résapath 2019, les affections les plus représentées toute classe d'âge confondue sont les otites (33%), les affections urinaires et rénales (24%), et les affections de la peau et des muqueuses (11%). On retrouve dans des proportions plus faibles les affections respiratoires, digestives et de la reproduction [22].

Pour un grand nombre d'échantillon, l'affection responsable n'est pas précisée rendant plus difficile l'interprétation des données épidémiologiques.

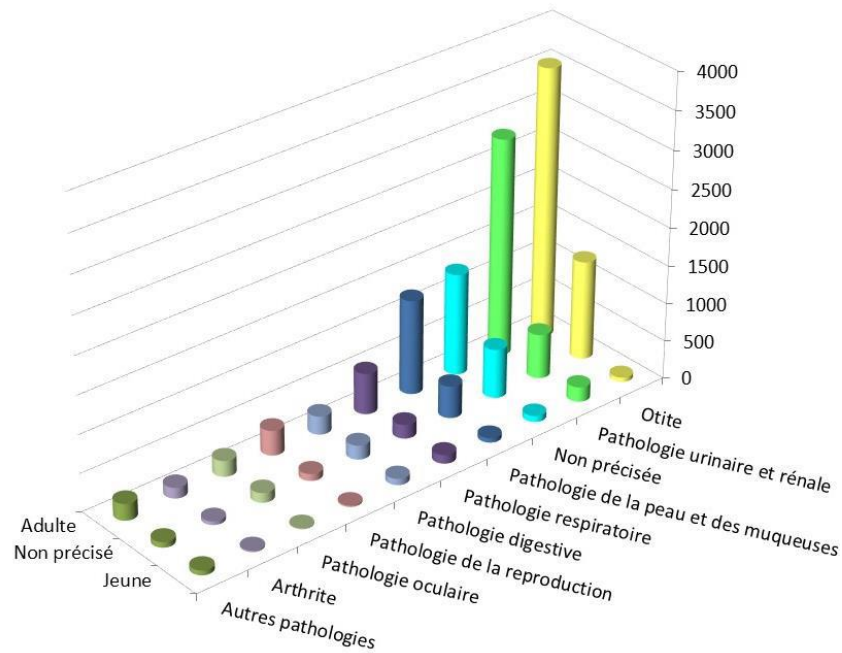


Figure 21 : Nombre d'antibiogrammes par classes d'âge et affections chez l'espèce canine en 2019. Source : Bilan Résapath 2019 [22]

Les bactéries les plus mises en causes lors de réalisation d'antibiogrammes sont les *Staphylococcus* à coagulase positive (27%), les *E. Coli* (20%), les *Pseudomonas* (12%).

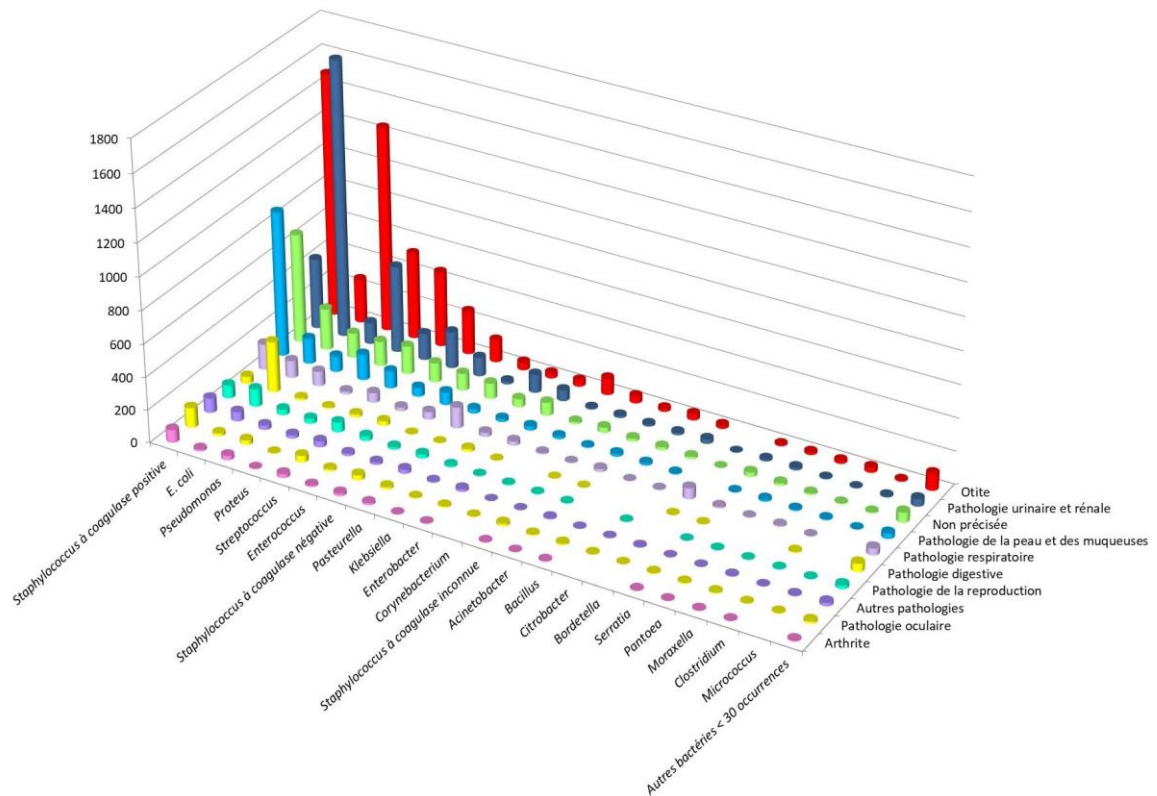


Figure 22 : Nombre d’antibiogrammes par regroupements bactériens et par affections chez l’espèce canine en 2019. Source : Bilan Résapath 2019, ANSES [22]

2. L’espèce féline

Les antibiogrammes sont plus rares chez l’espèce féline, ils concernent principalement des affections urinaires et rénales dans 42% des cas, puis les affections respiratoires dans 14% des cas. Dans de plus faibles proportions, on retrouve les otites et les affections de la peau et des muqueuses [22].

Comme chez l’espèce canine, dans 14% des cas, la affection n’est pas précisée.

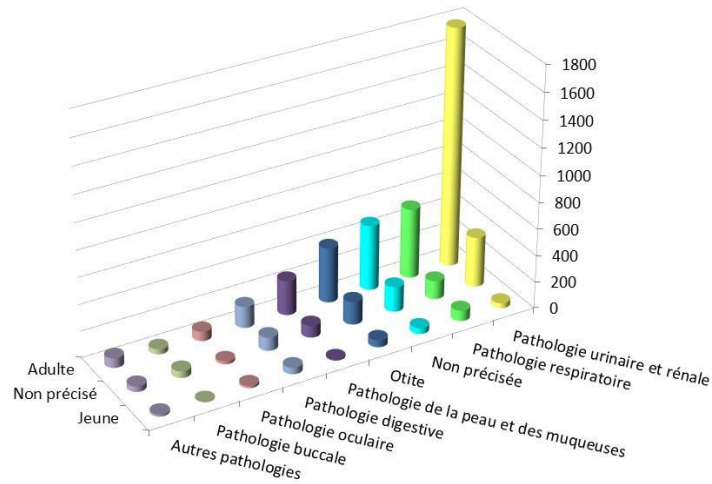


Figure 23 : Nombre d'antibiogrammes par classes d'âge et affections chez l'espèce féline en 2019. Source : Bilan Résapath 2019, ANSES [22]

En ce qui concerne les antibiogrammes de l'espèce féline, la bactérie la plus souvent mise en cause est *Escherichia Coli* dans 30% des cas surtout lors de affections urinaires et rénales puis des *Staphylococcus à coagulase négative* dans 13% des cas lors d'otites. On retrouve ensuite des Pasteurelles mises en cause dans des affections respiratoires puis des Staphylocoques à coagulase positive.

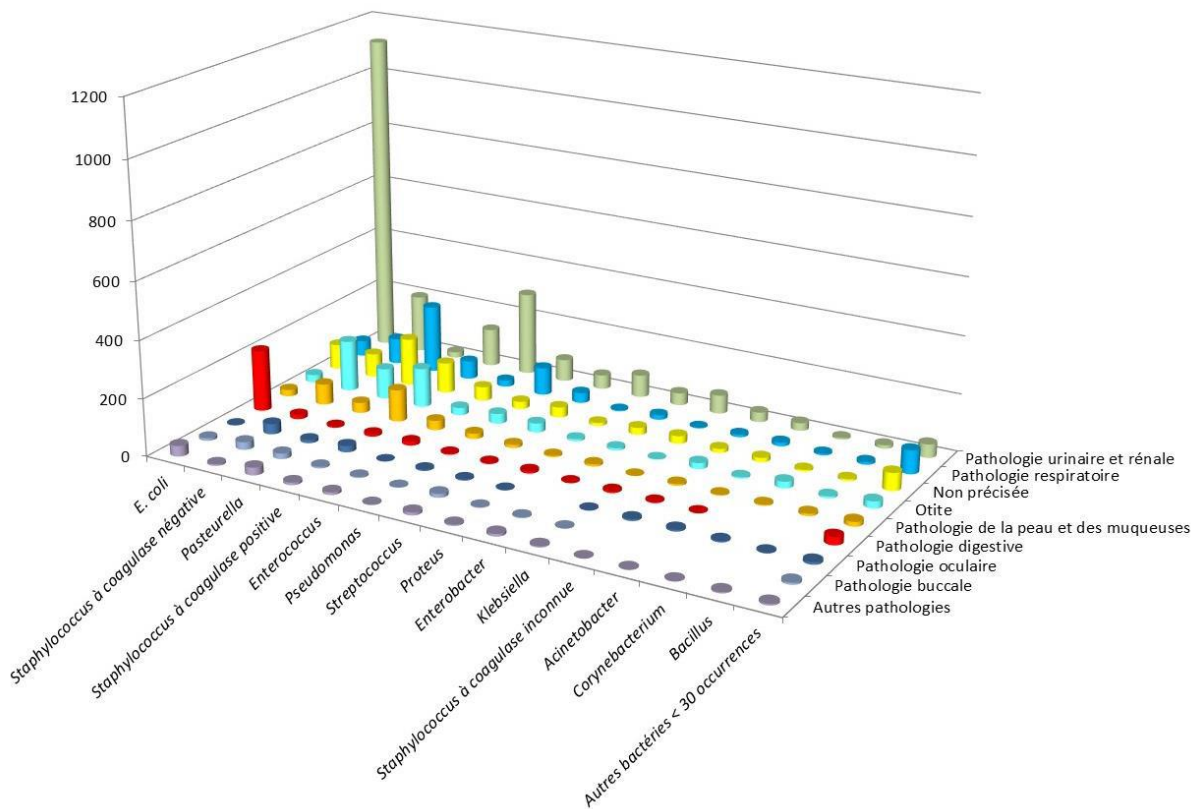


Figure 24 : Nombre d'antibiogrammes par regroupements bactériens et par affections chez l'espèce féline en 2019. Source : Bilan Résapath 2019, ANSES [22]

B. Quand réaliser un antibiogramme ?

1. Antibiogramme indispensable

Dans un premier temps, il faut rappeler que la réglementation impose la réalisation d'un antibiogramme dans le cas où le vétérinaire souhaite utiliser un antibiotique dit « critique ». Dans ce cas, l'antibiogramme justifie l'utilisation de cette classe d'antibiotique et est alors obligatoire.

Par ailleurs, il existe des cas où la réalisation d'un antibiogramme est primordiale sans être réglementée. L'augmentation majeure des résistances chez certaines souches bactériennes rend l'antibiogramme incontournable lorsque celles-ci sont identifiées. C'est le cas notamment des Staphylocoques à coagulase positive ou des *Pseudomonas aeruginosa* qui représentent des familles de bactéries très représentées dans les antibiogrammes et dont les proportions de résistance restent élevées.

2. Antibiogramme utile

Lorsque l'antibiogramme n'est pas particulièrement recommandé, il peut tout de même s'avérer utile. La mauvaise connaissance des mécanismes de résistance d'une bactérie peut à elle seule motiver la réalisation d'un antibiogramme.

