



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

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

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints> ID : 13510

To cite this version :

Feuillastre, Caroline. *Prévalence de la résistance aux antibiotiques dans la flore digestive de chiens en consultation à l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2015, 75 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

PREVALENCE DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DANS LA FLORE DIGESTIVE DE CHIENS EN CONSULTATION A L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

par

FEUILLASTRE Caroline

Née, le 24 Février 1989 à Rochefort (17)

Directeur de thèse : **M. Alain BOUSQUET-MELOU**

JURY

PRESIDENT :
Mme ROQUES Christine

Professeuse à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
M. Alain BOUSQUET-MELOU
Mme Marie-Christine CADIERGUES

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. Alain MILON

**PROFESSEURS CLASSE
EXCEPTIONNELLE**

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*

Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*

M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*

M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*

M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*

M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*

M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*

M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*

M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*

M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*

M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

**PROFESSEURS 1°
CLASSE**

M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*

M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*

M. **DUCOS Alain**, *Zootchnie*

M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*

M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*

**PROFESSEURS 2°
CLASSE**

M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*

M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*

M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*

Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*

Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*

M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*

Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*

M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*

M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*

M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*

M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

M. **SANS Pierre**, *Productions animales*

Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*

M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES

HORS CLASSE

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

Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*

Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*

Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*

- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)
--

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

Mlle **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*

Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*

M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*

Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*

M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*

M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*

M. **DAHAN Julien**, *Médecine Interne*

Mme **FERNANDEZ Laura**, *Pathologie de la reproduction*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*

REMERCIEMENTS

A Madame Christine ROQUES

Professeur à l'université Paul-Sabatier de Toulouse

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le professeur Alain BOUSQUET MELOU

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Laboratoire de physiologie

Qui a accepté d'encadrer notre travail. Pour sa disponibilité et sa réactivité.

Sincères remerciements.

A Madame le docteur Marie Christine CADIERGUES

Maitre de conférences en dermatologie à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Spécialiste européen en dermatologie

Qui a accepté de faire partie de notre jury de thèse.

Toute notre gratitude.

A Véronique DUPOUY et Nathalie ARPAILLANGE,

Pour leur implication dans le traitement des échantillons et leur aide dans l'analyse des résultats.

Sincères remerciements.

**A Marie Christine CADIERGUES, Charline PRESSANTI, Maud DEBREUQUE,
Vincent BLANCHARD, Chloé SOLATGES et Petra ROUCH BUCK**

Pour leur aide dans la récolte des échantillons indispensables à cette étude.

Sincères remerciements.

A la société Da Volterra

Pour son aide dans la réalisation de cette étude.

A ma famille et mes amis.

A Thibault, qui appartient aux deux catégories.

Table des illustrations.....	13
Introduction	15
1 Première partie : Etude bibliographique.....	16
1.1 Les bêta-lactamines	17
1.1.1 Présentation.....	17
1.1.1.1 Mécanisme d'action.....	17
1.1.1.2 Propriétés chimiques.....	19
1.1.1.3 Effets secondaires.....	19
1.1.2 L'amoxicilline.....	19
1.1.2.1 Propriétés chimiques.....	19
1.1.2.2 Spectre d'action.....	20
1.1.3 Le céfotaxime.....	21
1.1.3.1 Propriétés chimiques.....	21
1.1.3.2 Spectre d'action.....	21
1.1.4 Résistance aux bêta-lactamines.....	22
1.1.4.1 Mécanismes de résistance	22
1.1.4.1.1 Les bêta-lactamases	22
1.1.4.1.1.1 Production de bêta-lactamases.....	22
1.1.4.1.1.2 Mécanisme d'échappement aux bêta-lactamases	23
1.1.4.1.1.3 Bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)	23
1.1.4.1.1.3.1 Les anciennes BLSE	23
1.1.4.1.1.3.2 Les nouvelles BLSE	24
1.1.4.1.1.4 Bêta-lactamases d'intérêt particulier	24
1.1.4.1.1.4.1 Céphalosporinases de classe C	24
1.1.4.1.1.4.2 Carbapénèmases.....	25
1.1.4.1.2 Modification des PLP	25
1.1.4.1.3 Diminution de la perméabilité membranaire	25
1.1.4.2 Mécanismes de transmission de résistance	26
1.1.4.2.1 Les supports génétiques de résistance	26
1.1.4.2.2 La transmission horizontale de résistance.....	27
1.1.4.2.2.1 La transformation.....	27
1.1.4.2.2.2 La transduction	27
1.1.4.2.2.3 La conjugaison	27

1.1.4.3	Etat actuel des résistances aux bêtalactamines	28
1.2	Les quinolones	30
1.2.1	Présentation	30
1.2.1.1	Mécanisme d'action	30
1.2.1.2	Propriétés chimiques	31
1.2.1.3	Effets secondaires	31
1.2.2	L'acide nalidixique	31
1.2.2.1	Formule chimique	31
1.2.2.2	Spectre d'action	32
1.2.3	La ciprofloxacine	32
1.2.3.1	Formule chimique	32
1.2.3.2	Spectre d'action	33
1.2.4	Résistance aux quinolones	34
1.2.4.1	Mécanismes de résistance	34
1.2.4.1.1	Modification de la cible enzymatique	34
1.2.4.1.2	Diminution de la perméabilité membranaire	35
1.2.4.1.3	Augmentation de l'efflux	35
1.2.4.1.4	Résistance plasmidique	35
1.2.4.2	Etat actuel des résistances aux quinolones	36
1.3	Conclusion et projet de thèse	37
2	Deuxième partie : Etude expérimentale	38
2.1	Matériels et méthodes	39
2.1.1	Technique de prélèvement	39
2.1.1.1	Animaux inclus dans l'étude	39
2.1.1.2	Prélèvement des échantillons	39
2.1.2	Mise en culture	39
2.1.3	Dénombrement des colonies	40
2.1.4	Analyse statistique	40
2.2	Résultats	42
2.2.1	Effectifs	42
2.2.2	Prévalence des résistances chez les entérobactéries	42
2.2.2.1	Prévalence des résistances aux 4 antibiotiques	42
2.2.2.2	Associations des résistances aux bêta-lactamines et aux quinolones au sein d'une même flore digestive	43

2.2.3	Prévalence des résistances par motif de consultation	44
2.2.3.1	Effectifs par motif de consultation	44
2.2.3.2	Prévalence des résistances.....	44
2.2.4	Analyse descriptive de la population des chiens inclus dans l'étude ...	46
2.2.4.1	Répartition par sexe	46
2.2.4.2	Répartition par régime alimentaire.....	46
2.2.4.3	Répartition des âges	47
2.2.4.4	Répartition des poids.....	48
2.2.4.5	Caractéristiques selon le motif de consultation	48
	Discussion.....	49
	CONCLUSION	51
	BIBLIOGRAPHIE	54
	ANNEXES	58
	ANNEXE 1 : Résultats des dénombrements bactériens.....	59
	ANNEXE 2 : Répartition des résistances aux 4 antibiotiques testés	62
	ANNEXE 3 : Caractéristiques des chiens selon le motif de consultation	66
	Dermatologie	66
1.	Répartition des sexes	66
2.	Répartition des régimes alimentaires.....	66
3.	Répartition des âges	67
4.	Répartition des poids.....	68
	Médecine préventive	70
1.	Répartition des sexes	70
2.	Répartition des régimes alimentaires.....	70
3.	Répartition des âges	70
4.	Répartition des poids.....	71
	Médecine générale	73
1.	Répartition des sexes	73
2.	Répartition des régimes alimentaires.....	73
3.	Répartition des âges	74
4.	Répartition des poids.....	74

Table des illustrations

Figure 1 : Pénicilline	17
Figure 2 : Céphalosporine	17
Figure 3 : Mode d'action des bêta-lactamines	18
Figure 4 : Analogie structurale entre les bêta-lactamines (à gauche) et les précurseurs du peptidoglycane (à droite)	19
Figure 5 : Amoxicilline	20
Figure 6 : Céfotaxime	21
Figure 7 : Schéma des différents mécanismes de transmission horizontale d'information génétique	27
Figure 8 : Pourcentage d' <i>Escherichia coli</i> résistantes aux céphalosporines de troisième génération en 2009 (source : ecdc, antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2009)	28
Figure 9 : Pourcentage d' <i>Escherichia coli</i> résistantes aux céphalosporines de troisième génération en 2012 (source : ecdc, antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2012)	29
Figure 10 : Mécanisme d'action des quinolones	30
Figure 11 : Fluoroquinolone.....	31
Figure 12 : Acide nalidixique	31
Figure 13 : Ciprofloxacine	32
Figure 14 : Pourcentage d' <i>Escherichia coli</i> résistantes aux fluoroquinolones en 2009 (source : ecdc, antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2009)	36
Figure 15 : Pourcentage d' <i>Escherichia coli</i> résistantes aux fluoroquinolones en 2012 (source : ecdc, antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2012)	37
Figure 16 : Prévalence des résistances aux 4 antibiotiques testés	42
Figure 17 : Association des résistances aux bêta-lactamines et à la ciprofloxacine au sein d'une même flore	43
Figure 18 : Répartition des effectifs inclus par motif de consultation.....	44
Figure 19 : Prévalence des résistances selon le motif de consultation	45
Figure 20 : Répartition des sexes	46
Figure 21 : Répartition des régimes alimentaires.....	47
Figure 22 : Répartition des âges	47
Figure 23 : Répartition des poids.....	48
Figure 24 : Répartition des résistances à l'amoxicilline.....	62
Figure 25 : Répartition des résistances au céfotaxime	63
Figure 26 : Répartition des résistances à l'acide nalidixique	64
Figure 27 : Répartition des résistances à la ciprofloxacine	65
Figure 28 : Répartition des sexes en dermatologie.....	66
Figure 29 : Répartition des régimes alimentaires en dermatologie	67
Figure 30 : Répartition des âges en dermatologie	68
Figure 31 : Répartition des poids en dermatologie	69
Figure 32 : Répartition des régimes alimentaires en médecine préventive	70

Figure 33 : Répartition des âges en médecine préventive	71
Figure 34 : Répartition des poids en médecine préventive	72
Figure 35 : Répartition des sexes en médecine générale	73
Figure 38 : Répartition des poids en médecine générale	75

Tableau 1 : Spectre d'action de l'amoxicilline (source : affsaps, novembre 2005)	20
Tableau 2 : Spectre d'action du céfotaxime (source : affsaps, novembre 2005)	22
Tableau 3 : Pourcentage annuel de bactéries résistantes entre 2003 et 2012 en France (Source : ecdc, antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2012)	29
Tableau 4 : Spectre d'action de l'acide nalidixique (source : affsaps, novembre 2005)	32
Tableau 5 : Spectre d'action de la ciprofloxacine (source : affsaps, novembre 2005)	33

Introduction

L'utilisation depuis des décennies des antibiotiques dans le traitement des infections bactériennes, tant humaines qu'animales s'est accompagnée de l'émergence chez les bactéries de résistances aux différentes classes d'antibiotiques.

Le développement de ces résistances est dû à de nombreux facteurs, dont le plus important reste l'exposition des bactéries aux antibiotiques.

Lorsque ces résistances bactériennes apparaissent chez des animaux recevant des antibiotiques, les flores bactériennes hébergées par ces derniers deviennent des réservoirs de gènes de résistance qui peuvent être transmis à des bactéries pathogènes pour l'homme, *via* les pathogènes zoonotiques ou les bactéries commensales.

Une fois transmises à l'Homme ces bactéries peuvent également transférer leurs gènes de résistance aux bactéries des flores commensales de l'individu, qui constituent elles-mêmes des réservoirs de gènes de résistance.

Les transferts de résistance animal-Homme peuvent se faire à partir des flores buccale ou oro-pharyngée, ou bien de la flore intestinale par l'intermédiaire d'un contact direct ou *via* l'environnement et la chaîne alimentaire.