La réalisation d'un antibiogramme peut être motivée par la affection ou les signes cliniques. En effet, certaines affections nécessitent un traitement de longue durée. La mise en place d'un traitement mal adapté favorise les résistances et retarde grandement la guérison. La réalisation d'un antibiogramme est donc fortement indiquée dans le cas de prostatite, pyélonéphrite, abcès profond, ostéomyélite ou encore d'arthrite septique. Aussi, et pour n'importe quelle affection, un échec thérapeutique du traitement de 1^{er} intention habituellement efficace et ayant été correctement administré peut motiver la réalisation d'un antibiogramme.

C. Quand se passer d'un antibiogramme ?

Avant la réalisation d'un antibiogramme, il est nécessaire de s'assurer de la responsabilité de la souche bactérienne identifiée dans l'étiologie des signes cliniques. La souche identifiée doit être pure et unique. Il est donc inutile de réaliser un antibiogramme sur un germe commensal ou sur un germe contaminant sans rapport avec l'étiologie.

Dans le cas d'une bactérie habituellement sensible au traitement de référence, le traitement de 1^{ère} intention peut être initié sans réaliser l'antibiogramme. Une réévaluation des signes cliniques sera nécessaire afin de s'assurer de l'efficacité du traitement.

L'antibiogramme est un test réalisé *in-vitro* avec des concentrations qui ne sont pas représentatives des concentrations atteintes lors de traitements locaux. En effet, les concentrations d'antibiotique par voie locale sont plus élevées, dès lors les résultats de l'antibiogramme ne pourront être appliqués. Une souche caractérisée comme « résistante » sur un antibiogramme ne le sera pas forcément lors de concentrations plus élevées en traitement local. Il est donc inutile d'envisager un antibiogramme lors de traitement local. De la même manière, lors d'une prise en charge chirurgicale, dans le cas de lavages par exemple, si l'asepsie est correctement réalisée, un antibiogramme n'est pas nécessaire.

D. Utilité de l'antibiogramme selon les affections bactériologiques les plus courantes

1. Chez le chien

a) *Utilité de l'antibiogramme face à une otite*

Une étude [113] a recensé les agents bactériens retrouvés dans le cas d'otites chez le chien entre 2012 et 2016 en France. Les bactéries les plus représentées en ce qui concerne les otites chez le chien sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau XIX : Différents échantillons collectés chez de chiens présentant une otite entre 2012 et 2016 par genres et bactéries identifiés. Source : [113]

Genus	Bacterial species	Number of isolates	Proportion of isolates (%)	Total number of isolates per genus
Coagulase-positive staphylococci	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	2513	33.0	3133
	<i>Staphylococcus aureus</i>	294	3.9	
	Other	326	4.3	
<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2103	27.5	2315
	Other	212	2.8	
<i>Proteus</i> spp.	<i>Proteus mirabilis</i>	1039	13.6	1103
	Other	64	0.8	
<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Streptococcus canis</i>	447	5.9	1072
	Other	625	8.2	

Cela concerne dans plus de la moitié des cas des Staphylocoques à coagulase positive (dont 33% dues à *Staphylococcus pseudintermedius* uniquement) et de *Pseudomonas aeruginosa* (27,5%). Plus de la moitié des otites bactériennes sont donc causées par des bactéries dont la sensibilité aux antibiotiques est préoccupante. La sensibilité de ces bactéries est testée dans le tableau ci-dessous.

Tableau XX : Proportions d'échantillon sensible à tous les antibiotiques, résistant à un ou deux antibiotiques ou multi-résistant entre 2012 et 2016 chez le chien, Source : [113]

Bacterial species (total number of isolates)	Susceptibility patterns of isolates	Number of isolates	Proportion
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i> (1066)	Pan-susceptible	248	23.3 (20.8–25.9)
	Resistant to one or two antibiotics classes	597	56.0 (53.0–59.0)
	Multidrug-resistant	221	20.7 (18.3–23.3)
	Resistant to the six classes of antibiotics considered	2	0.2 (0.0–0.7)
<i>Staphylococcus aureus</i> (212)	Pan-susceptible	52	24.5 (18.9–30.9)
	Resistant to one or two antibiotics classes	124	58.5 (51.5–65.2)
	Multidrug-resistant	36	17.0 (12.2–22.7)
	Resistant to the six classes of antibiotics considered	6	2.8 (1.0–6.1)
<i>Streptococcus</i> spp. (638)	Pan-susceptible	183	28.7 (25.2–32.4)
	Resistant to one or two antibiotics classes	373	58.4 (54.5–62.3)
	Multidrug-resistant	82	12.9 (10.4–15.7)
	Resistant to the five classes of antibiotics considered	4	0.6 (0.2–1.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1989)	Pan-susceptible	592	29.8 (27.8–31.8)
	Resistant to enrofloxacin and gentamicin	304	15.3 (13.7–16.9)
<i>Proteus mirabilis</i> (922)	Pan-susceptible	588	63.8 (60.6–66.9)
	Resistant to one or two antibiotics classes	225	24.4 (21.7–27.3)
	Multidrug-resistant	109	11.8 (9.8–14.1)
	Resistant to the five classes of antibiotics considered	6	0.7 (0.2–1.4)

On peut remarquer que plus de 70% des Staphylocoques à coagulase positive et des *Pseudomonas aeruginosa* présentent au moins une résistance à un antibiotique.

Lors d'otites strictement externes (avec un tympan intact), dans la plupart des cas, un traitement local suffira à la guérison. De plus, dans ce cas précis, les concentrations d'antibiogramme atteintes lors de l'antibiogramme sont bien plus faibles que les concentrations atteintes lors d'un traitement local. La réalisation d'un antibiogramme est alors inutile puisque les résultats ne sont pas transposables aux conditions *in-vivo*. Dans les cas, d'otites moyennes, chroniques ou récidivantes, un traitement systémique sera nécessaire et dans ce cas, l'antibiogramme est essentiel au vu des espèces bactériennes fréquemment rencontrées. Il est réalisé en présence d'une otite suppurée, chronique, récidivante, de bacilles à l'examen cytologique ou en cas d'échec d'un traitement antibiotique de 1^{ère} intention bien conduit.

b) *Utilité de l'antibiogramme face à une affection urinaire ou rénale*

Les bactéries les plus représentées au sein des affections urinaires sont listées dans le tableau ci-dessous. Celles-ci concernent les *Escherichia coli* (52.4%), *Staphylococcus* spp. (13.7%), et les *Enterococcus* spp. (13.4%) [114].

Tableau XXI : Différents échantillons collectés chez de chiens présentant une otite entre 2013 et 2015 par genres et bactéries identifiés. Source : [114]

	All Organisms % (n)	Pyelonephritis % (n)	Uncomplicated % (n)	Complicated % (n)	P Value
Total	(1636)	(86)	(522)	(1028)	
Gram positive	31.0 (508)	18.6 (16)	28.3 (148)	33.5 (344)	.04
<i>Staphylococcus</i> spp.	13.7 (224)	7.0 (6)	12.3 (64)	15.0 (154)	.75
<i>Enterococcus</i> spp.	13.4 (220)	9.3 (8)	12.3 (64)	14.4 (148)	.96
Other Gram positive ^a	3.9 (64)	2.3 (2)	3.8 (20)	4.1 (42)	.76
Gram negative	68.9 (1128)	81.4 (70)	71.6 (374)	66.5 (684)	.04
Enterics	65.1 (1065)	76.7 (66)	69.5 (363)	61.9 (636)	.006
<i>Escherichia coli</i>	52.4 (858)	58.1 (50)	57.7 (301)	49.3 (507)	.03
Non-hemolytic	29.9 (489)	27.9 (24)	29.3 (153)	30.3 (312)	.14
Hemolytic	22.7 (371)	30.2 (26)	28.4 (148)	19.0 (195)	.003
<i>Proteus mirabilis</i>	5.4 (89)	7.0 (6)	5.9 (31)	5.1 (52)	.20
<i>Enterobacter</i> spp.	1.8 (29)	7.0 (6)	1.3 (7)	1.6 (16)	.66
<i>Klebsiella</i> spp.	3.7 (61)	3.5 (3)	2.9 (15)	4.2 (43)	.09
Other gram negative enterics ^b	1.7 (28)	1.1 (1)	1.7 (9)	1.8 (18)	1.0
Non-enterics	3.9 (63)	4.7 (4)	2.1 (11)	4.7 (48)	.005
<i>Pseudomonas</i> spp.	2.0 (33)	2.3 (2)	1.5 (8)	3.6 (37)	.01

Nonenterics: *Acinetobacter baumannii*, *Alcaligenes faecalis*, *Pasteurella* spp., *Providencia rettgeri*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

^a*Aerococcus viridans*, *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Lactococcus* spp., *Micrococcus* spp., *Streptococcus* spp.

^b*Citrobacter* spp., *Salmonella enteritidis*, *Serratia marcescens*, *Yersinia enterocolitica*.

Escherichia Coli est la bactérie majoritaire en ce qui concerne les affections urinaires [115]. Or, d'après le bilan Résapath 2019, ses niveaux de résistances sont stables par rapport aux années précédentes notamment en ce qui concerne l'amoxicilline (35 %) et l'association sulfamides-triméthoprimine (12%). Les niveaux de résistance vis-à-vis des fluoroquinolones sont mêmes les plus faibles relevés depuis 10 ans pouvant être associé à un changement de la CA-SFM dans les seuils critiques.

Une étude datant de 2015 met en évidence que les bactéries multirésistances restent fréquentes au sein des populations bactériennes liées aux infections urinaires et recommande l'identification bactérienne et l'utilisation de l'antibiogramme surtout lors de récives [116]. Cependant, chez le chien, une antibiothérapie probabiliste peut être justifiée dans un premier temps puis que les bactéries fréquemment responsables et leurs sensibilités sont prédictibles [117].

c) *Utilité de l'antibiogramme face à une affection de la peau ou des muqueuses*

Les dermatoses bactériennes sont fréquentes chez le chien. En ce qui concerne les pyodermites du chien, elles ont la particularité d'avoir une quasi-unicité étiologique. La plupart sont causées par *Staphylococcus pseudintermedius*. D'autres bactéries peuvent être responsables de pyodermites en moindre mesure : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* sp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia Coli* ou encore *Proteus* sp. [118], [119].

Lorsque l'on est face à une dermatose bactérienne, la présence de coques à l'examen cytologique est fortement indicatrice de *Staphylocoques pseudintermedius*. Dès lors, l'antibiogramme sera indiqué en cas de non-réponse au traitement de 1^{ère} intention, de caractère chronique ou récidivant. Au contraire la présence de bacilles peut évoquer la présence de *Pseudomonas aeruginosa*, ce qui va nécessiter la réalisation d'un antibiogramme.

(1) Bilan

L'utilité de la réalisation d'un antibiogramme en ce qui concerne les affections les plus courantes chez l'espèce féline sont résumées dans le schéma suivant :

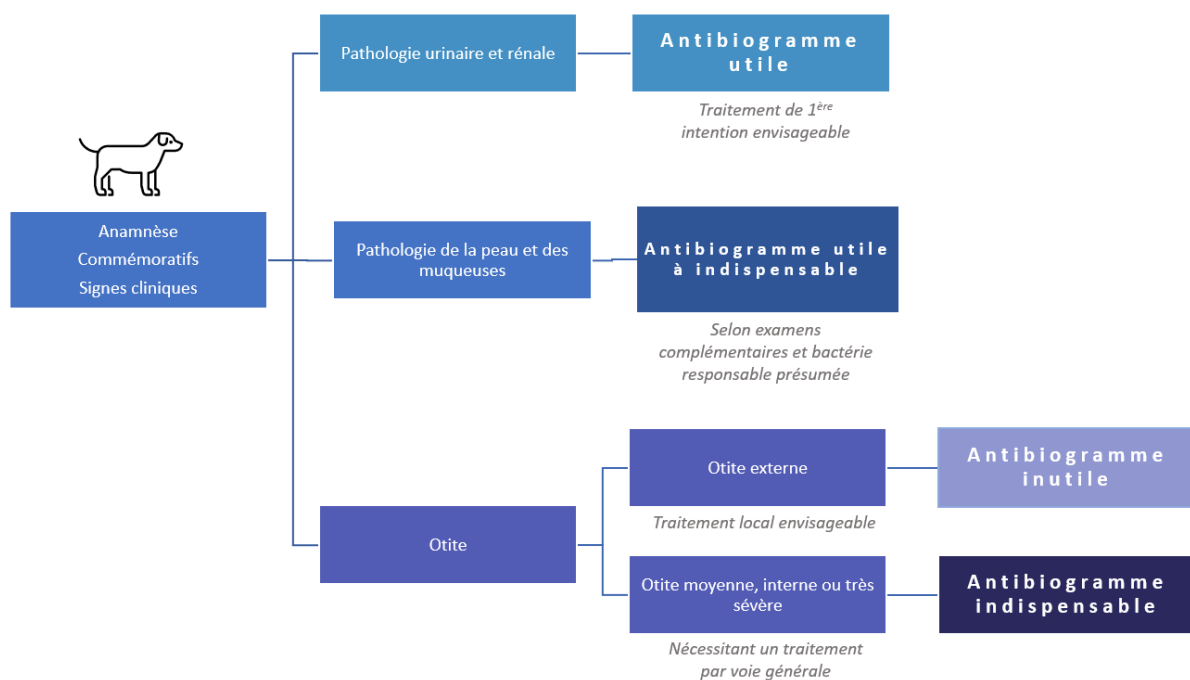


Figure 25: Schéma bilan de l'utilité de l'antibiogramme en première intention en ce qui concerne les affections bactériennes courantes chez le chien. Source : Maud WALLIANG

2. Chez le chat

a) *Utilité de l'antibiogramme face à une affection urinaire et rénale*

Les bactéries responsables d'infections urinaires et rénale chez le chat sont similaires à celles retrouvées chez le chien. *Escherichia coli* reste la plus fréquemment rencontrée. On retrouve ensuite des Staphylocoques à Gram positif puis d'autres bactéries comme *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pasteurella spp.* en bien moindre quantité [120].

L'approche d'une infection du tractus urinaire (ITU) chez le chat est différente de celle du chien. En effet, dans la plupart des cas aucune bactérie n'est en cause lors d'ITU chez le chat, particulièrement chez le jeune [121], [122] car les infections sont idiopathiques. Chez le chat, le diagnostic d'une infection bactérienne du tractus urinaire devrait toujours être confirmée

par une identification bactérienne. L'antibiogramme est alors à réaliser en fonction de la bactérie identifiée [117].

b) *Utilité de l'antibiogramme face à une affection respiratoire*

En ce qui concerne les affections respiratoires chez le chat, on retrouve le plus fréquemment les espèces bactériennes suivantes : en majorité *Pasteurella spp.* puis *E. Coli*, *Pseudomonas spp* ou des Staphylocoques [123]–[125].

Des profils de résistance ont été établis chez des chats présentes une infection des voies respiratoires basses en Angleterre [123]. Ceux-ci rapportent des bonne sensibilité des Pasteurelles aux antibiotiques en accord avec le bilan Résapath 2019 [22]. Concernant les *E. coli*, les proportions de résistance sont similaires à celles chez le chien et les mêmes remarques peuvent être appliquées [22]. Ainsi, la présence de bactéries fréquemment résistantes aux antibiotiques telles que *Pseudomonas spp.* ou des Staphylocoques rend l'utilisation de l'antibiogramme intéressante dans le cas où de telles souches sont identifiées.

Tableau XXII : Identification bactérienne des différents échantillons collectés chez des chats présentant une affection bactérienne de l'appareil respiratoire. Source : [123]

Bacterial species	Cats							
	Total	%	TW	%	BAL	%	Cyto+	%
<i>α</i> -haemolytic <i>Streptococcus</i>	6	2.4	4	2.1	2	3.7	2	4.5
<i>β</i> -haemolytic <i>Streptococcus</i>	12	4.8	10	5.2	2	3.7	2	4.5
<i>S. aureus</i>	2	0.8	2	1.0	0	0.0	1	2.3
<i>S. pseudinter- medius</i>	5	2.0	5	2.6	0	0.0	0	0.0
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	3	1.2	2	1.0	1	1.9	1	2.3
<i>Escherichia coli</i>	30	12.1	26	13.4	4	7.4	6	13.6
<i>Pasteurella spp</i>	92	37.1	70	36.1	22	40.7	14	31.8
<i>Pseudomonas species</i>	29	11.7	24	12.4	5	9.3	5	11.4
NF-GNB	45	18.1	36	18.6	9	16.7	9	20.5
<i>Enterobacteriaceae</i>	36	14.5	29	14.9	7	13.0	7	15.9

Frequency of the different bacterial species in tracheal wash (TW), bronchoalveolar lavage (BAL), Cyto+ (cytology-positive) samples. Overall frequencies (independent of the method used to collect the samples and the results from cytological examination) are also shown (Total).

c) Bilan

L'utilité de la réalisation d'un antibiogramme en ce qui concerne les affections les plus courantes chez l'espèce féline sont résumées dans le schéma suivant :

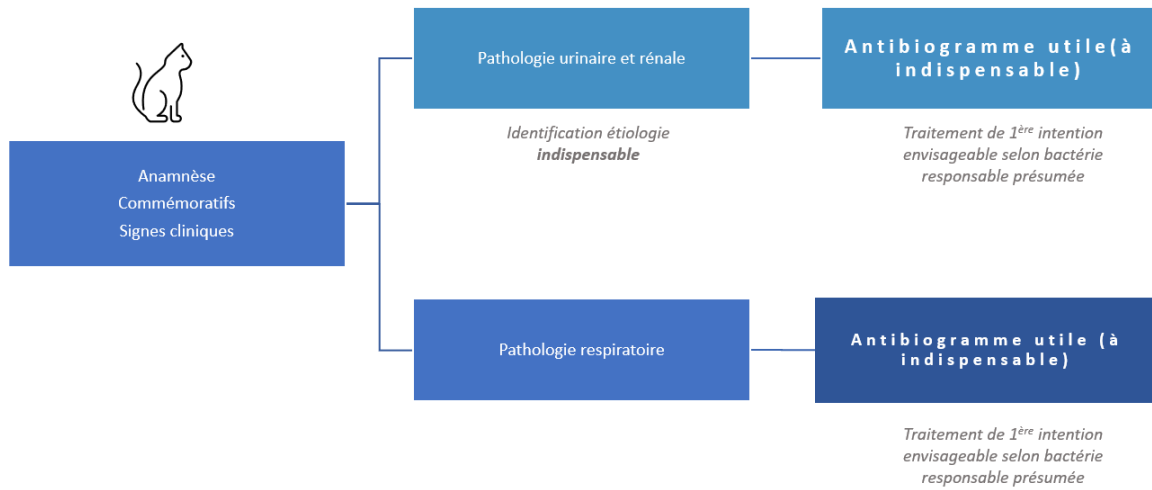


Figure 26: Schéma bilan de l'utilité de l'antibiogramme en ce qui concerne les affections bactériennes courantes chez le chat. Source : Maud WALLIANG

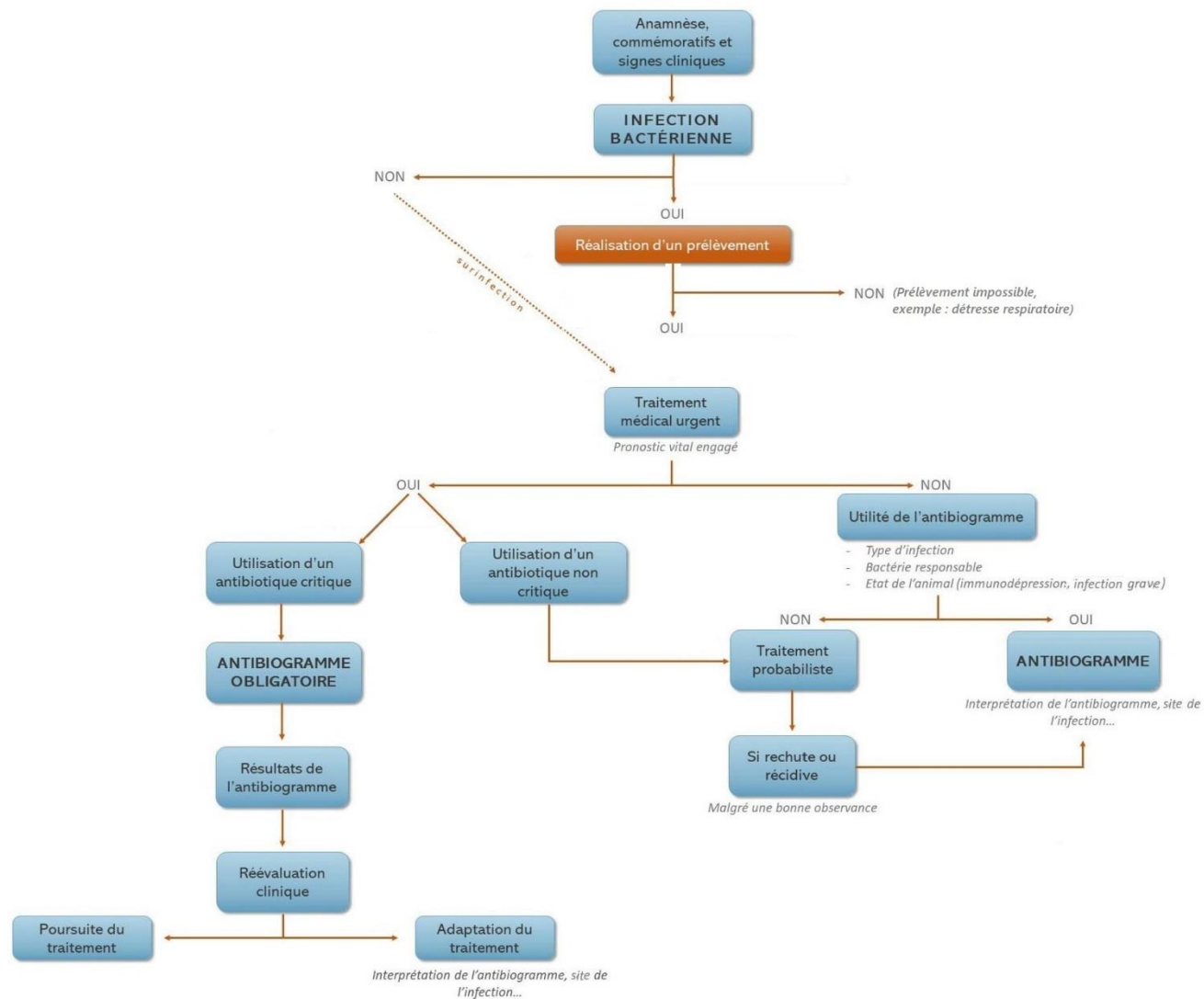


Figure 27 : Arbre décisionnel de réalisation d'un antibiogramme en médecine vétérinaire. Source : Maud WALLIANG.

IV. Cas cliniques

A. Cas n°1 : Otite bactérienne moyenne récidivante chez un chien Berger Hollandais de 6 ans

1. Anamnèse et commémoratifs

Jimminy est un chien Berger Hollandais mâle castré de 6 ans présentant des otites récidivantes de l'oreille gauche depuis 2 ans. En juin 2020, un scanner met en évidence une otite moyenne à gauche avec suspicion d'otite interne. Un lavage auriculaire est alors réalisé tous les 3 mois jusqu'en février 2021 permettant une amélioration clinique transitoire. Le 07 mai 2021, Jimminy présente une nouvelle récurrence d'otite associée à des troubles neurologiques (ataxie, tête penchée, nystagmus...). Un traitement antibiotique topique et systémique (molécule inconnue) est réalisé sans amélioration. Jimminy est alors présenté au CHUVAC de VetagroSup.

Dans ce cas, nous sommes face à un chien présentant une affection récidivante avec des signes potentiels de chronicité dont un traitement antibiotique a déjà été mis en place (en voie topique et systémique) sans résultat.