L'objectif de cette thèse est d'évaluer la prévalence de la résistance aux antibiotiques dans la flore digestive de chiens afin d'évaluer le risque de transmission de ces résistances à l'Homme. Les expériences ont consisté à évaluer la résistance des entérobactéries intestinales de chiens à quatre antibiotiques : deux beta-lactamines, l'amoxicilline et le céfotaxime, et deux quinolones, l'acide nalidixique et la ciprofloxacine.

1 Première partie : Etude bibliographique

1.1 Les bêta-lactamines

1.1.1 Présentation

1.1.1.1 Mécanisme d'action

Les bêta-lactamines sont actuellement les antibiotiques les plus utilisés en antibioprophylaxie et en antibiothérapie. Ce sont des antibiotiques bactéricides temps-dépendants.

L'élément structural commun à toutes les bêta-lactamines est le cycle bêta-lactame aussi appelé azétidin-2-one (entouré sur les figures 1 et 2).

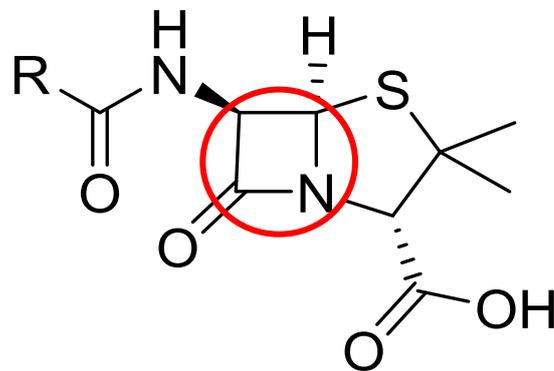


Figure 1 : Pénicilline

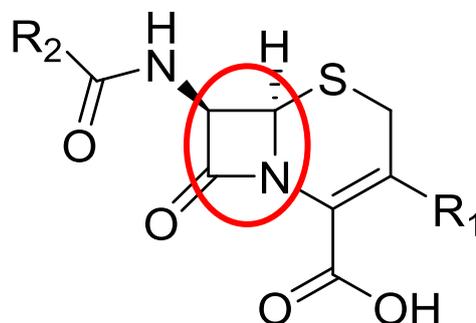


Figure 2 : Céphalosporine

Cette famille regroupe les pénicillines, les inhibiteurs des bêta-lactamases, les carbapénèmes, les céphalosporines et les monobactames.

Les bêta-lactamines inhibent la production de la paroi cellulaire en bloquant sélectivement la synthèse des peptidoglycane par inactivation des principales enzymes impliquées dans cette production que sont les PLP (protéines liant les pénicillines). Les PLP sont soit des transpeptidases, soit des endo-peptidases ou des carboxypeptidases. Les bêta-lactamines sont des analogues structuraux de leurs substrats naturels : les précurseurs du peptidoglycane. Une liaison covalente et irréversible va s'établir entre les PLP et les bêta-lactamines qui vont agir en tant que substrat suicide. Une fois fixée sur ces enzymes, les bêta-lactamines vont les rendre inactifs et ainsi empêcher la réaction de transpeptidation : la synthèse des peptidoglycane est donc bloquée ce qui provoque l'activation d'enzymes lytiques bactériennes : les autolysines (Chemelle 2010; Faure 2010).

Pour agir les bêta-lactamines doivent pénétrer dans l'espace périplasmique de la bactérie. Ceci est aisé chez les bactéries à Gram + dont le peptidoglycane est relativement perméable aux bêta-lactamines (qui sont hydrophiles), en revanche chez les bactéries à Gram - les porines sont les seules voies d'entrée pour les bêta-lactamines (un passage lipophile marginal est toutefois possible).

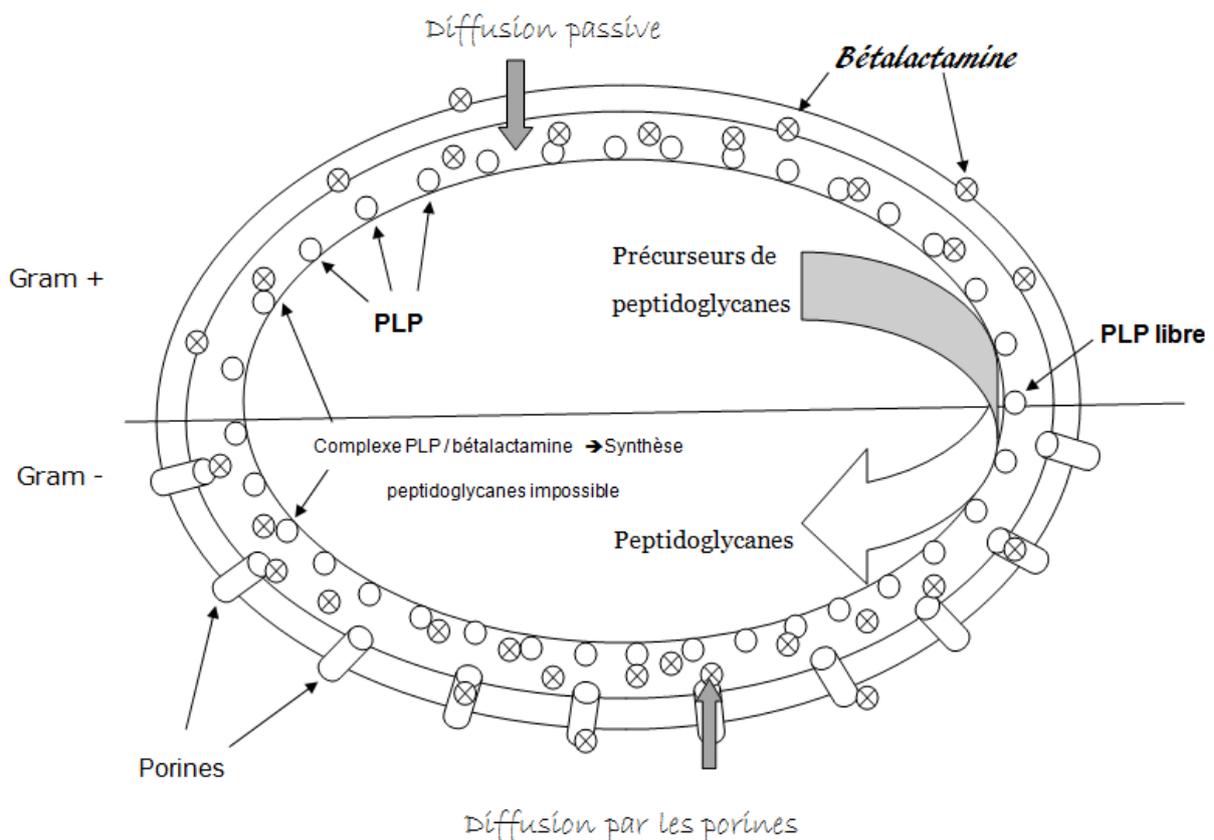


Figure 3 : Mode d'action des bêta-lactamines

1.1.1.2 Propriétés chimiques

Comme expliqué plus haut, les bêtalactamines présentent une analogie structurale avec les précurseurs du peptidoglycane. En effet ces deux molécules présentent le motif D-alanyl-D-alanine (entouré sur la figure 3) qui leur est indispensable pour se fixer aux PLP.

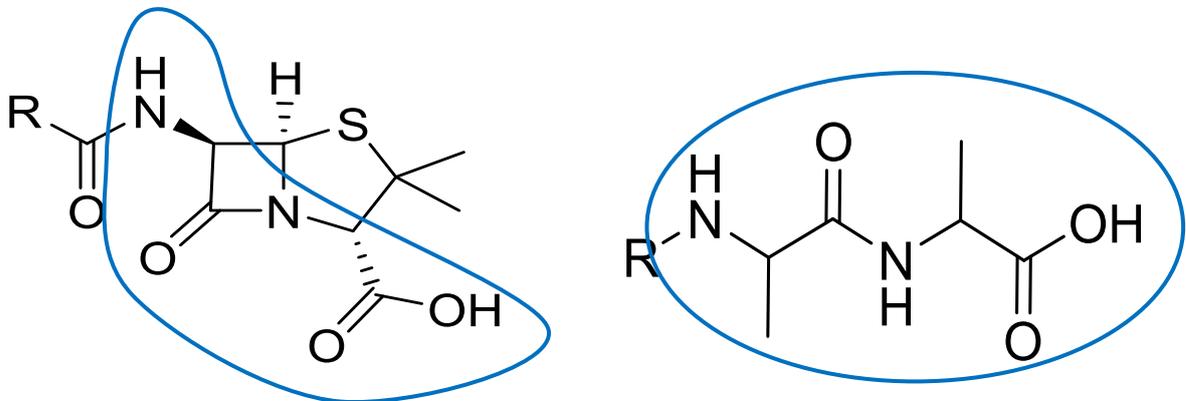


Figure 4 : Analogie structurale entre les bêtalactamines (à gauche) et les précurseurs du peptidoglycane (à droite)

1.1.1.3 Effets secondaires

Les bêtalactamines présentent une faible toxicité iatrogène exceptée pour les animaux ayant une flore digestive à Gram + (comme le lapin) chez qui elles provoquent une très forte perturbation de la flore digestive. Elles présentent cependant un très fort potentiel allergisant et doivent donc être utilisées avec précaution.

1.1.2 L'amoxicilline

1.1.2.1 Propriétés chimiques

L'amoxicilline appartient au groupe des aminopénicillines résistantes à l'acidité gastrique grâce à la présence d'un groupe amine (entouré sur la figure 4).

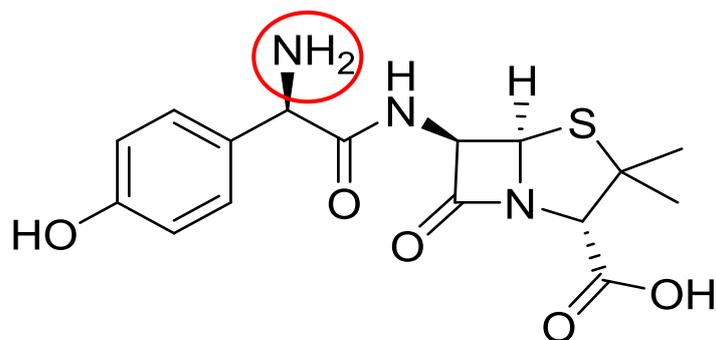


Figure 5 : Amoxicilline

1.1.2.2 Spectre d'action

L'amoxicilline est efficace contre :

Aérobies à Gram +	Aérobies à Gram -	Anaérobies	Autres
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	<i>Actinomyces</i>	<i>Bartonella</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Clostridium</i>	<i>Borrelia</i>
<i>Erysipelothrix rhusopathiae</i>	<i>Capnocytophaga</i>	<i>Eubacterium</i>	<i>Leptospira</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Eikenella</i>	<i>Fusobacterium</i>	<i>Treponema</i>
<i>Nocardia asteroides</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Peptostreptococcus</i>	
<i>Streptococcus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Porphyromonas</i>	
<i>Streptococcus bovis</i>	<i>Haemophilus para-influenzae</i>	<i>Prevotella</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Veillonella</i>	
	<i>Neisseria meningitidis</i>		
	<i>Pasteurella multocida</i>		
	<i>Proteus mirabilis</i>		
	<i>Salmonella</i>		
	<i>Shigella</i>		
	<i>Streptobacillus moniliformis</i>		
	<i>Vibrio cholerae</i>		

Tableau 1 : Spectre d'action de l'amoxicilline (source : affsaps, novembre 2005)

1.1.3 Le céfotaxime

1.1.3.1 Propriétés chimiques

Le céfotaxime appartient au groupe des céphalosporines de troisième génération. C'est la première molécule de ce groupe à avoir été découverte en 1980 et elle demeure la plus prescrite du groupe en médecine humaine.