2. Examen clinique

A son examen clinique général, Jimminy présente un port de tête penché à gauche et une discrète ataxie symétrique des membres thoraciques et pelviens. La pression de la bulle tympanique gauche est douloureuse.

A l'examen otoscopique, le conduit auditif gauche est rempli d'un matériel purulent ne permettant pas de visualiser le tympan.

Une otite suppurée chronique interne et moyenne gauche est suspectée.

3. Examens complémentaires

Un examen complémentaire d'imagerie par résonance magnétique (IRM) est réalisé et met en évidence une otite moyenne et interne gauche, avec présence de liquide dans la bulle tympanique. L'examen histologique d'un prélèvement de la bulle tympanique est compatible avec un tissu inflammatoire à dominante suppurée et chronique (avec fibrose et nécrose des adipocytes présents).

4. Prise en charge thérapeutique

Au vu de la sévérité du cas de Jimminy, une bullotomie ventrale gauche, un curetage et un rinçage abondant de la bulle sont réalisés. Le rinçage n'ayant pas permis l'assainissement total, une antibiothérapie est initiée. En attendant les résultats de l'antibiogramme, une antibiothérapie à base de céfalexine (15mg/kg PO BID) ainsi qu'un traitement anti-inflammatoire et analgésique à base de prednisolone et tramadol sont prescrits.

Une souche de *Pseudomonas Aeruginosa* est isolée en pousse pure et abondante.

A ce stade, la réalisation d'un antibiogramme est **indispensable**. En effet, nous sommes face à une bactérie présentant fréquemment des résistances aux antibiotiques. De plus, l'infection bactérienne est chronique et les traitements antibiotiques déjà mis en place n'ont pas été concluants.

La plupart des antibiogrammes réalisés sur cette souche compte trois antibiotiques (gentamicine, amikacine, ciprofloxacine) qui représentent la majorité des molécules actives en médecine vétérinaire. En routine, les laboratoires ne testent que la gentamicine à laquelle 80% des *Pseudomonas* sont sensibles. Pour les fluoroquinolones, l'enrofloxacin est la plus testée mais a tendance à surestimer la résistance (33,3% de souches sensibles entre 2012 et 2016). La CA-SFM conseille alors l'utilisation de la ciprofloxacine pour la réalisation d'un antibiogramme. [22]

Au CHUVAC, les molécules testées en routine sont listées ci-dessous.

L'antibiogramme présenté ci-dessous met en évidence la présence d'une céphalosporinase de haute niveau qui ne permet pas l'utilisation de bêta-lactamines. La sensibilité aux quinolones est diminuée. Un traitement à base de marbofloxacine est alors initié.

Dossier 21-01289 Espèce Chien
 Prélèvement Ecouvillon bulbe tympanique JIMMINY
 Souche Pseudomonas aeruginosa

BETALACTAMINES	interprétation	lecture	diamètres critiques
Amoxicilline	Résistant	6	14-21
Amoxicilline + ac. clavulanique	Résistant	6	14-21
Ceftiofur (C3G)	Résistant	11	18-21
Céfoxitine (C2G)*	Non utilisable	6	15-22
Céfalexine (C1G)	Résistant	6	12-18
Cefquinome (C4G)	Résistant	24	19-22
Céfoxitine : cette molécule n'est pas disponible en médecine vétérinaire mais son utilisation dans les antibiogrammes permet d'affiner la détection des souches possédant des enzymes bactériennes de résistance.			
Présence d'une céphalosporinase de haut niveau : la souche est résistante à toutes les bêta-lactamines disponibles en médecine vétérinaire.			

AMINOSIDES	interprétation	lecture	diamètres critiques
Streptomycine	Résistant	11	13-15
Gentamicine	Sensible	22	15
Kanamycine	Résistant	14	15-17

PHENICOLES	interprétation	lecture	diamètres critiques
Florfenicol	Résistant	6	19

TETRACYCLINES	interprétation	lecture	diamètres critiques
Tétracycline	Résistant	9	17-19
Interprétation valable pour l'oxytétracycline et la chlortétracycline.			

POLYPEPTIDE	interprétation	lecture	diamètres critiques
Colistine	Sensible	21	15-18

SULFAMIDES & ASSOCIATION	interprétation	lecture	diamètres critiques
Triméthoprim-Sulfaméthoxazole	Résistant	6	10-16
Interprétation valable pour les autres associations triméthoprim-sulfamide.			

QUINOLONES	interprétation	lecture	diamètres critiques
Fluméquine	Résistant	10	21-25
Enrofloxacin	Sensible	22	19
Marbofloxacin	Sensible	26	19
Fluméquine : Interprétation valable pour l'acide oxolinique. Sensibilité diminuée aux fluoroquinolones. Il existe un risque élevé de sélection in vivo de mutants résistants aux fluoroquinolones.			

La souche présente des résistances naturelles aux aminopénicillines non associées à un inhibiteur de bêta-lactamase, céphalosporines de 1ère et 2ème générations, kanamycine, tétracycline, triméthoprim et quinolones.

Figure 28 : Résultats d'antibiogramme de Jimminy, Source : Laboratoire des Leptospires et Analyses Vétérinaires (LAV)

5. Importance de la réalisation de l'antibiogramme

Comme vu précédemment, les otites sont des affections dont l'antibiogramme est fortement recommandé notamment dans le cas d'otite moyenne comme Jimminy qui nécessite un traitement par voie générale. De plus, nous sommes face à une otite montrant des signes de chronicité et n'ayant pas répondu aux traitements de 1^{ère} intention mis en place par le vétérinaire traitant. L'antibiogramme est donc **indispensable**.

L'antibiogramme présenté en figure 28 met en évidence la présence d'une céphalosporinase de haute niveau qui ne permet pas l'utilisation de bêtalactamines. La sensibilité aux quinolones est diminuée. Le traitement d'une otite moyenne nécessite un traitement par voie générale. Un traitement à base de marbofloxacin est alors initié et permet la guérison de Jimminy.

B. Cas n°2 : Cystite bactérienne à *Aerococcus urinae* chez un chien Samoyède de 7 ans et demi

1. Anamnèse et commémoratifs

Fly est un chien Samoyède mâle entier de 7,5 ans référé au SIAMU pour abattement et suspicion de leptospirose.

Fly vit en maison avec accès à l'extérieur, avec 2 autres chiens et est en contact avec des chevaux. Il est nourri avec des croquettes Hill's. Il est correctement vacciné CHPPiL4R. Il est correctement traité contre les parasites internes et externes.

En mai 2017, Fly est hospitalisé au SIAMU pour une leptospirose où cinq dialyses sont réalisées. En juin 2017, une hypothyroïdie est diagnostiquée et prise en charge médicalement.

Le 11 juin 2018, Fly est abattu et présente une polydypsie. Le vétérinaire traitant met en évidence une discrète azotémie (urée = 0,67 g/L, créat = 18mg/L) et une prostate de taille augmentée. Un traitement associant de la doxycycline (Ronaxan ND) et de l'acétate d'osatéron (Ypozane) est initié. Craignant un nouvel épisode de leptospirose, les propriétaires présentent Fly au service d'urgence.

2. Examen clinique

Le toucher rectal semble douloureux et met en évidence une prostate de taille augmentée. Un souffle cardiaque de grade I/VI est objectivé. Le reste de l'examen clinique est dans les normes.

On suspecte alors une infection du tractus urinaire ou une prostatite.

3. Examens complémentaires

Une échographie abdominale est réalisée. Une cystite modérée est mise en évidence associée à la présence de lithiases vésicales. Une prostatopathie diffuse modérée est également présente. L'ensemble des anomalies échographiques visibles ce jour est

compatible avec une infection ascendante du tractus urinaire à l'origine d'une prostatite et d'une cystite modérées et d'une pyélonéphrite discrète.

Des examens sanguins (numération formule sanguine, biochimie et ionogramme) sont réalisés et sont sans anomalie.

Une analyse d'urine met en évidence une densité urinaire de 1,036. Le pH urinaire est de 8. La bandelette met en évidence une croix de leucocytes, trois croix de protéine et quatre croix de sang. Le culot urinaire révèle des hématies, des polynucléaires neutrophiles et des coques. Une bactériologie urinaire est demandée.

Une souche **d'*Aerococcus urinae*** est isolée en pousse pure et abondante.

Aerococcus urinae est une bactérie de type coque Gram positif. Les bactéries du genre *Aerococcus* sont des pathogènes opportunistes. Elles sont surtout connues pour être responsables d'infection du tractus urinaire.

La bactérie isolée en souche pure est compatible avec les signes cliniques de Fly. C'est une bactérie inhabituelle en médecine vétérinaire, il peut alors être intéressant de réaliser un antibiogramme bien que ce n'est pas indispensable.

Un antibiogramme est réalisé dont les résultats sont présentés sur la figure 29. La souche bactérienne présente une sensibilité intermédiaire à l'amoxicilline seule. Elle est résistante à l'érythromycine, aux sulfamides et triméthoprime ainsi qu'aux tétracyclines.

4. Prise en charge thérapeutique

Au vu des résultats de l'antibiogramme, une antibiothérapie à base d'amoxicilline et d'acide clavulanique (15mg/kg PO BID) pendant 15 jours est initiée. Un contrôle chez le vétérinaire traitant est conseillé avant la fin du traitement. Elle est associée à un traitement anti-androgène à base d'acétate d'osatérone (0,5mg/kg PO SID) pendant 7 jours.

5. Utilité de l'antibiogramme

Dans le cas de Fly, l'antibiogramme a mis en évidence plusieurs résistances à des traitements classiques des cystites tels que les sulfamides-triméthoprime ou l'amoxicilline. On peut considérer cet antibiogramme comme **utile** car il a permis de mettre en place un traitement efficace.



Dossier	5531-01 / FLY	Espèce	CHIEN		
Prélèvement	Urine				
Souche	Aerococcus urinae				
BETALACTAMINES				lecture	diamètres critiques
Oxacilline	Sensible			34	21
Amoxicilline	Intermédiaire			17	14-21
Amoxicilline + ac. clavulanique	Sensible			34	14-21
Céfalaxine (C1G)	Sensible			28	12-18
Ceftiofur (C3G)	Sensible			28	21
Cefquinome (C4G)	Sensible			29	19-22
AMINOSIDES					
Streptomycine HN*	Sensible			27	12-14
Kanamycine HN	Sensible			30	10-14
Gentamicine HN	Sensible			33	11-17
MACROLIDES					
Spiramycine	Sensible			24	14-18
Erythromycine	Résistant			6	17-22
LINCOSAMIDES					
Lincomycine	Sensible	Non utilisable chez les équidés.		21	17-21
TETRACYCLINES					
Tétracycline	Résistant	Interprétation valable pour l'oxytétracycline, la chlortétracycline et la doxycycline.		6	17-19
RIFAMYCINES					
Rifampicine	Sensible			33	24-29
QUINOLONES					
Enrofloxacin	Sensible	Interprétation valable pour toutes les fluoroquinolones		25	17-22
SULFAMIDES & ASSOCIATION					
Triméthoprim-Sulfaméthoxazole	Résistant	Interprétation valable pour les autres associations triméthoprim-sulfamide.		6	10-16

*HN : Haut niveau

Figure 29: Résultats d'antibiogramme de Fly, Source : Laboratoire Départemental 69 (LVD69)

C. Cas d'un pyomètre à col fermé chez une chatte Européenne de 9 ans

1. Anamnèse et commémoratifs

Dolce est une chatte européenne entière de 9 ans présentée en consultation d'urgence pour abattement, vomissement et détresse respiratoire. Dolce vit en appartement sans accès à l'extérieur. Elle mange une ration mixte et n'est pas médicalisée.

Elle présente de la malpropreté urinaire depuis quelques mois sans trouble urinaire associé. Le jour même, elle présente un vomissement d'aspect fécaloïde et un abattement marqué associé à une tachypnée avec respiration gueule ouverte. Ses propriétaires la présentent au service d'urgence.

2. Prise en charge d'urgence

A son arrivée, Dolce est abattue. Elle présente une tachypnée avec une respiration gueule ouverte. Elle est déshydratée à 8%. Elle présente des signes d'hypovolémie (muqueuses pâles, temps de recoloration capillaire égal à 2 secondes, pouls filant), un souffle cardiaque de grade IV/VI. Sa palpation abdominale est tendue et douloureuse avec un effet masse en région caudale.

Une oxygénothérapie en flow-by est initiée. Deux bolus de fluidothérapie (Ringer Lactate) à 10mL/kg pendant 15minutes sont réalisés. Des injections d'analgésie à base de méthadone (0,2 mg/kg IV), de citrate de maropitant (1mg/kg IV) et d'antibiothérapie à base d'ampicilline et sulbactam (30mg/kg IV) sont réalisées.

3. Examens complémentaires d'urgence

Une échographie A-FAST (Abdominal-Focused Assessment with Sonography in Trauma) met en évidence des images compatibles avec pyomètre. Aucun épanchement abdominal n'est présent. Une leucopénie sévère est mise en évidence.

Un pyomètre est diagnostiqué ainsi qu'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) associé. Une antibiothérapie intra-veineuse est initiée rapidement en attendant la prise en charge d'urgence pour limiter le risque d'évolution vers le sepsis.

4. Prise en charge d'urgence

Une ovario-hystérectomie est réalisée en urgence à l'admission. Un écouvillonnage sur contenu utérin est réalisé lors de la chirurgie. Une souche d'*Escherichia coli* est isolée.

Escherichia coli est la bactérie la plus fréquemment en cause lors de pyomètre [126]. L'ovario-hystérectomie est alors curative.

Les résultats de l'antibiogramme sont présentés ci-dessous :

Dossier **21-01669** Espèce **Chat**
 Prélèvement **Ecouvillon contenu utérus DOLCE**
 Souche **Escherichia coli**

BETALACTAMINES	interprétation	lecture	diamètres critiques
Amoxicilline	Sensible	21	14-21
Amoxicilline + ac. clavulanique	Sensible	23	14-21
Ceftiofur (C3G)	Sensible	32	18-21
Céfoxitine (C2G)*	Non utilisable	28	15-22
Céfalexine (C1G)	Sensible	23	12-18
Cefquinome (C4G)	Sensible	36	19-22
Céfoxitine : cette molécule n'est pas disponible en médecine vétérinaire mais son utilisation dans les antibiogrammes permet d'affiner la détection des souches possédant des enzymes bactériennes de résistance.			
AMINOSIDES	interprétation	lecture	diamètres critiques
Streptomycine	Sensible	17	13-15
Gentamicine	Sensible	24	16-18
Kanamycine	Sensible	22	15-17
PHENICOLES	interprétation	lecture	diamètres critiques
Florfenicol	Sensible	22	19
TETRACYCLINES	interprétation	lecture	diamètres critiques
Tétracycline	Sensible	25	17-19
Interprétation valable pour l'oxytétracycline et la chlortétracycline.			
POLYPEPTIDE	interprétation	lecture	diamètres critiques
Colistine	Sensible	21	15-18
SULFAMIDES & ASSOCIATION	interprétation	lecture	diamètres critiques
Triméthoprim-Sulfaméthoxazole	Sensible	32	10-16
Interprétation valable pour les autres associations triméthoprim-sulfamide.			
QUINOLONES	interprétation	lecture	diamètres critiques
Fluméquine	Sensible	32	21-25
Enrofloxacin	Sensible	32	19
Marbofloxacin	Sensible	34	19
Fluméquine : Interprétation valable pour l'acide oxolinique et à l'acide nalidixique (pour carnivores).			

Figure 30 : Résultats d'antibiogramme de Dolce, Source : Laboratoire des Leptospires et Analyses Vétérinaires (LAV)

Au vu de la sensibilité de la souche bactérienne, l'antibiothérapie est poursuivie au cours de l'hospitalisation. Plusieurs traitements lors de sa prise en charge médicale et sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau XXIII : Plan thérapeutique de Dolce au cours de son hospitalisation

Fluidothérapie	Ringer Lactate 2 mL/kg/h
Antibiothérapie	Ampicilline – Sulbactam 30 mg/kg IV TID
Gestion de la douleur	CRI de kétamine 10 µg/kg/min IV
	Puis méthadone 0,2 mg/kg IV selon le score de douleur
	Gabapentine 10 mg/kg PO BID
Reprise de l'appétit	Citrate de maropitant 1mg/kg IV SID
	Mirtazapine transcutanée SID à une reprise

L'amélioration des signes cliniques ainsi que des paramètres sanguins permet un retour au domicile. Un relais per os est initié à base d'amoxicilline et d'acide clavulanique (20mg/kg BID) pendant 15 jours.

5. Intérêt de l'antibiogramme

Dans le cas d'un pyomètre, la prise en charge classique est la réalisation d'une ovario-hystérectomie, qui permet l'élimination de la source de germes. Une antibiothérapie est mise en place si l'animal a des signes de réponse inflammatoire systémique (hyperthermie, augmentation des neutrophiles...) mais cela n'est pas systématique. En effet, si l'infection est localisée, la chirurgie réalisée sans contamination et que l'animal présente un bon état général, l'intérêt des antibiotiques peut être remis en doute.

En général, lorsqu'un antibiotique est utilisé, un large spectre d'action est privilégié et aucun antibiogramme n'est réalisé.

Dans notre cas, Dolce présente des signes généraux tels que l'abattement ou la tachypnée, une antibiothérapie à large spectre est donc mise en place. L'antibiogramme était dans ce cas **inutile voire superflu**.

Conclusion

Ce guide pratique a pour but de permettre aux vétérinaires d'envisager l'antibiogramme plus sereinement dans leur pratique courante. L'objectif étant d'acquérir les bases pour comprendre son fonctionnement afin de l'intégrer pleinement dans la mise en place du plan thérapeutique.

Dans un premier temps toutes les démarches, de la réalisation à l'interprétation, d'un antibiogramme par la méthode de référence des disques ont été détaillé. Nous espérons que l'exhaustivité de cette première partie pourra permettre la mise en place de cette méthode par les vétérinaires le désirant au sein même de leur clinique.

La présentation des profils de résistance des bactéries les plus courantes en médecine vétérinaire était incontournable afin de comprendre l'importance de la réalisation d'un antibiogramme. En effet, la compréhension et la connaissance de ces mécanismes permet la mise en place d'un plan thérapeutique plus raisonné. Ces mécanismes sont résumés, pour chaque bactérie présente dans ce guide, par un schéma que nous avons voulu rendre simple et agréable pour faciliter sa compréhension qui peut sembler compliquée au premier abord. D'un point de vue pratique, par la suite, la liste des affections bactériennes les plus fréquemment rencontrées en médecine vétérinaire canine a été établie. Pour chacune d'entre elle, les bactéries mises en causes ont été mises en évidence permettant la réalisation de schémas logiques d'arbres décisionnels. L'utilité de la réalisation d'un antibiogramme a été divisé en trois catégories simples (indispensable, utile ou superflu) pour une meilleure compréhension de la pertinence de l'antibiogramme. Enfin ces différentes catégories de conduites à tenir ont été illustré par différents cas cliniques.

L'antibiogramme est un outil devenant indispensable à la pratique vétérinaire moderne prenant en compte les enjeux actuels de l'antibiorésistance. En effet, des débats naissent aujourd'hui quant à la possible interdiction de certains antibiotiques en médecine vétérinaire, les réservant ainsi à la médecine humaine [127]. La lutte contre l'antibiorésistance est plus que jamais au cœur des concertations. Ainsi, l'antibiogramme a une place centrale dans la surveillance et la lutte contre l'antibiorésistance. Il permet en effet d'optimiser la prise en charge thérapeutique des infections bactériennes en limitant le développement de résistance.

Personnellement, la rédaction de cette thèse m'a permis de réaliser l'importance de la lutte contre l'antibiorésistance dans le contexte d'une médecine unique, « One Health ». L'antibiogramme est un outil efficace qui permet de mettre en place un plan thérapeutique adapté. Il est ainsi bénéfique au niveau de l'animal mais également au niveau des populations. Actuellement, son coût (environ une vingtaine d'euros supplémentaire au prix de l'identification bactériologique) reste un frein important à sa mise en place en médecine vétérinaire courante. Cependant, je pense que le vétérinaire a une place pédagogique

centrale dans le discours qu'il tient auprès de sa clientèle afin de réaliser le bénéfice global de l'antibiogramme dans la lutte contre l'antibiorésistance.

Bibliographie

- [1] J. Acar et B. Röstel, (2001), « Antimicrobial resistance: an overview », *Rev Sci Tech*, vol. 20, n° 3, p. 797-810, doi: 10.20506/rst.20.3.1309.
- [2] Jim O'Neill, (déc. 2014.), « Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations, The Review on Antimicrobial Resistance »
- [3] A. Cassini *et al.*, (janv. 2019), « Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 19, n° 1, p. 56-66, doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
- [4] M. Colomb-Cotinat, J. Lacoste, C. Brun-Buisson, V. Jarlier, B. Coignard, et S. Vaux, (2016) , « Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, 2012 », *Antimicrob Resist Infect Control*, vol. 5, p. 56, doi: 10.1186/s13756-016-0154-z.
- [5] V. Perreten *et al.*, (2010), « Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicentre study », *J Antimicrob Chemother*, vol. 65, n° 6, p. 1145-1154, doi: 10.1093/jac/dkq078.
- [6] V. M. Schmidt *et al.*, (2014), « Antimicrobial resistance and characterisation of staphylococci isolated from healthy Labrador retrievers in the United Kingdom », *BMC Vet Res*, vol. 10, p. 17, doi: 10.1186/1746-6148-10-17.
- [7] J. S. Weese et E. van Duijkeren (2010), « Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine », *Vet Microbiol*, vol. 140, n° 3-4, p. 418-429, doi: 10.1016/j.vetmic.2009.01.039.
- [8] E. Tacconelli, (2017), « Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery and development of new antibiotics », p. 7.
- [9] Journal officiel des Communautés européennes, « Conseil du 15 novembre 2001 relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens en médecine humaine », nov. 2001.
- [10] Comité scientifique de l'Agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire « Avis 2001/5 : Projets d'arrêtés royaux modifiant la réglementation relative à la guidance vétérinaire », 2001.
- [11] Comité interministériel pour la Santé, « Feuille de route interministérielle visant à maîtriser la résistance bactérienne aux antibiotiques », 17 novembre 2016.
- [12] Ministère des Solidarités et de la Santé, « La stratégie nationale de santé 2018-2022 », juill. 07, 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/strategie-nationale-de-sante/article/la-strategie-nationale-de-sante-2018-2022> (consulté le juill. 07, 2021).
- [13] Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation, « Plan EcoAntibio 2012-2017 : lutte contre l'antibiorésistance », mai 2019, <https://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-2012-2017-lutte-contre-lantibioresistance> (consulté le juill. 07, 2021).
- [14] Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation, « Plan Écoantibio : baisse de 37% de l'exposition des animaux aux antibiotiques », oct. 2017, <https://agriculture.gouv.fr/plan-ecoantibio-baisse-de-37-de-lexposition-des-animaux-aux-antibiotiques> (consulté le juill. 07, 2021).
- [15] Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation, « Le plan Écoantibio 2 (2017-2021) », juil. 2019, <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-2-2017-2021> (consulté le juill. 07, 2021).
- [16] Ministère des Solidarités et de la Santé, Direction générale de l'offre de soins (DGOS), « Qu'est-ce que le PROPIAS ? », juill. 07, 2021. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/programme-national-d-actions-de-prevention-des-infections-associees-aux-soins/article/qu-est-ce-que-le-propias> (consulté le juill. 07, 2021).