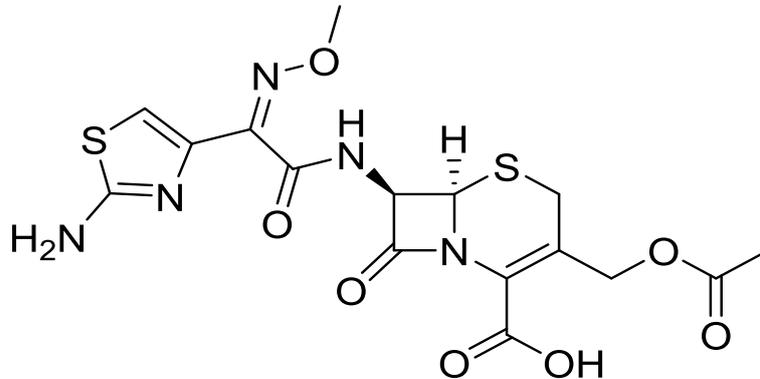


Figure 6 : Céfotaxime

Il présente une diffusion tissulaire rapide et importante, est peu lié aux protéines plasmatiques (essentiellement à l'albumine) et possède un métabolite actif le 3-désacétyl céfotaxime qui présente l'activité d'une céphalosporine de deuxième génération (Guerin 1998).

1.1.3.2 Spectre d'action

Le céfotaxime est efficace contre :

Aérobies à Gram +	Aérobies à Gram -	Anaérobies
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Borrelia Burgdorferi</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Staphylococcus mét-S</i>	<i>Branhamella catarrhalis</i>	<i>Fusobacterium</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Prevotella</i>
	<i>Enterobacter</i>	
	<i>Escherichia coli</i>	
	<i>Haemophilus</i>	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	
	<i>Klebsiella</i>	
	<i>Morganella morganii</i>	
	<i>Neisseria</i>	
	<i>Pasteurella multocida</i>	
	<i>Proteus mirabilis</i>	
	<i>Proteus vulgaris</i>	
	<i>Providencia</i>	
	<i>Salmonella</i>	
	<i>Serratia</i>	
	<i>Shigella</i>	
	<i>Yersinia</i>	

Tableau 2 : Spectre d'action du céfotaxime (source : affsaps, novembre 2005)

1.1.4 Résistance aux bêta-lactamines

1.1.4.1 Mécanismes de résistance

Il existe trois mécanismes permettant aux bactéries d'être résistantes aux bêta-lactamines.

1.1.4.1.1 Les bêta-lactamases

1.1.4.1.1.1 Production de bêta-lactamases

Le premier mécanisme de résistance aux bêta-lactamines consiste en la production de bêta-lactamases. Il s'agit d'enzymes bactériennes hydrolysant le cycle bêta-lactame, au niveau de la liaison amide, ce qui rend l'antibiotique inactif avant même qu'il n'ait pu atteindre les PLP. Ce mécanisme reste le plus important chez les bactéries Gram - (Babic et al. 2006).

Il existe de très nombreuses bêta-lactamases (plus de 340) (Shah et al. 2004) qui peuvent être de type sérine (classes d'Amblar A, C et D) ou métalloenzymes (classe d'Amblar B). Toutes les bêta-lactamases de classe A sont inactivées par les inhibiteurs de bêta-lactamases (Li et al. 2007).

Le gène codant pour ces enzymes peut être localisé sur le chromosome bactérien, sur un plasmide ou sur un transposon (Bradford 2001).

1.1.4.1.1.2 Mécanisme d'échappement aux bêta-lactamases

Deux stratégies existent pour éviter, ou tout du moins limiter, l'hydrolyse réalisée par les bêta-lactamases. La première stratégie consiste à utiliser des inhibiteurs des bêta-lactamases (l'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam) (Therrien et al. 2000). Ces molécules ressemblant aux pénicillines mais ayant une affinité plus forte que ces dernières envers les bêta-lactamases, ne sont que peu et lentement hydrolysées, ceci leur permet d'occuper longuement le site actif des bêta-lactamases et donc de limiter l'hydrolyse des bêtalactamines par ces dernières. La seconde stratégie consiste à trouver de nouvelles bêtalactamines insensibles aux bêta-lactamases (comme les céphalosporines à spectre étendu par exemple) (Rolinson 1998).

Cependant suite au développement de bêtalactamines résistantes aux bêta-lactamases, de nouveaux composés ont émergés parmi les bactéries à Gram -: les bêta-lactamases à spectre étendu (Seiffert et al. 2013).

1.1.4.1.1.3 Bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)

Les BLSE sont capables d'hydrolyser l'ensemble des bêtalactamines jusqu'aux céphalosporines de troisième génération et aux monobactames. Elles restent cependant généralement sensibles aux céphamycines, aux céphalosporines de quatrième génération et aux carbapénèmes (Poole 2004).

Le gène à l'origine des BLSE est la plupart du temps localisé sur un plasmide mais il peut aussi être situé sur le chromosome bactérien. On distingue deux « groupes » de BLSE : les anciennes et les nouvelles.

1.1.4.1.1.3.1 Les anciennes BLSE

Les anciennes BLSE sont les BLSE les plus fréquentes, elles peuvent être de type TEM (temoneira) ou de type SHV (sulfhydryl variable). Elles sont surtout présentes chez *E.Coli* et *Klebsiella spp.*

Dans le type TEM les mutations ont lieu au niveau de 4 sites majoritaires : Glu104, Arg164, Gly238 et Glu240 (Poole 2004). Il s'agit du type de BLSE le plus représenté

parmi les BSE portées par un plasmide (80% des BLSE présentes sur un plasmide (Shah et al. 2004)).

Dans le type SHV les mutations ont majoritairement lieu aux positions Gly238 et Glu240 (Poole 2004).

1.1.4.1.1.3.2 Les nouvelles BLSE

Les nouvelles BLSE sont de type CTX-M (céfotaximase-Munich), PER (pseudomonas extended resistance), VEB (vietnam extended spectrum beta-lactamase), GES (guyana extended spectrum beta-lactamase), ou OXA (oxacillinase).

Les CTX-M sont apparues dans les années 90 et connaissent une diffusion rapide au sein des entérobactéries depuis lors. Elles hydrolysent préférentiellement le céfotaxime.

Les PER sont fréquentes chez *P. aeruginosa* et *Acinobacter spp.*

Les VEB sont présentes chez *P. aeruginosa*, le gène de résistance est souvent localisé au sein d'un intégron.

Les GES sont de plus en plus rapportés chez les bactéries à Gram -. C'est la première BLSE à voir son spectre s'élargir en y intégrant les carbapénèmes.

Les OXA sont majoritairement présentes chez *P. aeruginosa*. Elles présentent une forte activité hydrolytique des pénicillines M et ont une activité enzymatique très variable.

1.1.4.1.1.4 Béta-lactamases d'intérêt particulier

1.1.4.1.1.4.1 Céphalosporinases de classe C

Les céphalosporinases de classe C (AmpC) sont des béta-lactamases très impliquées dans la multi-résistance aux bétalactamines chez les bactéries à Gram – et plus particulièrement chez les entérobactéries.

Il existe des bactéries capables, suite à une mutation chromosomique, de produire des AmpC dites inductibles. Il s'agit notamment de *Enterobacter cloacae* et *Citrobacter freundii*. Cependant d'autres bactéries ne possédant pas ces AmpC inductibles présentent tout de même des AmpC. Il s'agit en réalité d'AmpC dont le support génétique est présent sur un plasmide (dont la taille peut aller de 7 à 180kb). Il n'est pas rare que ces plasmides soient également porteurs d'autres résistances (Philippon et al. 2002).

Ces bêta-lactamases présentent une activité sur les pénicillines et les céphalosporines mais restent la plupart du temps sensibles aux carbapénèmes et aux céphalosporines de quatrième génération. Cependant certaines bactéries présentent concomitamment aux AmpC, une diminution du nombre de porines ce qui leur procure une résistance aux carbapénèmes (Poole 2004).

Enfin les AmpC ne sont pas inactivées par les inhibiteurs des bêta-lactamases (Philippon et al. 2002).

1.1.4.1.1.4.2 Carbapénèmases

Les carbapénèmases sont séparées en trois types : les métallo-bêta-lactamases, les *K. pneumoniae* carbapénèmases (KPC) et les OXA-48 (Rubin et al. 2014).

Les métallo-bêta-lactamases (MBL) contiennent un cation métallique (souvent du zinc) nécessaire à leur action. Cela suppose donc qu'un chélateur (comme l'EDTA par exemple) permet d'inactiver les MBL. Les MBL sont capables d'hydrolyser les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes.

Les KPC sont capables d'hydrolyser toutes les bêtalactamines.

Les OXA-48 peuvent quant à elles hydrolyser les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes.

1.1.4.1.2 Modification des PLP

Le deuxième mécanisme de résistance aux bêtalactamines consiste en la modification de leur cible : les PLP, les rendant ainsi moins affines pour les bêtalactamines.

1.1.4.1.3 Diminution de la perméabilité membranaire

Le troisième mécanisme consiste en l'absence ou en la diminution des porines de la membrane externe des bactéries à Gram – et en la présence de pompes à efflux. Ceci a pour conséquence de diminuer l'entrée des bêtalactamines dans l'espace périplasmique et donc de diminuer leur accès aux PLP.

1.1.4.2 Mécanismes de transmission de résistance

1.1.4.2.1 Les supports génétiques de résistance

Nous avons vu précédemment que le chromosome bactérien peut être porteur de gènes de résistance aux antibiotiques. Il peut s'agir d'une résistance naturelle ou intrinsèque, qui constitue un caractère d'espèce, ou d'une résistance acquise, apparue sur certaines souches de l'espèce suite à une ou plusieurs mutations génétiques. Dans tous les cas ces gènes seront transmis verticalement aux cellules filles.

Il existe également des éléments génétiques mobiles portant des gènes à l'origine des bêta-lactamases (*bla*). Les gènes *bla* codant pour les BLSE, les AmpC ou les carbapénémases sont fréquemment associés à des éléments génétiques très mobiles comme les transposons, les séquences d'insertion, les intégrons ou les plasmides.

Les transposons sont des séquences d'ADN capables de modifier leur localisation au sein du génome sans jamais y être présents à l'état libre. Ils sont incapables d'autoréplication mais présentent dans leur séquence codante les déterminants de la transposition ainsi que d'autres assurant de nombreuses fonctions physiologiques (gènes de résistance aux antibiotiques). Le mécanisme d'insertion/délétion du transposon dans le génome s'appelle la transposition. L'ensemble des transposons constitue un patrimoine génétique permettant aux bactéries de s'adapter à leur environnement en fonction de la pression du milieu. Certains transposons peuvent se déplacer seuls d'une bactérie à une autre tandis que d'autres nécessitent un plasmide (Seiffert et al. 2013).

Les intégrons sont des éléments génétiques divisés en trois classes que l'on retrouve dans les plasmides ou les chromosomes. Ils sont capables d'intégrer un gène dans leur séquence.

Les plasmides sont des molécules d'ADN circulaire qui peuvent se répliquer indépendamment du chromosome et qui permettent un transfert horizontal d'information génétique entre des bactéries de différentes espèces (par conjugaison, transduction ou transformation).

1.1.4.2.2 La transmission horizontale de résistance

1.1.4.2.2.1 La transformation

Lors d'une transformation, la bactérie receveuse va acquérir de l'ADN libre et l'intégrer de façon stable à son génome puis le transmettre verticalement à ces cellules filles. Seules quelques espèces bactériennes sont capables de réaliser cette transformation.

1.1.4.2.2.2 La transduction

La transduction consiste en la transmission d'ADN bactérien par l'intermédiaire d'un bactériophage. Suite à des erreurs lors du cycle du virus, ce dernier va intégrer des gènes bactériens et les injecter dans une autre bactérie.

1.1.4.2.2.3 La conjugaison

La conjugaison est le mécanisme de transmission le plus important et le plus fréquent. Il existe quatre mécanismes : le transfert d'un plasmide, la mobilisation (action d'un plasmide conjugatif), la co-intégration (fusion de deux plasmides) et le transfert de transposons conjugatifs.