- [17] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) « Le réseau Salmonella ». <https://www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9seau-salmonella> (consulté le juill. 07, 2021).
- [18] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) « Le réseau Résapath ». <https://www.anses.fr/fr/content/le-r%C3%A9seau-r%C3%A9sapath> (consulté le juill. 07, 2021).
- [19] « Décret n° 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique », <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000032251629/> (consulté le juill. 07, 2021).
- [20] Conseil Général de l'Alimentation, de l'Agriculture et des Espaces Ruraux (CGAAER) « Rapport n°17057 : Étude d'impact des mesures législatives et réglementaires issues de la loi d'avenir pour l'alimentation, l'agriculture et la forêt, concernant la prescription vétérinaire des antibiotiques critiques », mars 2018.
- [21] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) « Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la saisine n 2016-SA-0184 concernant les normes et méthodes validées pour la détermination de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques en médecine vétérinaire », oct. 03, 2017.
- [22] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) « Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales (Résapath), Bilan 2019 », nov. 2020.
- [23] E. Matuschek, D. F. J. Brown, et G. Kahlmeter, « Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories », *Clin Microbiol Infect*, vol. 20, n° 4, p. O255-266, avr. 2014, doi: 10.1111/1469-0691.12373.
- [24] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), Société Française de Microbiologie (SFM), « Recommandations 2021 », avr. 2021.
- [25] Gunnar Kahlmeter, EUCAST, the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Vidéo numéro 1, « *Preparation of inoculation for disk diffusion AST* ». Consulté le: août 16, 2021. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=M6KpdQjsgdI&list=PLQU_kWRWBld4fDhv1T1KOR5bKUU TJ2v6W
- [26] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), Société Française de Microbiologie (SFM), « Recommandations 2020 », avr. 2020.
- [27] Gunnar Kahlmeter, EUCAST, the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Vidéo numéro 2, « *Reading of zones* ». Consulté le: août 16, 2021, Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=TXwPEHxjBSI&list=PLQU_kWRWBld4fDhv1T1KOR5bKUU TJ2v6W&index=5
- [28] « Arrêté du 18 mars 2016 fixant la liste des substances antibiotiques d'importance critique prévue à l'article L. 5144-1-1 du code de la santé publique et fixant la liste des méthodes de réalisation du test de détermination de la sensibilité des souches bactériennes prévue à l'article R. 5141-117-2 ». https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032291325?init=true&page=1&query=antibiotique+critique&searchField=ALL&tab_selection=all (consulté le août 16, 2021).
- [29] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), « Attestation de conformité des dispositifs commerciaux destinés à déterminer la sensibilité aux antibiotiques des souches bactériennes d'origine animale », oct. 2019.
- [30] P. R. Murray, K. S. Rosenthal, M. A. Pfaller, 2021, « *Medial Microbiology ninth edition* »,

- [31] J. R. Fitzgerald, (2009) « The *Staphylococcus intermedius* group of bacterial pathogens: species re-classification, pathogenesis and the emergence of methicillin resistance », *Veterinary Dermatology*, vol. 20, n° 5-6, p. 490-495, doi: 10.1111/j.1365-3164.2009.00828.x.
- [32] J. C. Quincampoix et J. L. Mainardi, (2001) « Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif », p. 9.
- [33] J.-L. Mainardi, F. W. Goldstein, L. Gutmann, (1996), « Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques »,
- [34] M.-P. Mingeot-Leclercq, Y. Glupczynski, P. M. Tulkens, (1999), « Aminoglycosides: Activity and Resistance » *Antimicrobial agents and chemotherapy*, p. 727–737.
- [35] F. Ghanbari *et al.*, (2016), « Distribution of *erm* genes among *Staphylococcus aureus* isolates with inducible resistance to clindamycin in Isfahan, Iran », *Adv Biomed Res*, vol. 5, p. 62, doi: 10.4103/2277-9175.179184.
- [36] N. Seifi, N. Kahani, E. Askari, S. Mahdipour, et N. M. Naderi, (2012), « Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates recovered from Mashhad, Iran », *Iran J Microbiol*, vol. 4, n° 2, p. 82-86,
- [37] M. C. Roberts, J. Sutcliffe, P. Courvalin, L. B. Jensen, J. Rood, et H. Seppala, (1999), « Nomenclature for Macrolide and Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B Resistance Determinants », Dec 1999 *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 43, n° 12, p. 2823-2830,
- [38] M.-P. Mingeot-Leclercq, Y. Glupczynski, P. M. Tulkens, « Aminoglycosides: Activity and Resistance » *Antimicrobial agents and chemotherapy*, avril 1999, p. 727–737.
- [39] T. H. et al, (2003), « Detection of mutations in quinolone resistance-determining regions in levofloxacin- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: effects of the mutations on fluoroquinolone MICs », *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, p. 139 –145.
- [40] Lloyd DH, Lamport AI, Noble WC, Howell S, (1999), « Fluoroquinolone resistance in *Staphylococcus intermedius* », <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000082119200010> (consulté le juill. 19, 2021)
- [41] B. Cookson, « Five decades of MRSA: controversy and uncertainty continues », *The Lancet*, vol. 378, n° 9799, p. 1291-1292, oct. 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61566-3.
- [42] O. Dumitrescu, O. Dauwalder, S. Boisset, M.-É. Reverdy, A. Tristan, et F. Vandenesch, (2010), « Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus* - Les points-clés en 2010 », *Med Sci (Paris)*, vol. 26, n° 11, Art. n° 11, doi: 10.1051/medsci/20102611943.
- [43] W. Js, « Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging pathogen in small animals », *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 41, n° 3, juin 2005, doi: 10.5326/0410150.
- [44] F. A. Manian, (2003), « Asymptomatic nasal carriage of mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a pet dog associated with MRSA infection in household contacts », *Clin Infect Dis*, vol. 36, n° 2, p. e26-28, doi: 10.1086/344772.
- [45] O. Dauwalder, G. Lina, G. Durand, M. Bes, H. Meugnier, V. Jarlier, B. Coignard, F. Vandenesch, J. Etienne, and F. Laurent (2009), « Epidemiology of Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clones Collected in France in 2006 and 2007 », Dec. 2020, <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JCM.01050-08> (consulté le juill. 19, 2021).
- [46] Autorité européenne de sécurité des aliments, O. Andreoletti, H. Budka, S. Buncic *and al.* « Assessment of the Public Health significance of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in animals and foods », <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/993> (consulté le mai 04, 2021).
- [47] A. Sing, C. Tuschak, et S. Hörmansdorfer,(2008), « Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a family and its pet cat », *N Engl J Med*, vol. 358, n° 11, p. 1200-1201, doi: 10.1056/NEJMc0706805.
- [48] M. V. Boost, M. M. O'Donoghue, et A. James, (2008), « Prevalence of *Staphylococcus aureus* carriage among dogs and their owners », *Epidemiol Infect*, vol. 136, n° 7, p. 953-964, doi: 10.1017/S0950268807009326.

- [49] M. V. Boost, M. M. O'Donoghue, et K. H. G. Siu, (2007), « Characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from dogs and their owners », *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 13, n° 7, p. 731-733, doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01737.x.
- [50] Day, M J, (2010), « One Health: the small animal dimension », *The Veterinary Record*; London Vol. 167, N° 22, 847. DOI:10.1136/vr.c6492
- [51] P. A. M. Overgaauw, C. M. Vinke, M. A. E. van Hagen, et L. J. A. Lipman, 2020, « A One Health Perspective on the Human–Companion Animal Relationship with Emphasis on Zoonotic Aspects », *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 17, n° 11, Art. n° 11, doi: 10.3390/ijerph17113789.
- [52] B. Duim *et al.*, (2016), « Changes in the Population of Methicillin-Resistant *Staphylococcus pseudintermedius* and Dissemination of Antimicrobial-Resistant Phenotypes in the Netherlands », *J Clin Microbiol*, vol. 54, n° 2, p. 283-288, doi: 10.1128/JCM.01288-15.
- [53] M. Miragaia, (2018), « Factors Contributing to the Evolution of *mecA*-Mediated β -lactam Resistance in *Staphylococci*: Update and New Insights From Whole Genome Sequencing (WGS) », *Front Microbiol*, vol. 9, p. 2723, doi: 10.3389/fmicb.2018.02723.
- [54] N. C. Paul, S. C. Bärghman, A. Moodley, S. S. Nielsen, et L. Guardabassi, (2012) « *Staphylococcus pseudintermedius* colonization patterns and strain diversity in healthy dogs: a cross-sectional and longitudinal study », *Vet Microbiol*, vol. 160, n° 3-4, p. 420-427, doi: 10.1016/j.vetmic.2012.06.012.
- [55] J. E. Rubin et M. Chirino-Trejo, (2011), « Prevalence, sites of colonization, and antimicrobial resistance among *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from healthy dogs in Saskatoon, Canada », *J Vet Diagn Invest*, vol. 23, n° 2, p. 351-354, doi: 10.1177/104063871102300227.
- [56] E. E. Kjellman, J. S. Sletteå, H. Small, et M. Sunde, (2015), « Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) from healthy dogs in Norway – occurrence, genotypes and comparison to clinical MRSP », *Microbiologyopen*, vol. 4, n° 6, p. 857-866, doi: 10.1002/mbo3.258.
- [57] P. Gagetti *et al.*, (2019), « Identification and molecular epidemiology of methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* strains isolated from canine clinical samples in Argentina », *BMC Veterinary Research*, vol. 15, n° 1, p. 264, doi: 10.1186/s12917-019-1990-x.
- [58] David A. Bemis, Rebekah D. Jones, Linda A. Frank, Stephen A. Kania, (2009), « Evaluation of Susceptibility Test Breakpoints Used to Predict *mecA*-Mediated Resistance in *Staphylococcus Pseudintermedius* Isolated from Dogs »
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/104063870902100108> (consulté le mai 07, 2021).
- [59] D. A. Bemis, R. D. Jones, R. Videla, et S. A. Kania, (2012), « Evaluation of cefoxitin disk diffusion breakpoint for detection of methicillin resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from dogs », *J VET Diagn Invest*, vol. 24, n° 5, p. 964-967, doi: 10.1177/1040638712452112.
- [60] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), Société Française de Microbiologie (SFM), « Recommandations 2021 », avr. 2021.
- [61] *Institut Pasteur*, « Streptocoques A et B », oct. 06, 2015. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/streptocoques-b> (consulté le juill. 24, 2021).
- [62] J. Liñares *et al.*, (2012) « Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumococci to twenty-four β -lactam antibiotics », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 30, n° 3, p. 279-288, sept. 1992, doi: 10.1093/jac/30.3.279.
- [63] J. Liñares, C. Ardanuy, R. Pallares, et A. Fenoll, (2010), « Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period », *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 16, n° 5, p. 402-410, doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03182.x.
- [64] J. E. Cornick et S. D. Bentley, (2012), « *Streptococcus pneumoniae*: the evolution of antimicrobial resistance to beta-lactams, fluoroquinolones and macrolides », *Microbes Infect*, vol. 14, n° 7-8, p. 573-583, doi: 10.1016/j.micinf.2012.01.012.
- [65] L. M. Weigel, G. J. Anderson, R. R. Facklam, et F. C. Tenover, (2001), « Genetic Analyses of Mutations Contributing to Fluoroquinolone Resistance in Clinical Isolates of *Streptococcus*

- pneumoniae », *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 45, n° 12, p. 3517-3523, déc. 2001, doi: 10.1128/AAC.45.12.3517-3523.2001.
- [66] E. Bingen, (2005) « Résistance du streptocoque du groupe A aux macrolides », *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, vol. 18, n° 7, p. 349-353, doi: 10.1016/j.jpp.2005.09.010.
- [67] D. Felmingham, R. Cantón, S. G.Jenkins (2007), « Regional trends in β -lactam, macrolide, fluoroquinolone and telithromycin resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates 2001–2004 ». *Journal of Infection*, 55(2), p.111-118 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2007.04.006>
- [68] M. Hraoui, I. B.-B. Boubaker, A. Doloy, S. B. Redjeb, et A. Bouvet, (2011) « Molecular Mechanisms of Tetracycline and Macrolide Resistance and emm Characterization of *Streptococcus pyogenes* Isolates in Tunisia », *Microbial Drug Resistance*, vol. 17, n° 3, p. 377-382, doi: 10.1089/mdr.2010.0160.
- [69] P. C. Appelbaum, (2002), « Resistance among *Streptococcus pneumoniae* : Implications for Drug Selection ». *CID* , p. 1613-1619
- [70] P. Bidet, S. Bonacorsi, Société Française de Microbiologie " Escherichia coli / Shigelle" . [sfm-microbiologie.org](https://www.sfm-microbiologie.org). https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_EscherichiaColiShighella.pdf
- [71] Faculté Vetsuisse, Association Suisse pour la Médecine des petits Animaux (ASMPA), Société des Vétérinaires Suisses (SVS), & Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV). (2019), « Utilisation prudente des antibiotiques Chiens et chats - Guide thérapeutique pour les vétérinaires (1re édition) »
- [72] France agricole, (2012), « Guide pratique des maladies des bovins »
- [73] Manuels MSD pour le grand public, (2019), « Infections à *Escherichia coli* », <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-bact%C3%A9riennes-bact%C3%A9ries-gram-n%C3%A9gatives/infections-%C3%A0-escherichia-coli> (consulté le août 16, 2021).
- [74] J.-M. Pagés et E. Garnotel, (2003), « Perméabilité membranaire et résistance aux antibiotiques chez les bactéries à gram négatif », *Revue Française des Laboratoires*, 352, p. 57-63, doi: 10.1016/S0338-9898(03)80502-4.
- [75] Sushovan Dam, (2020), « Post-transcriptional regulation of porin expression in *Escherichia coli* and its impact on antibiotic resistance »,
- [76] A. Giedraitienė, A. Vitkauskienė, R. Naginienė, A. Pavilonis (2011), « Antibiotic Resistance Mechanisms of Clinically Important Bacteria », *Medicini*, p-19, <https://doi.org/10.3390/medicina47030019>
- [77] S. Kumar Sarkar, M. Dutta, C. Chowdhury, A. Kumar, A. S. Ghosh, (2011) « PBP5, PBP6 and DacD play different roles in intrinsic β -lactam resistance of *Escherichia coli* », doi: 10.1099/mic.0.046227-0
- [78] S. K. Sarkar, C. Chowdhury, et A. S. Ghosh, (2010), « Deletion of penicillin-binding protein 5 (PBP5) sensitises *Escherichia coli* cells to beta-lactam agents », *Int J Antimicrob Agents*, vol. 35, n° 3, p. 244-249, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.11.004.
- [79] D. E. Nelson et K. D. Young, (2001), « Contributions of PBP 5 and DD-carboxypeptidase penicillin binding proteins to maintenance of cell shape in *Escherichia coli* », *J Bacteriol*, vol. 183, n° 10, p. 3055-3064, doi: 10.1128/JB.183.10.3055-3064.2001.
- [80] Site du Collège national de Pharmacologie Médicale, « Bêta-lactamines (pénicillines - céphalosporines) », mai 201 <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines#:~:text=M%C3%A9canismes%20d%E2%80%99action%20des%20diff%C3%A9rents,essentiel%20de%20la%20paroi%20bact%C3%A9rienne>. (consulté le août 16, 2021).
- [81] B. G. Hall et M. Barlow, (2004), « Revised Ambler classification of β -lactamases », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 55, n° 6, p. 1050-1051, juin 2005, doi: 10.1093/jac/dki130.
- [82] V. Cattoir, « . Pompes d'efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries », *Pathologie Biologie - Vol. 52 - N° 10 - p. 607-616*, Doi : 10.1016/j.patbio.2004.09.001

- [83] D. Wüthrich, M. Brillhante, A. Hausherr, J. Becker, M. Meylan, V. Perreten (2019), « A Novel Trimethoprim Resistance Gene, *dfrA36*, Characterized from *Escherichia coli* from Calves », mai, DOI: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00255-19>.
- [84] Site du Collège national de Pharmacologie Médicale, « Sulfamides antibactériens », mai 2017. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/sulfamides-antibacteriens> (consulté le août 16, 2021).
- [85] A. Mérens, H. Delacour, P. Plésiat, J.-D. Cavallo, et K. Jeannot, (2011) « *Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux antibiotiques », *Revue Francophone des Laboratoires*, vol. 2011, n° 435, p. 49-62, sept. 2011, doi: 10.1016/S1773-035X(11)71102-9.
- [86] M. Webber L.J.V. Piddock, (2001), « Quinolone resistance in *Escherichia coli* | Veterinary Research, a journal on Animal Infection », *Vet. Res.* 32, p. 275-284, DOI: 10.1051/vetres:2001124
- [87] M. Salgado-Caxito, J.A.Benavides, A.D. Adell, A.C. Paes, A.I. Moreno-Switt, (2021), « Global prevalence and molecular characterization of extended-spectrum β -lactamase producing-*Escherichia coli* in dogs and cats – A scoping review and meta-analysis ». *One Health*, Volume 12, 100236, <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2021.100236>
- [88] M. Haenni *et al.*, (2014), « Comparative prevalence and characterization of ESBL-producing Enterobacteriaceae in dominant versus subdominant enteric flora in veal calves at slaughterhouse, France », *Veterinary Microbiology*, vol. 171, n° 3, p. 321-327, doi: 10.1016/j.vetmic.2014.02.023.
- [89] G. Pannaux, (2012), « Résistance aux céphalosporines dans la flore commensale digestive des ruminants », Thèse de doctorat vétérinaire.
- [90] Y. M. Bezabih *et al.*, (2021), « The global prevalence and trend of human intestinal carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* in the community », *J Antimicrob Chemother*, vol. 76, n° 1, p. 22-29, doi: 10.1093/jac/dkaa399.
- [91] G. van den Bunt *et al.*, (2019), « Prevalence, risk factors and genetic characterisation of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E and CPE): a community-based cross-sectional study, the Netherlands, 2014 to 2016 », *Eurosurveillance*, vol. 24, n° 41, p. 1800594, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.41.1800594.
- [92] S. Larramendy, A. Gaultier, J-P. Fournier, J. Caillon, L. Moret, F. Beaudeau, (2021), « Local characteristics associated with higher prevalence of ESBL-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: an observational, cross-sectional study », *J Antimicrob Chemother*, 11;76(3), p. 789-79, doi: 10.1093/jac/dkaa514.
- [93] A. Birgy, F. Madhi *et al.* (2020), « Diversity and trends in population structure of ESBL-producing Enterobacteriaceae in febrile urinary tract infections in children in France from 2014 to 2017», *J Antimicrob Chemother*, 75(1), p. 96-105. doi: 10.1093/jac/dkz423.
- [94] O. Meunier, J. Exinger, F. Kara, Repias : Réseau de Prévention des Infections Associées aux Soins « SARM, ABRI, E.BLSE ... ERG et EPC. Des BMR à l'émergence des BHRe - » oct. 2016. <https://www.preventioninfection.fr/document/sarm-abri-e-blse-erg-et-epc-des-bmr-a-lemergence-des-bhre/> (consulté le août 16, 2021).
- [95] M.C. El bouamri, L. Arsalane, Y. Kamouni, H. Yahyaoui, N. Bennouar, M. Berraha, S. Zouhair (2014), « Profil actuel de résistance aux antibiotiques des souches d' *Escherichia coli* uropathogènes et conséquences thérapeutiques », *Prog Urol*, 16, 24, p. 1058-1062
- [96] M. Haenni, E. Saras, V. Métayer, C. Médaille, et J.-Y. Madec, (2014), « High Prevalence of blaCTX-M-1/Inc11/ST3 and blaCMY-2/Inc11/ST2 Plasmids in Healthy Urban Dogs in France », *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 58, n° 9, p. 5358-5362, doi: 10.1128/AAC.02545-14.
- [97] L. Pepin-Puget, F. El Garch, X. Bertrand, B. Valot, et D. Hocquet, (2020), « Genome analysis of enterobacteriaceae with non-wild type susceptibility to third-generation cephalosporins recovered from diseased dogs and cats in Europe », *Veterinary Microbiology*, vol. 242, p. 108601, doi: 10.1016/j.vetmic.2020.108601.
- [98] G. A. Jacoby, (2009), « AmpC beta-lactamases », *Clin Microbiol Rev*, vol. 22, n° 1, p. 161-182, Table of Contents, doi: 10.1128/CMR.00036-08.

- [99] U. Naseer, B. Haldorsen, G. S. Simonsen, et A. Sundsfjord, (2010), « Sporadic occurrence of CMY-2-producing multidrug-resistant *Escherichia coli* of ST-complexes 38 and 448, and ST131 in Norway », *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 16, n° 2, p. 171-178, doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02861.x.
- [100] S. Corvec *et al.*, (2010), « Epidemiology of *Escherichia coli* clinical isolates producing AmpC plasmidic β -lactamase during a 5-year period in a French teaching Hospital », *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, vol. 67, n° 3, p. 277-281, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.02.007.
- [101] S. Thibaut, A. Marquet, J.-F. Huon, G. Grandjean, J. Caillon, et F. Ballereau, (2014), « P-13: Surveillance des souches d'*Escherichia coli* productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées en milieu communautaire de 2008 à 2013 (MedQual) », *Médecine et Maladies Infectieuses*, vol. 44, n° 6, Supplement, p. 85, doi: 10.1016/S0399-077X(14)70302-6.
- [102] K. Jeannot, Société Française de Microbiologie, « *Pseudomonas aeruginosa* » [sfm-microbiologie.org. https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_Pseudomonas.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_Pseudomonas.pdf)
- [103] F. Barbier et M. Wolff, (2010) « Multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa* - Vers l'impasse thérapeutique ? » *Med Sci (Paris)*, Volume 26, 11, p. 960-968, <https://doi.org/10.1051/medsci/20102611960>
- [104] E. Carbonnelle, Société Française de Microbiologie, « *Pasteurella* spp. » [sfm-microbiologie. https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_Pasteurella.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_Pasteurella.pdf).
- [105] O. Lemenand, P.-Y. Donnio, J.-L. Avril « Pasteurelloses ». *Maladies infectieuses*, [8-035-C-10] - Doi : 10.1016/S1166-8598(06)41753-1
- [106] G Chevalier, H Duclohier, D Thomas, E Shechter, H Wróblewski, (2015) « Purification and characterization of protein H, the major porin of *Pasteurella multocida* ». DOI: <https://doi.org/10.1128/jb.175.1.266-276.1993>
- [107] M. Vasfi Marandi et K. R. Mittal, (1997), « Role of outer membrane protein H (OmpH)- and OmpA-specific monoclonal antibodies from hybridoma tumors in protection of mice against *Pasteurella multocida* », *Infect Immun*, vol. 65, n° 11, p. 4502-4508, doi: 10.1128/iai.65.11.4502-4508.1997.
- [108] B. Joly, J. L. Martel, R. Michel, A. Reynaud, et R. Cluzel, (1986), « Sensibilité aux antibiotiques et production de bêta-lactamase chez les souches de *Pasteurella* d'origine bovine isolées en France », *Médecine et Maladies Infectieuses*, vol. 16, p. 52-56, doi: 10.1016/S0399-077X(86)80025-7.
- [109] C. Bourély *et al.*, (2019), « Antimicrobial resistance of *Pasteurella multocida* isolated from diseased food-producing animals and pets », *Veterinary Microbiology*, vol. 235, p. 280-284, doi: 10.1016/j.vetmic.2019.07.017.
- [110] C. Kehrenberg, G. Schulze-Tanzil, J.-L. Martel, E. Chaslus-Dancla, et S. Schwarz, (2001), « Antimicrobial resistance in *Pasteurella* and *Mannheimia*: epidemiology and genetic basis », *Vet. Res.*, vol. 32, n° 3-4, p. 323-339, doi: 10.1051/vetres:2001128.
- [111] B. Ujvári, L. Makrai, et T. Magyar, (2018), « Characterisation of a multiresistant *Pasteurella multocida* strain isolated from cattle », *Acta Vet Hung*, vol. 66, n° 1, p. 12-19, doi: 10.1556/004.2018.002.
- [112] C. Massol, (2018), « Etude de la sensibilité de *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella multocida* prélevées en atelier d'élevage d'agneaux par détermination de la CMI. », other. Consulté le: août 16, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://oatao.univ-toulouse.fr/25392/>
- [113] C. Bourély *et al.*, (2019), « Antimicrobial resistance patterns of bacteria isolated from dogs with otitis », *Epidemiology & Infection*, vol. 147, ed 2019, doi: 10.1017/S0950268818003278.
- [114] C. Wong, S. E. Epstein, et J. L. Westropp, (2015), « Antimicrobial Susceptibility Patterns in Urinary Tract Infections in Dogs (2010-2013) », *J. Vet. Intern. Med.*, vol. 29, n° 4, p. 1045-1052, doi: 10.1111/jvim.13571.