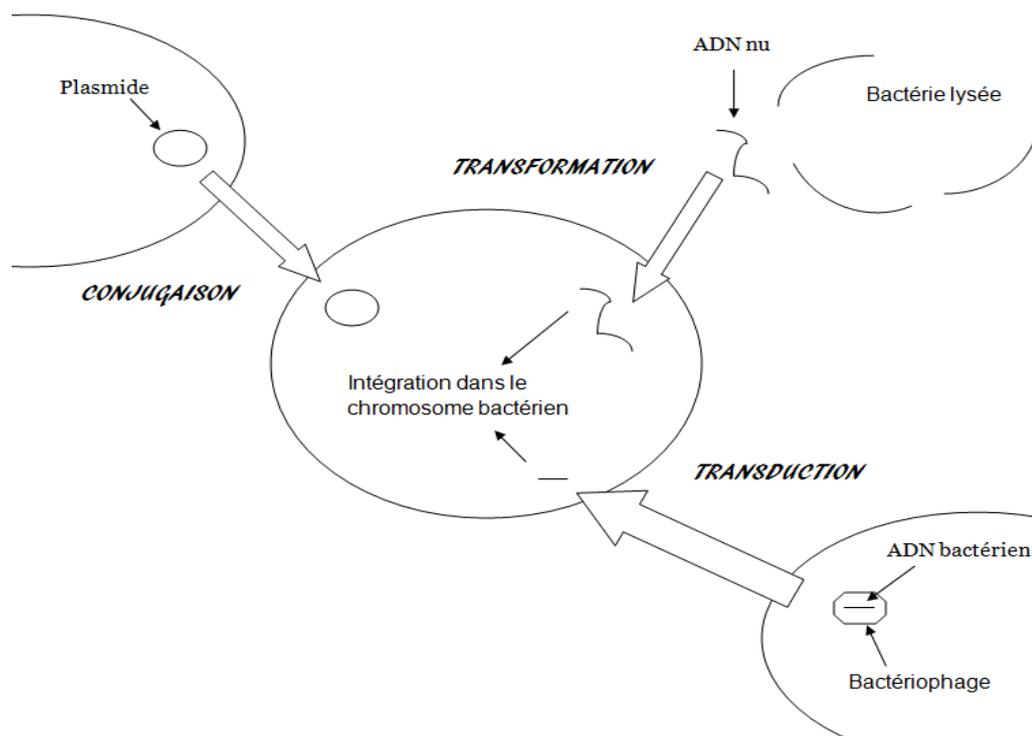


Figure 7 : Schéma des différents mécanismes de transmission horizontale d'information génétique

1.1.4.3 Etat actuel des résistances aux bêta-lactamines

Les premières bêta-lactamases à spectre étendu ont été détectées dans les années 1980 (Poole 2004). Depuis, leur aire de répartition s'étend un peu plus chaque année comme c'est le cas par exemple pour les *Escherichia coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération (figures 8 et 9).

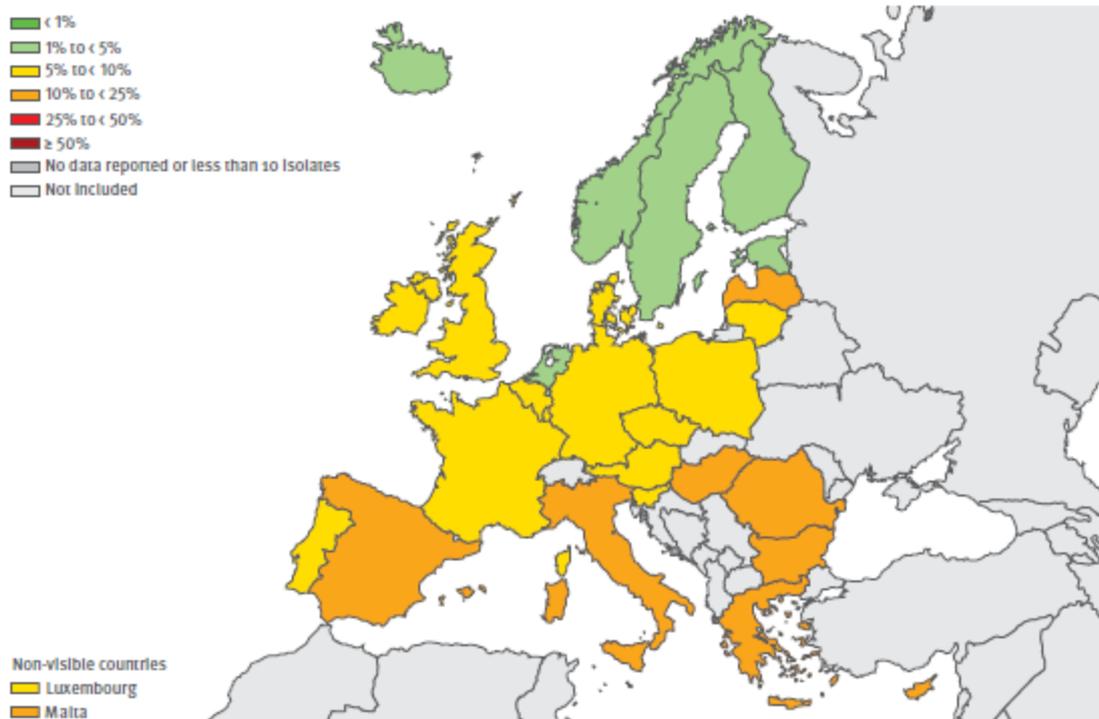


Figure 8 : Pourcentage d'*Escherichia coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération en 2009 (source : ecdc, antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2009)

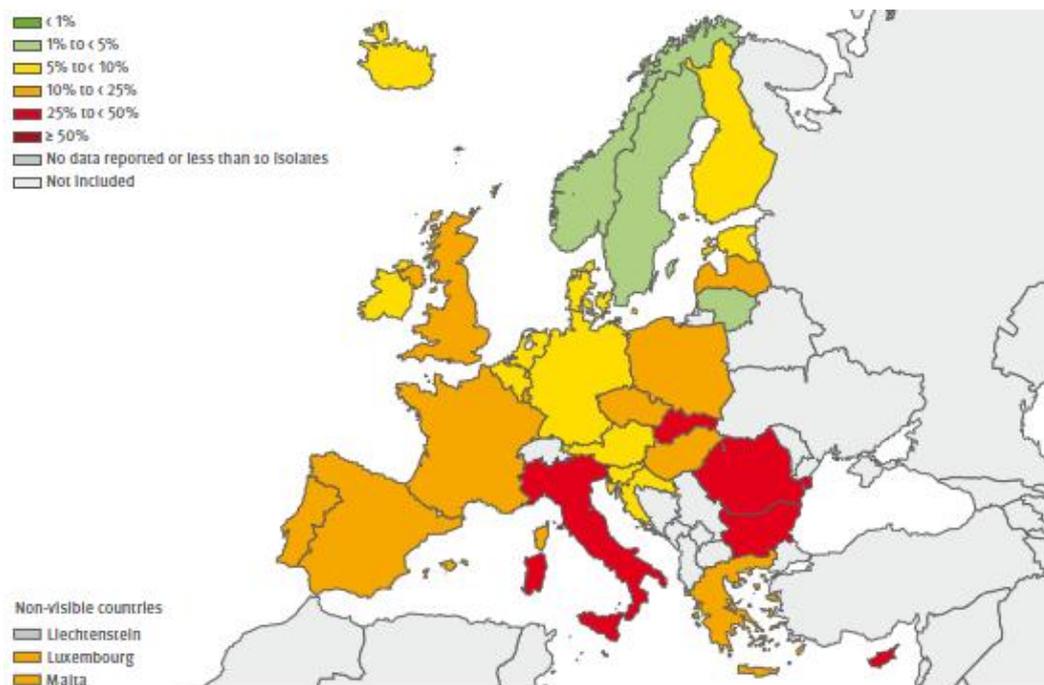


Figure 9 : Pourcentage d'*Escherichia coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération en 2012 (source : ecdc, antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2012)

Microorganism by antimicrobial class	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<i>Streptococcus pneumoniae</i>										
Penicillin R	<1	<1	<1	1	<1	<1	<1	<1	<1	1
Penicillin RI	1	1	4	5	3	5	2	4	2	5
Macrolides RI	11	13	17	12	8	10	8	9	8	7
<i>Staphylococcus aureus</i>										
Oxacillin/Meticillin R	18	20	21	20	16	19	18	21	16	15
<i>Escherichia coli</i>										
Aminopenicillins R	47	55	54	60	55	55	56	54	52	50
Aminoglycosides R	5	4	6	10	6	7	8	9	8	7
Fluoroquinolones R	14	24	23	29	30	23	23	25	24	21
3rd gen. Cephalosporins R	<1	2	2	4	8	5	8	8	8	9
Carbapenems R	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
<i>Enterococcus faecalis</i>										
Aminopenicillins RI	7	7	3	3	7	<1	3	<1	<1	<1
HL Gentamicin R	47	42	34	29	67	39	40	47	41	36
Vancomycin R	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
<i>Enterococcus faecium</i>										
Aminopenicillins RI	78	93	96	94	95	95	94	94	96	93
HL Gentamicin R	47	61	52	38	73	35	45	45	42	32
Vancomycin R	3	11	10	8	15	6	6	8	11	16
<i>Klebsiella pneumoniae</i>										
Aminoglycosides R	.	.	10	12	6	10	10	10	9	8
Fluoroquinolones R	.	.	6	12	9	15	15	15	14	14
3rd gen. Cephalosporins R	.	.	7	14	6	11	13	13	13	13
Carbapenems R	.	.	2	<1	2	<1	<1	<1	<1	<1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>										
Piperacillin R	.	<1	18	17	17	9	13	16	15	16
Ceftazidime R	.	<1	11	12	17	8	11	8	9	10
Carbapenems R	.	<1	25	17	22	11	11	13	10	11
Aminoglycosides R	.	<1	12	18	10	10	8	10	12	11
Fluoroquinolones R	.	<1	23	28	28	22	17	18	18	20

Tableau 3 : Pourcentage annuel de bactéries résistantes entre 2003 et 2012 en France (Source : ecdc, antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2012)

1.2 Les quinolones

1.2.1 Présentation

1.2.1.1 Mécanisme d'action

Les quinolones sont des antibiotiques bactéricides concentration-dépendants. Elles inhibent deux enzymes : la topo-isomérase de type II (aussi appelée ADN-gyrase) agissant au niveau du superenroulement de l'ADN bactérien, plutôt chez les Gram - et la topo-isomérase IV intervenant dans la décaténation de l'ADN, plutôt chez les Gram +. Ces deux enzymes étant nécessaires à la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN bactérien, leur inhibition conduit à la fragmentation de l'ADN et à la synthèse d'autolysine provoquant ainsi la lyse bactérienne.

Il existe 4 générations de quinolones définies selon la chronologie d'apparition en thérapeutique.

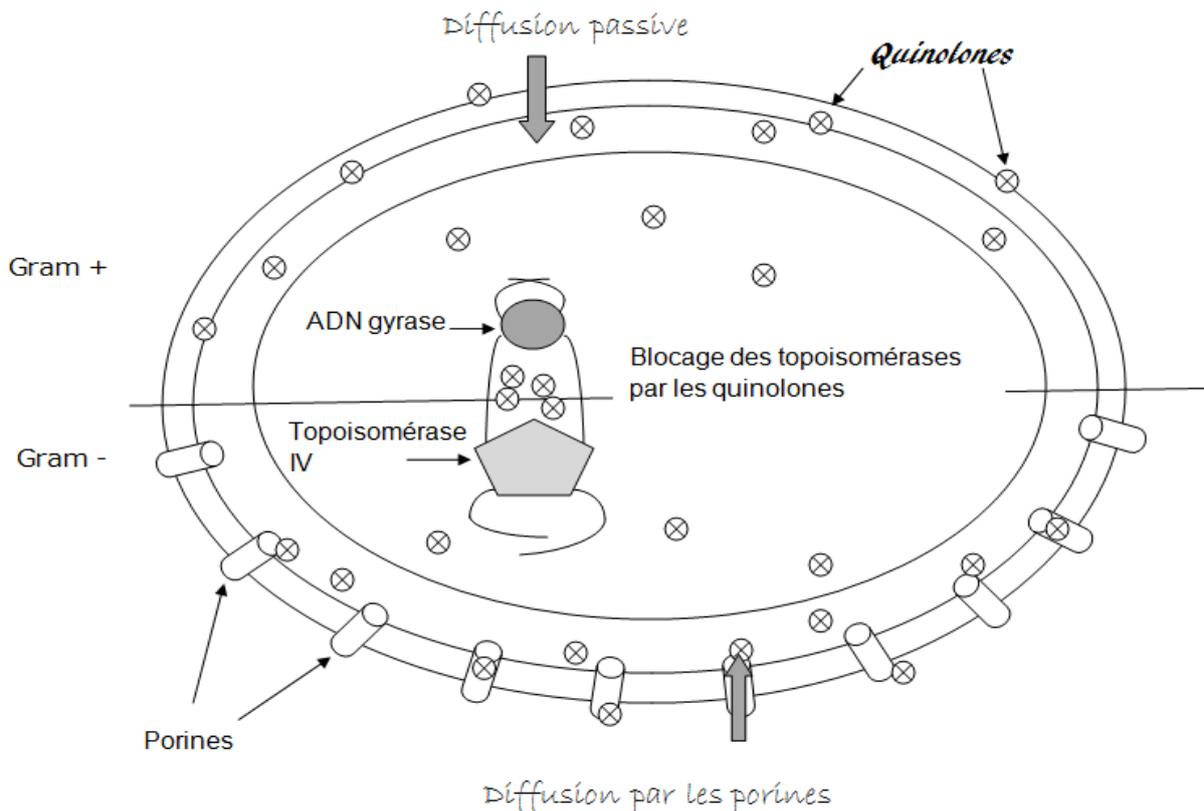


Figure 10 : Mécanisme d'action des quinolones

1.2.1.2 Propriétés chimiques

Les quinolones sont des molécules obtenues uniquement par synthèse chimique. Elles présentent toutes une structure bicyclique avec un azote en position 1, une fonction acide carboxylique en position 3 et un carbonyle en position 4. L'acide carboxylique et l'azote substitué sont indispensables à son activité antibiotique.

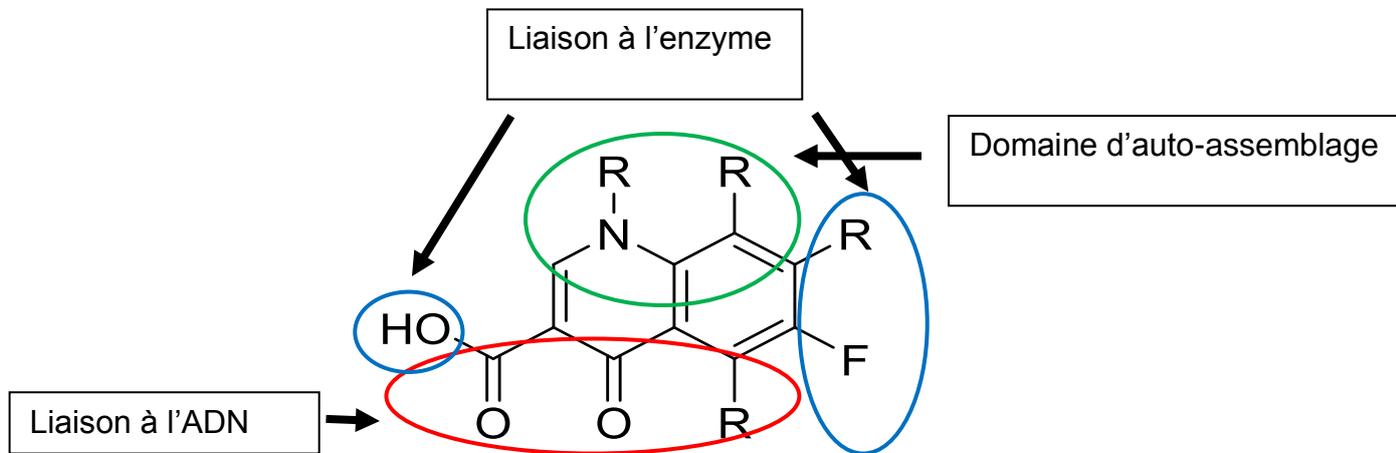


Figure 11 : Fluoroquinolone

1.2.1.3 Effets secondaires

Les quinolones présentent une chondrotoxicité chez les jeunes en croissance et chez les animaux de sport. Des troubles digestifs et des troubles cutanés peuvent également être observés principalement suite à une photosensibilisation. Des troubles rénaux, notamment une cristallurie chez le chien, sont également observés. Enfin, chez les individus âgés, des troubles neurologiques peuvent être présents.

1.2.2 L'acide nalidixique

1.2.2.1 Formule chimique

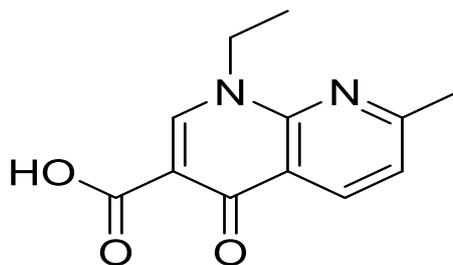


Figure 12 : Acide nalidixique

1.2.2.2 Spectre d'action

L'acide nalidixique est efficace contre :

Aérobies à Gram -
<i>Acinetobacter</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia</i>
<i>Serratia</i>

Tableau 4 : Spectre d'action de l'acide nalidixique (source : affsaps, novembre 2005)

1.2.3 La ciprofloxacine

1.2.3.1 Formule chimique

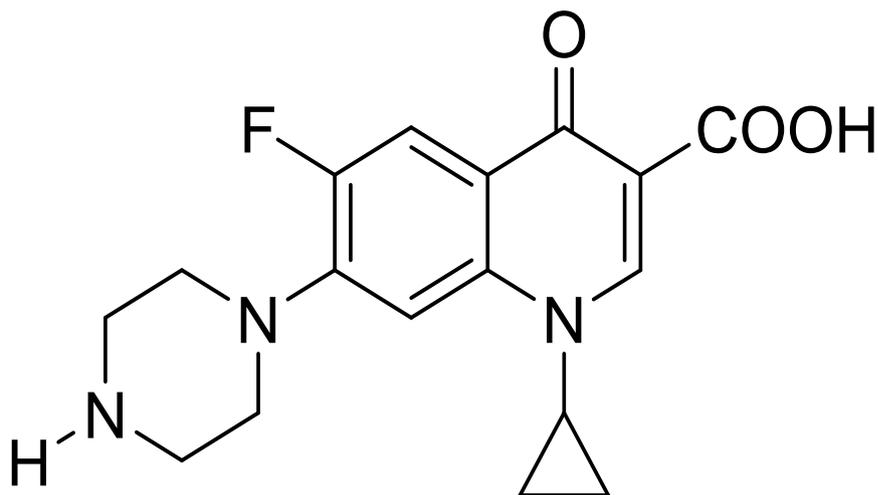


Figure 13 : Ciprofloxacine

1.2.3.2 Spectre d'action

La ciprofloxacine est efficace contre :

Aérobies à Gram +	Aérobies à Gram -	Anaérobies	Autres
<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Mobiluncus</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Staphylococcus méticilline-sensible</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Peptostreptococcus</i>	
	<i>Campylobacter</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	
	<i>Citrobacter freundii</i>		
	<i>Enterobacter cloacae</i>		
	<i>Escherichia coli</i>		
	<i>Haemophilus influenzae</i>		
	<i>Klebsiella oxytoca</i>		
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
	<i>Legionella</i>		
	<i>Moraxella catarrhalis</i>		
	<i>Morganella morganii</i>		
	<i>Neisseria</i>		
	<i>Pasteurella</i>		
	<i>Proteus mirabilis</i>		
	<i>Proteus vulgaris</i>		
	<i>Providencia</i>		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	<i>Salmonella</i>		
	<i>Serratia</i>		
	<i>Shigella</i>		
	<i>Vibrio spp.</i>		
	<i>Yersinia</i>		

Tableau 5 : Spectre d'action de la ciprofloxacine (source : affsaps, novembre 2005)

1.2.4 Résistance aux quinolones

1.2.4.1 Mécanismes de résistance

1.2.4.1.1 Modification de la cible enzymatique

Les cibles des quinolones (l'ADN gyrase et la topoisomérase IV) sont des enzymes composées de deux paires de sous-unités. Il s'agit respectivement de GyrA et GyrB pour l'ADN gyrase et de ParC et ParE pour la topoisomérase IV qui présentent une homologie structurale de leur partie N-terminale (Webber et al. 2001). Les mutations apparaissant en premier chez les Gram – sont situées sur GyrA alors qu'elles sont situées sur ParC chez les Gram + (Jacoby 2005).

Dans le cas de l'ADN gyrase les mutations ont surtout lieu dans la région N-terminale appelée « quinolone resistance-determining region » (QRDR). Elle est localisée au niveau des acides aminés Ala67-Gln106 pour GyrA et Asp426-Lys447 pour GyrB. Les mutations apparaissent surtout au niveau des codons 83 (sérine) et 87 (aspartate) qui sont proches du site actif de l'ADN gyrase. Ceci entraîne une diminution de l'affinité des quinolones avec leur cible enzymatique (Hooper 1999). La fréquence des mutations sur GyrA est plus élevée que sur GyrB (Gebru et al. 2012).

Une seule mutation de l'ADN gyrase est nécessaire pour diminuer la sensibilité bactérienne aux quinolones, notamment chez *Escherichia coli* pour laquelle une seule mutation permet un haut niveau de résistance à l'acide nalidixique (Hopkins et al. 2005), mais des mutations supplémentaires peuvent augmenter le niveau de résistance aux quinolones (Jacoby 2005).

Dans le cas de la topoisomérase IV une seule mutation n'est pas suffisante pour permettre une résistance aux quinolones. Il s'agit en réalité d'une deuxième étape vers des hauts niveaux de résistance aux fluoroquinolones (Liu et al. 2012). Cependant on retrouve là encore le QRDR avec une correspondance entre les codons 83, 81, et 87 de GyrA et les codons 79 (sérine), 80 et 83 (aspartate) de ParC. Les mutations sur ParC sont plus fréquentes que sur ParE.

Il est à noter qu'une succession d'acquisition de résistance est nécessaire pour l'obtention d'un haut niveau de résistance aux quinolones. Chez les bactéries Gram - une mutation sur GyrA confère un faible niveau de résistance aux quinolones (mais suffisant pour la résistance à l'acide nalidixique par exemple), puis une deuxième mutation sur ParC (préférentiellement les codons 80 (sérine) ou 84 (glutamate)) permet une résistance modérée à la ciprofloxacine notamment. Les troisième et quatrième mutations (respectivement sur GyrA et sur ParC) permettent l'obtention d'un haut niveau de résistance aux quinolones.

Chez les bactéries Gram +, la résistance s'exprime surtout après une mutation sur ParC.

1.2.4.1.2 Diminution de la perméabilité membranaire

Les bactéries Gram – sont capables de réguler leur perméabilité membranaire en diminuant l'expression des porines membranaires (OmpF et OmpC chez *Escherichia coli*) et réduisant ainsi la diffusion passive des quinolones.

Dans le cas d'*Escherichia coli*, la mutation est placée sur le gène *marRAB* et entraîne une augmentation de l'expression de MarA ce qui conduit à une diminution de la traduction de l'ARN *ompF* qui code pour des porines membranaires (Hooper 1999).

1.2.4.1.3 Augmentation de l'efflux

Les bactéries possèdent des systèmes d'efflux non spécifiques permettant entre autres de rejeter les quinolones. Ces pompes peuvent être encodées par des gènes chromosomiques ou plasmidiques (Ruiz et al. 2012).