- [115] C. Çet, (2003) « Bacteriological Examination of Urine Samples from Dogs with Symptoms of Urinary Tract Infection », *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences* 27(5):1225-1229
- [116] S. J. Olin et J. W. Bartges, (2015), « Urinary Tract Infections: Treatment/Comparative Therapeutics », *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, vol. 45, n° 4, p. 721-746, doi: 10.1016/j.cvsm.2015.02.005.
- [117] J. S. Weese *et al.*, (2019), « International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats », *Vet. J.*, vol. 247, p. 8-25, doi: 10.1016/j.tvjl.2019.02.008.
- [118] A. Loeffler, D. Lloyd, (2018), « What has changed in canine pyoderma? A narrative review », *Veterinary Journal*, <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.04.002>
- [119] D. A. G.-B. et al, (2020), « Prevalence of Antimicrobial Resistance in Bacterial Isolates from Dogs and Cats in a Veterinary Diagnostic Laboratory in Colombia from 2016–2019 », *Vet. Sci.*2020,7, 173; doi:10.3390/vetsci7040173,
- [120] A. Litster, S. M. Moss, M. Honnery, B. Rees, et D. J. Trott, (2007), « Prevalence of bacterial species in cats with clinical signs of lower urinary tract disease: Recognition of *Staphylococcus felis* as a possible feline urinary tract pathogen », *Vet. Microbiol.*, vol. 121, n° 1-2, p. 182-188, doi: 10.1016/j.vetmic.2006.11.025.
- [121] C. Lekcharoensuk, C. A. Osborne, et J. P. Lulich, (2001), « Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats », *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 218, n° 9, p. 1429-1435, doi: 10.2460/javma.2001.218.1429.
- [122] B. K. Sævik, C. Trangerud, N. Ottesen, H. Sørsum, et A. V. Eggertsdóttir,(2011), « Causes of lower urinary tract disease in Norwegian cats », *Journal of Feline Medicine & Surgery*, vol. 13, n° 6, p. 410-417, doi: 10.1016/j.jfms.2010.12.012.
- [123] D. E. Mavrides, A. L. Morgan, J. G. Na, P. A. Graham, et T. D. McHugh, (2021) « Antimicrobial resistance profiles of bacteria associated with lower respiratory tract infections in cats and dogs in England », *Vet. rec.*, doi: 10.1002/vetr.779.
- [124] S. E Epstein, M. S Mellema, K. Hopper (2010), « Airway microbial culture and susceptibility patterns in dogs and cats with respiratory disease of varying severity » *J Vet Emerg Crit Care* (San Antonio); 20(6): p. 587-94. doi: 10.1111/j.1476-4431.2010.00587
- [125] S. F. Foster et P. Martin, (2011), « Lower respiratory tract infections in cats: reaching beyond empirical therapy », *J Feline Med Surg*, vol. 13, n° 5, p. 313-332, doi: 10.1016/j.jfms.2011.03.009.
- [126] R. Hagman, (2018), « Pyometra in Small Animals », *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, vol. 48, n° 4, p. 639-661, doi: 10.1016/j.cvsm.2018.03.001.
- [127] *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 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)*, vol. 004. 2019. Consulté le: août 25, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj/eng>

Annexes

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des autres techniques possible pour la réalisation d'un antibiogramme.

Type de milieu		Objectif	Principe	Matériel	Préparation de la suspension	Préparation du milieu de culture	Interprétation
Liquide	Macro-méthode	Détermination de la CMI ₉₀	1 mL de chaque dilution de l'antibiotique souhaité ainsi qu'un volume donné d'inoculum sont placés dans un tube stérile puis placés 24h dans un incubateur à la température optimale de prolifération de la souche bactérienne	- Tubes stériles - Pipette - Incubateur	Culture bactérienne sur 24h	Suspension d'antibiotique dilué de 2 en 2 par un bouillon de Mueller-Hinton	La CMI est déterminée par la fourchette de concentration bornée par les concentrations en antibiotique du dernier tube sans colonies bactériennes présentes, et du 1 ^{er} tube dans lequel un développement bactérien est observable
	Micro-méthode		Un volume d'inoculum ainsi que des concentrations croissantes d'un antibiotique donné sont placés dans des cupules d'une microplaque à fond en U, plaque qui est ensuite placée à l'incubateur pendant 24h à la température optimale de prolifération de la souche bactérienne	- Microplaque à fond en U - Pipette automatique - Incubateur			La CMI est déterminée par la fourchette de concentration bornée par les concentrations en antibiotique de la dernière cupule sans colonies bactériennes présentes, et de la 1 ^{ère} cupule dans laquelle un développement bactérien est observable
Solide	Bandelette (Etest®)		Des bandelettes Etest®, imprégnées d'une quantité croissante d'un antibiotique sur leur longueur, sont placées sur une gélose ensemencée par une souche bactérienne, créant ainsi une zone d'inhibition en ellipse	- Boîte de Pétri - Bandelettes Etest®		Utilisation d'une gélose de Mueller-Hinton et placement des bandelettes Etest®	La CMI est obtenue au point sur lequel la zone d'inhibition et la bandelette se recourent

Annexe 2 : Décret no 2016-317 du 16 mars 2016 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments utilisés en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique. -Extrait du Journal Officiel de la République Française du 25 mars 2016.

Source : legifrance.gouv.fr [12]

I.-La prescription d'un médicament utilisé en médecine vétérinaire contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique mentionnées à l'article L. 5144-1-1 est subordonnée :

1° A la réalisation préalable d'un examen clinique effectué par le vétérinaire prescripteur ou d'un examen nécropsique effectué à sa demande, ainsi que d'une analyse du contexte épidémiologique ;

2° A la réalisation préalable d'un examen complémentaire visant à identifier la souche bactérienne responsable de l'infection à partir d'un échantillon prélevé par le vétérinaire prescripteur ou à sa demande, sur un ou plusieurs animaux vivants ou morts, sous réserve que la localisation de l'infection, le type d'infection ou l'état général du ou des animaux permettent le prélèvement d'échantillon ;

3° A la réalisation préalable d'un examen complémentaire visant à démontrer la sensibilité de la souche bactérienne identifiée à cet antibiotique au moyen d'un test de sensibilité réalisé selon une des méthodes fixées par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de l'agriculture ;

4° Au respect des mentions figurant dans les paragraphes contre-indications et précautions d'emploi du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5141-15.

II.-Les résultats d'examens et d'analyses mentionnés au I justifiant une prescription d'un médicament contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique mentionnés au I sont conservés par le vétérinaire prescripteur pendant cinq ans.

III.-Par dérogation au I, le vétérinaire n'est pas tenu de réaliser les examens complémentaires mentionnés aux 2° et 3° si les résultats d'examens complémentaires effectués depuis moins de trois mois pour le même animal ou des animaux du même stade physiologique présents sur le même site et pour la même affection ont été portés à sa connaissance.

IV.-Par dérogation aux 2° et 3° du I, un médicament contenant une ou plusieurs substances antibiotiques d'importance critique mentionnées au I peut être prescrit avant connaissance des résultats des examens complémentaires lorsqu'il s'agit d'un cas aigu d'infection bactérienne pour laquelle un traitement avec d'autres familles d'antibiotiques serait insuffisamment efficace. Dans un délai de quatre jours après la prescription, le vétérinaire adapte le traitement en fonction de l'évolution du contexte clinique et épidémiologique et des résultats des examens complémentaires portés à sa connaissance

Annexe 3 : Composition des différentes sortes de gélose [4].

	Type de Gélose	
	Mueller-Hinton standard (MH)	Mueller-Hinton enrichie (MH-F)
Hydrolysate acide de caséine (peptone)	17,5 g	
Extrait de viande	2,0 g	
Amidon	1,5 g	
Calcium (Ca ²⁺)	20 à 25 mg	
Magnésium (Mg ²⁺)	20 à 25 mg	
Agar	15 g	
Sang de cheval défibriné mécaniquement	/	50 mL
β-NAD *	/	20 mg
Eau distillée	Qsp 1L **	
pH	7,4 -/+ 0,2	

* β-Nicotinamide adenine dinucleotide

** « Qsp » signifie « Quantité Suffisante Pour »

Annexe 4 : tableau récapitulatif des disques antibiotiques à utiliser pour la réalisation d'un antibiogramme selon l'espèce bactérienne. Source : [4].

	Entérobactérales	Pasteurelles	Pseudomonas spp.	Staphylococcus spp.	Streptococcus spp.
Pénicilline G	X	6 µg	X	6 µg	5 µg
Oxacilline	X	X	X	5 µg	5 µg
Amoxicilline	25 µg	25 µg	X	X	5 µg
Ampicilline	X	X	X	X	5 µg
Amoxicilline + Ac. clavulanique	20/10 µg	20/10 µg	X	X	X
Amikacine	X	X	30 µg	X	X
Céfalotine	X	X	X	X	X
Céfuroxime	X	X	X	X	X
Céfoxitine	30 µg	X	X	30µg	X
Ceftiofur	30 µg	30 µg	X	X	X
Céfovécine	30 µg	X	X	30µg	X
Cefquinome	30 µg	30 µg	X	X	X
Céfalexine	30 µg	30 µg	X	X	30µg
Céfopérazone	30 µg	X	X	X	X
Gentamicine 500 µg	X	X	X	X	OUI
Gentamicine 15 µg	OUI	OUI	OUI	OUI	X
Kanamycine	30 µg	30 µg	X	30 µg	1000 µg
Néomycine	30 µg	30 µg	X	30 µg	X
Streptomycine	30 µg	10 µg	X	10 µg	500 µg
Apramycine	30 µg	X	X	X	X
Acide nalidixique	30 µg	30 µg	X	X	X
Acide oxolinique	10 µg	10 µg	X	X	X
Fluméquine	30 µg	30 µg	X	X	X
Enrofloxacin	5 µg	5 µg	X	5 µg	5 µg
Marbofloxacin	5 µg	5 µg	X	5 µg	5 µg
Danofloxacin	5 µg	5 µg	X	X	X
Ciprofloxacin	X	X	5 µg	X	X
Triméthoprim + Sulfaméthoxazole	1,25/23,75 µg	1,25/23,75 µg	X	1,25/23,75 µg	1,25/23,75 µg
Erythromycine	X	15 µg	X	15 µg	15 µg
Spiramycine	X	100 µg	X	100 µg	100 µg
Tylosine	X	30 µg	X	30 µg	30 µg
Tilmicosine	X	15 µg	X	X	X
Lincomycine	X	X	X	15 µg	15 µg
Chloramphénicol	30 µg	30 µg	X	30 µg	30 µg
Florfenicol	30 µg	30 µg	X	X	X
Tétracycline	30 µg	30 µg	X	30 µg	30 µg
Doxycycline	30 µg	30 µg	X	X	X
Colistine	50 µg	50 µg	X	X	X

L'antibiogramme en médecine vétérinaire canine : utile, indispensable ou superflu ? Le guide du praticien

Auteur

WALLIANG Maud

Résumé

L'antibiorésistance est un problème actuel qui doit être pris en considération en médecine humaine mais également en médecine vétérinaire. Des moyens de lutte sont mis en place et c'est le cas de l'antibiogramme qui est un outil essentiel pour lutter contre l'antibiorésistance. L'établissement de ce guide pratique a pour but de familiariser les vétérinaire avec cet outil : par l'apprentissage de sa réalisation et de son interprétation, par la connaissance des mécanismes de résistance des bactéries les plus courantes et par son utilisation dans la pratique courante.

Mots-clés

Antibiogramme, Antibiorésistance, Bactériologie, Microbiologie

Jury

Président du jury : Pr **COLLARDEAU Sophie**
Directeur de thèse : Pr **DJELOUADJI Zorée**
Assesseur : Pr **DIDER Pin**