Dans le cas d'*Escherichia coli*, la pompe à efflux AcrAB-TolC peut être plus exprimée si une mutation a eu lieu sur le gène *acrAB* (Rodríguez-Martínez et al. 2011).

1.2.4.1.4 Résistance plasmidique

Il existe trois types de résistances plasmidiques : le gène *qnr*, les gènes *qepA* et *OqxAB* ainsi que le gène *aac(6')-Ib-cr* (Guan and al. 2012).

Le gène *qnr* code pour une protéine de 218 acides aminés, appelée Qnr (QnrA, QnrB, QnrS, QnrC, QnrVC et QnrD), qui permet la protection de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV contre les quinolones (Li 2005). Il est localisé dans un intégron de classe 1 (Wang et al. 2004).

Le gène *aac(6')-Ib-cr* est une variante du gène *aac(6')-Ib* apparu suite à la survenue d'une double mutation sur ce dernier : l'acide aminé 102 tryptophane est muté en arginine et l'aspartate 179 est muté en tyrosine (Fàbrega et al. 2009). Ce nouveau gène code pour une protéine provoquant une N-acétylation de la fonction pipérazine-amine de la ciprofloxacine, diminuant ainsi la sensibilité bactérienne à cette dernière (Cesaro et al. 2008).

Le gène *qepA* quant à lui code pour une pompe d'efflux. Ce dernier semble moins répandu que les deux précédents (Ma et al. 2009).

Bien que ces gènes ne procurent pas une très forte résistance aux quinolones ils peuvent être très facilement transmis (horizontalement ou verticalement), ce qui

permet une large diffusion de la résistance et une sélection de mutations procurant une plus forte résistance aux quinolones.

1.2.4.2 Etat actuel des résistances aux quinolones

Les premières résistances aux quinolones ont été découvertes aux débuts des années 90 et ne cessent de croître depuis lors (Dalhoff 2012). Elles étaient à l'origine connues comme uniquement chromosomiques mais des résistances plasmidiques ont été mise en évidence pour la première fois en 1998 (Martinez-Martinez et al. 1998).

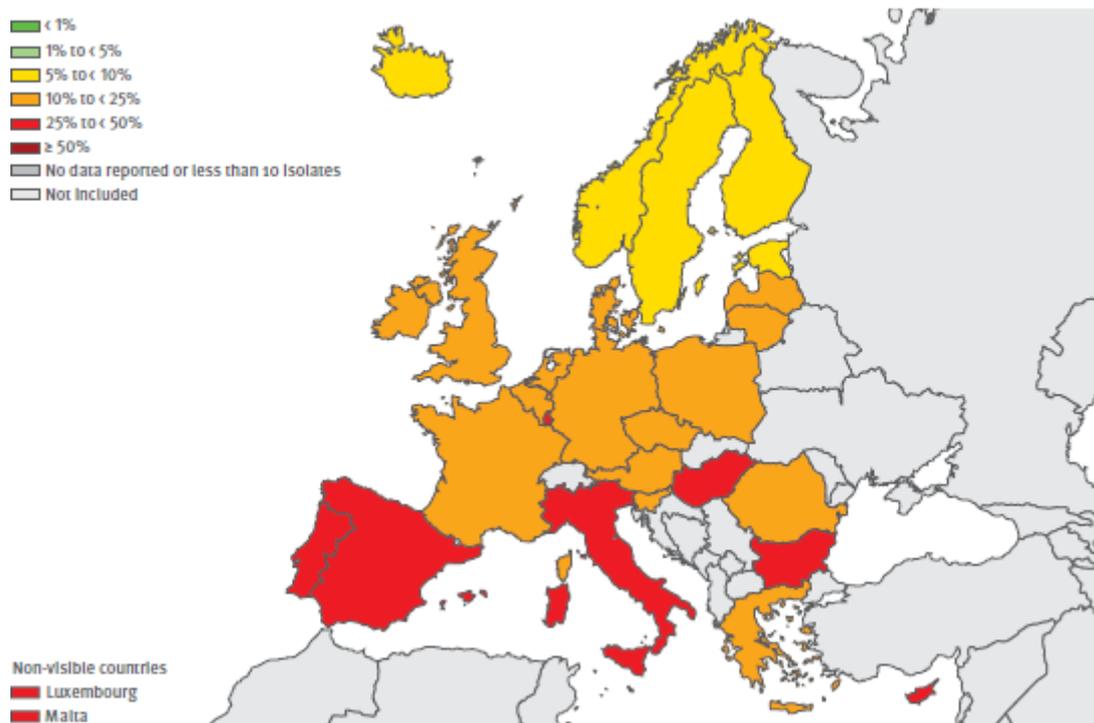


Figure 14 : Pourcentage d'*Escherichia coli* résistantes aux fluoroquinolones en 2009 (source : ecdc, antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2009)



Figure 15 : Pourcentage d'*Escherichia coli* résistantes aux fluoroquinolones en 2012 (source : ecdc, antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2012)

1.3 Conclusion et projet de thèse

La revue bibliographique a montré que les résistances aux bêtalactamines et aux quinolones étaient en constante progression dans la population humaine. Il a également été montré que les bactéries résistantes aux antibiotiques présentes chez l'animal pouvaient être transmises à l'Homme.

Il semble donc primordial de limiter l'impact des antibiotiques dans le monde animal afin de limiter les transmissions de résistance animal-Homme.

L'objectif de cette thèse est d'évaluer la prévalence de la résistance aux antibiotiques dans la flore digestive de chiens afin d'évaluer le risque de transmission de ces résistances à l'Homme. Les expériences ont consisté à évaluer la résistance des entérobactéries intestinales de chiens à quatre antibiotiques : deux beta-lactamines, l'amoxicilline et le céfotaxime, et deux quinolones, l'acide nalidixique et la ciprofloxacine.

2 Deuxième partie : Etude expérimentale

2. Etude expérimentale

La mesure de la prévalence du portage intestinal d'entérobactéries résistantes a été réalisée chez des chiens amenés en consultation à l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse. Les recrutements ont été réalisés au sein des consultations de dermatologie, de médecine générale et de médecine préventive.

2.1 Matériels et méthodes

2.1.1 Technique de prélèvement

2.1.1.1 Animaux inclus dans l'étude

Les animaux ont été prélevés après obtention du consentement de leur propriétaire. Les chiens inclus dans l'étude ne devaient pas avoir reçu d'antibiotiques depuis 4 semaines et ne devaient pas avoir la diarrhée.

Les critères d'inclusion n'incluaient aucune limitation en termes de race, d'âge, de poids ou de sexe.

.

2.1.1.2 Prélèvement des échantillons

Les prélèvements ont été récupérés par écouvillonnage rectal. Ils ont ensuite été vortexés dans les 30 secondes suivant le prélèvement et immédiatement placés à +4°C. L'analyse a eu lieu dans les 24 heures suivant l'écouvillonnage.

2.1.2 Mise en culture

Pour chaque prélèvement :

- 100 µL de prélèvement dilué au dixième, centième et millième étaient ensemencés chacun sur une boîte de gélose mac conkey sans antibiotique.

- 100 µL de prélèvement non dilué, dilué au dixième et au centième étaient ensemencés chacun sur une boîte de gélose mac conkey contenant 100 µg/mL d'amoxicilline.
- 100 µL de prélèvement non dilué, dilué au dixième et au centième étaient ensemencés chacun sur une boîte de gélose mac conkey contenant 1.5 µg/mL de céfotaxime
- 100 µL de prélèvement non dilué, dilué au dixième et au centième étaient ensemencés chacun sur une boîte de gélose mac conkey contenant 20 µg/mL d'acide nalidixique.
- 100 µL de prélèvement non dilué, dilué au dixième et au centième étaient ensemencés chacun sur une boîte de gélose mac conkey contenant 2 µg/mL de ciprofloxacine.

Les témoins négatifs consistaient en l'application d'une solution stérile sur les géloses.

Les témoins positifs consistaient en la mise en culture des souches bactériennes suivantes :

- E. coli ATCC 25922 sensible à tous les antibiotiques étudiés dans notre cas.
- E. coli K12 NaIR résistante à l'acide nalidixique et sensible à l'amoxicilline, au céfotaxime et à la ciprofloxacine.
- K. pneumonia ATCC 700603 porteuse d'une bêta-lactamase à spectre étendu donc résistante à l'amoxicilline et au céfotaxime et sensible à l'acide nalidixique et à la ciprofloxacine.
- E. coli 2S2Z1 résistante à tous les antibiotiques étudiés dans notre cas.
- E. coli 2S2F4 résistante à tous les antibiotiques étudiés dans notre cas.

Les deux dernières souches témoins ont été isolées dans des effluents d'abattoirs.

Les géloses ainsi inoculées étaient ensuite placées à 37°C pendant 18 à 24 heures.

2.1.3 Dénombrement des colonies

Suite à l'incubation, les plaques contenant de 10 à 300 colonies ont été intégralement comptées, celles contenant plus de 300 colonies étaient divisées en 2 ou 4 zones afin de faciliter le comptage. Seuls les prélèvements avec des dénombrements d'entérobactéries totales égaux ou supérieurs à 10^4 UFC/mL ont été inclus dans l'étude.

2.1.4 Analyse statistique

Compte-tenu de la faiblesse des effectifs, les résultats ont été analysés au moyen du test exact de Fisher.

2.2 Résultats

2.2.1 Effectifs

Au total 158 chiens ont été prélevés, parmi lesquels les écouvillonnages rectaux ont permis de détecter des entérobactéries chez 151 des chiens, soit 95% des animaux prélevés. Cependant, seuls 89 échantillons (soit 56% des animaux prélevés) ont présenté des dénombrements d'entérobactéries égaux ou supérieurs à 10^4 UFC/mL et ont été inclus dans la suite de l'analyse. Les autres échantillons n'ont pas été inclus afin d'éviter une surestimation du nombre de faux négatifs, par défaut de détection de souches résistantes très minoritaires.

La prévalence des résistances présentée dans la suite des résultats a été établie sur la base de l'effectif des 89 chiens inclus dans l'étude.

2.2.2 Prévalence des résistances chez les entérobactéries

Parmi les 89 échantillons de flore fécale inclus, 71 présentaient des entérobactéries résistantes à au moins un des antibiotiques testés soit 81%.

2.2.2.1 Prévalence des résistances aux 4 antibiotiques

La prévalence des résistances aux 4 antibiotiques testés est présentée dans la figure 16.

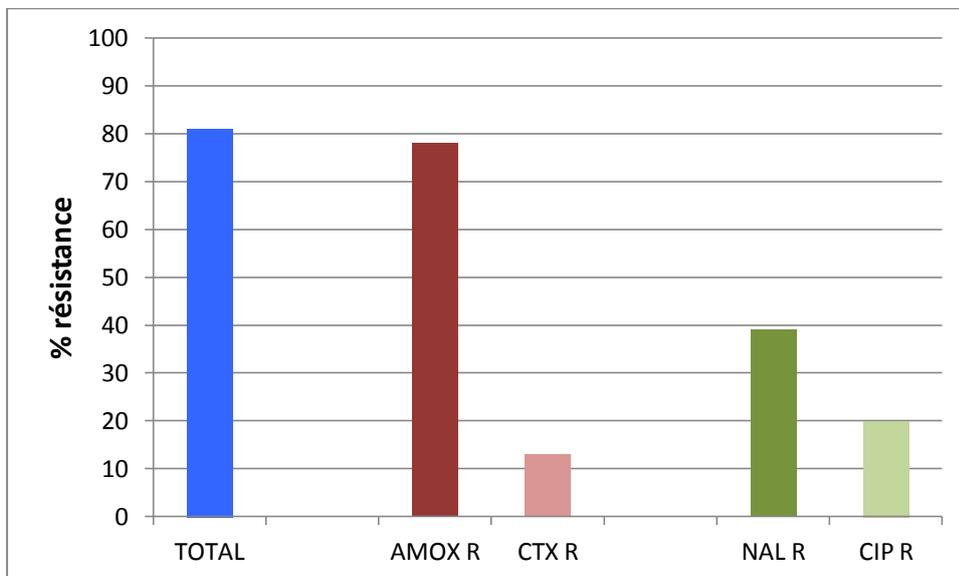


Figure 16 : Prévalence des résistances aux 4 antibiotiques testés

Parmi les 89 prélèvements inclus dans l'étude, 69 étaient résistants à l'amoxicilline (AMOX-R) soit 78% et 12 étaient résistants au céfotaxime (CTX-R) soit 13%. Tous les prélèvements CTX-R étaient également AMOX-R.

Parmi les 89 prélèvements inclus dans l'étude, 35 étaient résistants à l'acide nalidixique (NAL-R) soit 39% et 18 étaient résistants à la ciprofloxacine (CIP-R) soit 20%. Dix-sept des 18 prélèvements CIP-R étaient également NAL-R.

Le prélèvement mettant en évidence une résistance bactérienne à la ciprofloxacine (CIP-R) sans résistance bactérienne à l'acide nalidixique (NAL-S) était probablement un faux négatif. En effet comme exposé dans la partie bibliographique l'acquisition de la résistance à l'acide nalidixique correspond à la première étape menant à l'acquisition d'une résistance à la ciprofloxacine. Ce résultat peut être la conséquence d'un inoculum de départ trop faible, associé avec une faible proportion des souches d'entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique et à la ciprofloxacine, conduisant à une répartition aléatoire des bactéries sur les géloses lors de l'ensemencement.

2.2.2.2 Associations des résistances aux bêta-lactamines et aux quinolones au sein d'une même flore digestive.

L'association au sein d'une même flore des résistances aux deux bêta-lactamines et à la ciprofloxacine est présentée dans la figure 17.

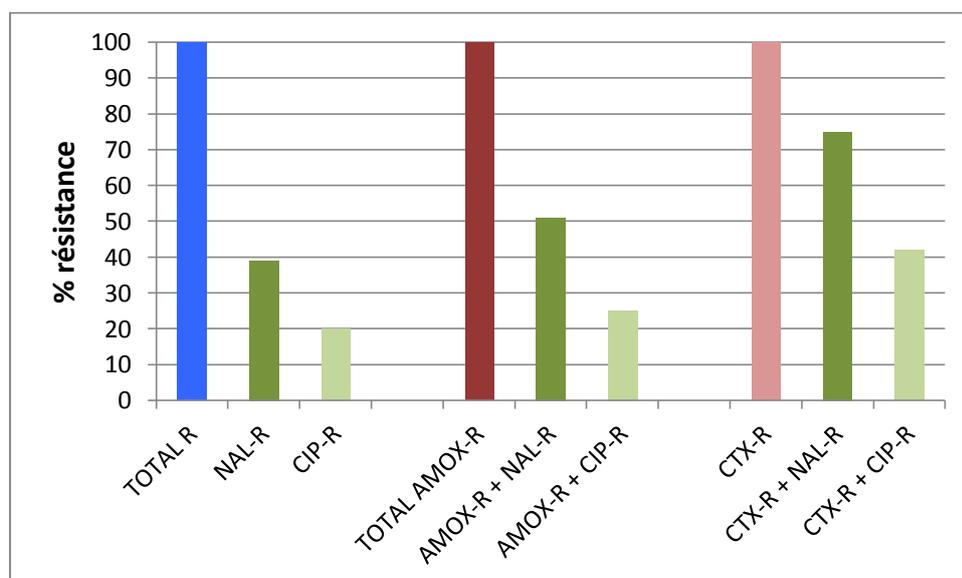


Figure 17 : Association des résistances aux bêta-lactamines et à la ciprofloxacine au sein d'une même flore

La figure 17 rappelle que les prévalences de NAL-R et CIP-R étaient respectivement de 39% et 20% des 89 animaux positifs en résistance (barre bleue). Elle indique que les prévalences NAL-R et CIP-R étaient respectivement de 51% et 25% des 69 animaux AMOX-R (barre rouge sombre) et 75% et 42% des 12 animaux CTX-R (barre rose).

Si l'on considère les résistances au céfotaxime et à la ciprofloxacine, elles étaient associées chez 5 animaux sur 89, soit 6% du total. Cette association était présente chez 29% des flores CIP-R et 40% des flores CTX-R.

2.2.3 Prévalence des résistances par motif de consultation

2.2.3.1 Effectifs par motif de consultation

Comme représenté sur la figure 18, la répartition par motif de consultation des chiens inclus dans l'étude a été la suivante : 55 échantillons provenaient du service de dermatologie soit 61%, 14 provenaient de médecine générale soit 16% et les 20 restants provenaient de médecine préventive soit 23%.

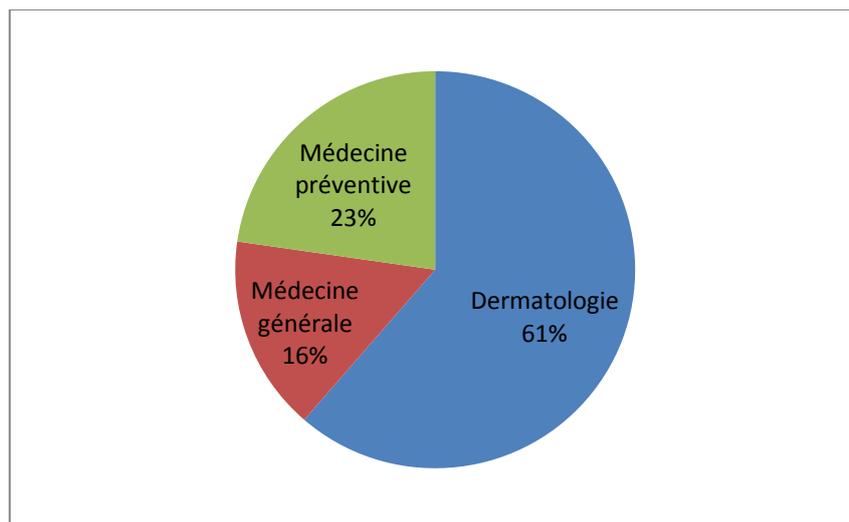


Figure 18 : Répartition des effectifs inclus par motif de consultation

2.2.3.2 Prévalence des résistances

La prévalence des résistances aux 4 antibiotiques selon le motif de consultation est présentée dans la figure 19.

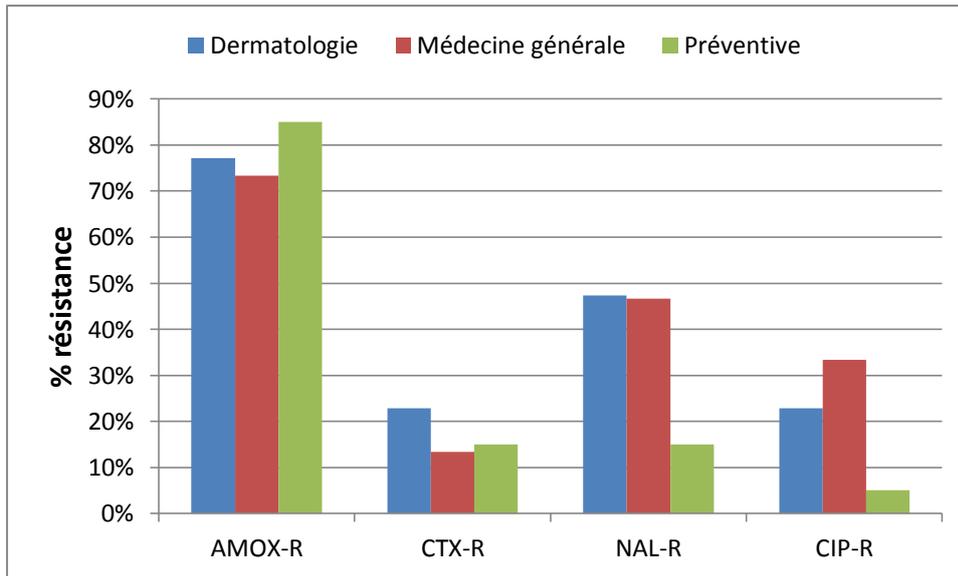


Figure 19 : Prévalence des résistances selon le motif de consultation

Les prévalences des flores AMOX-R sont homogènes entre les trois motifs de consultation, alors qu'elles présentent des différences pour les trois autres antibiotiques. Les flores CXT-R semblent plus fréquentes pour la dermatologie (23%), par rapport aux deux autres motifs de consultation (13-15% pour médecine générale et médecine préventive). Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0.7$; test de Fisher).

Pour les deux quinolones, une nette différence de prévalence des flores NAL-R et CIP-R a été constatée entre d'une part les consultations de dermatologie et de médecine générale (47% et 23-33% pour NAL-R et CIP-R, respectivement), et la consultation de médecine préventive de l'autre (15% et 5% pour NAL-R et CIP-R, respectivement). Cette différence est statistiquement significative pour les prévalences NAL-R ($p=0.028$; test de Fisher) et non significative pour les prévalences CIP-R ($p=0.087$; test de Fisher).

2.2.4 Analyse descriptive de la population des chiens inclus dans l'étude

Un certain nombre de covariables démographiques ont été recueillies pour décrire l'échantillon de chiens étudié.

2.2.4.1 Répartition par sexe

La population était composée de 44 femelles entières soit 49%, de 6 femelles stérilisées soit 7%, de 36 mâles entiers soit 41% et de 3 mâles stérilisés soit 3%, comme le montre la figure 20.

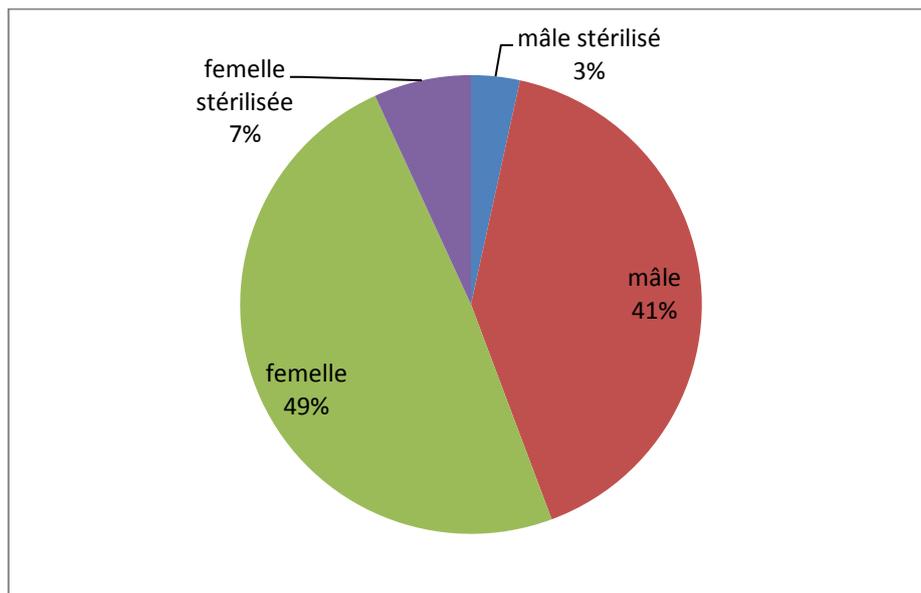


Figure 20 : Répartition des sexes

2.2.4.2 Répartition par régime alimentaire

La population était composée de 76 chiens nourris avec des aliments du commerce soit 85%, de 5 chiens nourris avec une ration ménagère soit 6% et de 8 chiens nourris avec un mélange des deux soit 9%, comme illustré sur la figure 21.

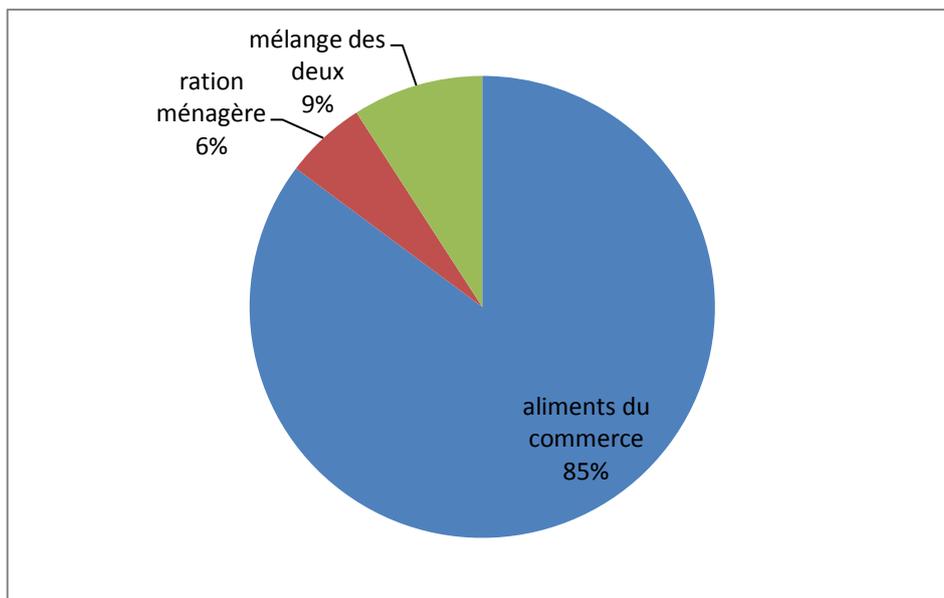


Figure 21 : Répartition des régimes alimentaires

2.2.4.3 Répartition des âges

Comme le montre la figure 22, la population était composée de 12 chiens âgés de 2 ans ou moins soit 14%, de 26 chiens âgés de 2.5 à 4 ans soit 28%, de 9 chiens âgés de 4.5 à 6 ans soit 10%, de 14 chiens âgés de 6.5 à 8 ans soit 16%, de 9 chiens âgés de 8.5 à 10 ans soit 20%, de 12 chiens âgés de 10.5 à 12 ans soit 14 % et de 7 chiens âgés de 12.5 à 14 ans soit 8%.

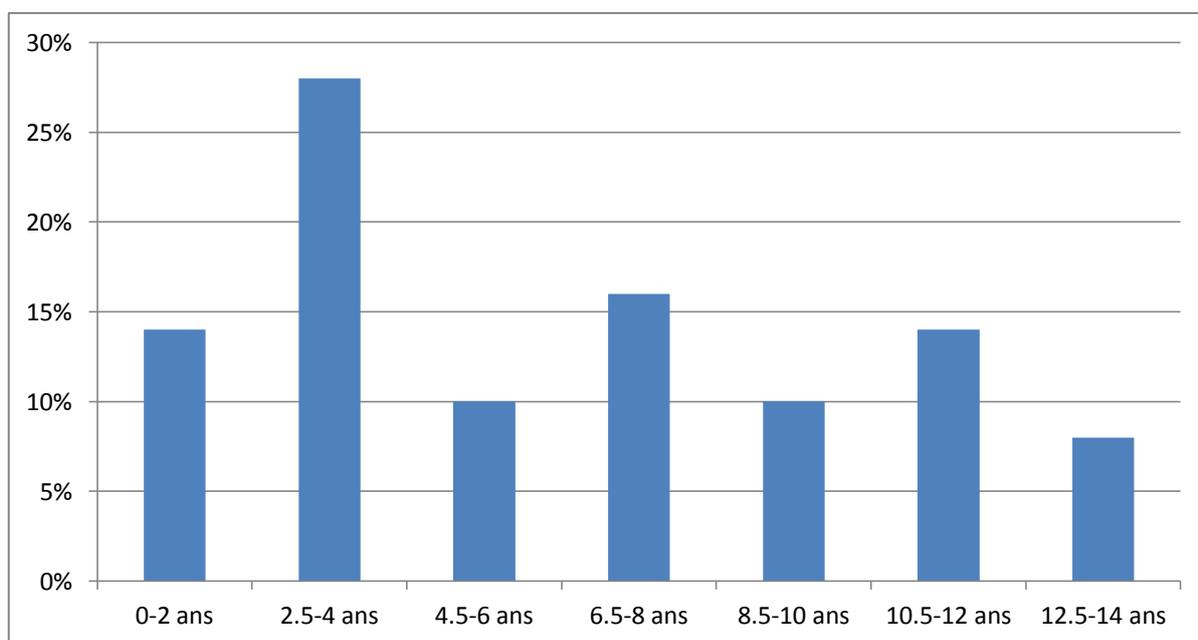


Figure 22 : Répartition des âges

2.2.4.4 Répartition des poids

La figure 23 représente la répartition des poids au sein de notre population.

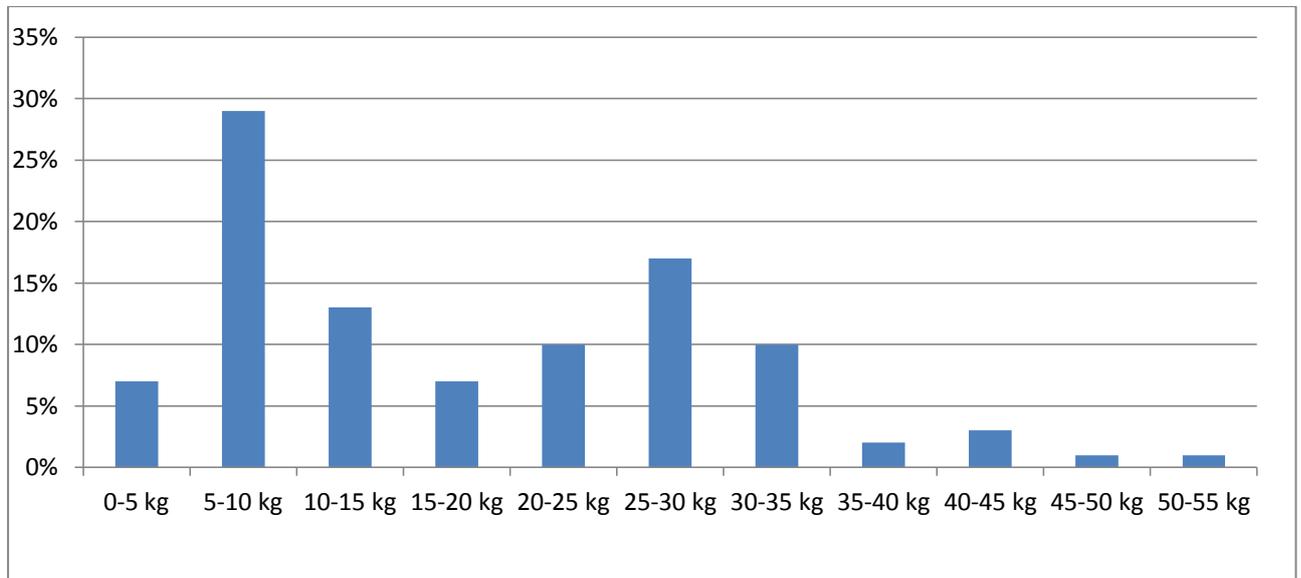


Figure 23 : Répartition des poids

La population totale était composée de 7% de chiens pesant de 0 à 5kg (6 individus), 29% pesant 5-10 kg (27 individus), 13% pesant 10-15 kg (11 individus), 7% pesant 15-20 kg (6 individus), 10% pesant 20-25 kg (8 individus), 17% pesant 25-30 kg (15 individus), 10% pesant 30-35 kg (9 individus), 2% pesant 35-40 kg (2 individus), 3% pesant 40-45 kg (3 individus), 1% pesant 45-50 kg (1 individu) et 1% pesant 50-55 kg (1 individu).

2.2.4.5 Caractéristiques selon le motif de consultation

Les distributions des caractéristiques démographiques (âge, sexe, poids) et du régime alimentaire des chiens selon le motif de consultation qui ont été réalisées sont présentées dans l'annexe 3.

Dans l'ensemble, les distributions de ces caractéristiques ne sont pas significativement différentes entre les motifs de consultation.

Discussion

Le principal résultat de cette étude est la détermination de la prévalence de la résistance à 4 antibiotiques au sein de la flore digestive de chiens provenant des consultations du Centre Hospitalier Universitaire de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. Les chiens ont été recrutés au niveau des consultations de dermatologie, médecine interne et médecine préventive.

Les antibiotiques ont été choisis parmi les familles des beta-lactamines et des quinolones. L'amoxicilline est une bêta-lactamine largement utilisée en médecine humaine et vétérinaire, le céfotaxime une céphalosporine de 3^{ème} génération qui n'est pas commercialisé en France en médecine vétérinaire. L'acide nalidixique est une quinolone et la ciprofloxacine une fluoroquinolone qui ne sont ni l'une ni l'autre commercialisées en médecine vétérinaire. La résistance à l'acide nalidixique correspond à une première étape menant à l'acquisition d'une résistance à la ciprofloxacine.

La prévalence des résistances dans la population des entérobactéries a été de 78% pour l'amoxicilline, 13% pour le céfotaxime, 38% pour l'acide nalidixique et 20% pour la ciprofloxacine.

Les résultats de prévalence obtenus sont similaires à ceux d'une étude menée par Leite-Martins et al. (2014) dans laquelle 78 chiens ont été prélevés lors de leur venue à l'hôpital vétérinaire de Porto pour consultation médicale ou préventive, et pour lesquels les pourcentages de résistances étaient les suivants : 18.9% de résistance au céfotaxime, 39.1% de résistance à l'acide nalidixique et 35.2% de résistance à la ciprofloxacine.

D'autres études ont montré, selon les antibiotiques, des prévalences similaires ou différentes :

- Nam et al. (2010) : sur un effectif de 628 chiens errants en Corée du Sud, les prévalences étaient similaires à notre étude pour l'acide nalidixique et la ciprofloxacine, et inférieures pour l'amoxicilline et le céfotaxime (<6%)
- Leonard et al. (2012) : sur un effectif de 133 chiens sains en Ontario, les prévalences étaient inférieures à notre étude pour l'acide nalidixique, la ciprofloxacine et l'amoxicilline (<6% ; céfotaxime non testé)
- Ogeer-Gyles et al. (2006) : sur un effectif de 155 chiens hospitalisés en soins intensifs en Ontario, les prévalences (à l'admission) étaient inférieurs pour l'acide nalidixique (<10% ; ciprofloxacine non testé) et similaires pour le céfotaxime (12.3% ; amoxicilline non testé).

Il est à noter qu'une étude récente réalisée en France (Haenni et al. 2014) portant sur l'analyse des flores fécales (écouvillons rectaux) de chiens présentés en consultation de médecine préventive, a déterminé une prévalence de 18.5% du portage par les entérobactéries fécales de gènes de résistance de type CTX-M

(codant pour des bêta-lactamases à spectre étendu) et de type CMY-2 (codant pour des céphalosporinases).

La comparaison de ces données avec des données chez l'Homme est difficile, car la plupart des études de prévalence s'intéressent d'abord aux bactéries pathogènes. Les quelques études qui explorent le portage fécal de souches d'entérobactéries résistantes se focalisent sur la résistance aux céphalosporines et aux bêta-lactamases plasmidiques. Ainsi, Nicolas-Chanoine et al. (2013) ont déterminé sur un échantillon de 345 sujets sains une prévalence de 6% du portage fécal d'*Escherichia coli* producteurs de bêta-lactamases à spectre étendu.

Afin de mettre nos travaux en relation avec l'ensemble de ces données, il serait intéressant de déterminer quel mécanisme est à l'origine de la résistance au céfotaxime. La recherche des déterminants moléculaires de cette résistance, et en particulier l'implication de plasmides, est en cours.

En effet l'existence de mécanismes de résistances plasmidiques dans la flore fécale des animaux domestiques augmente les possibilités de transfert horizontal de ces résistances vers les bactéries hébergées par l'Homme.

Un résultat intéressant de cette étude est la comparaison des prévalences des résistances selon le motif de consultation des animaux. Malgré la faiblesse des effectifs, une différence statistiquement significative a été observée pour la résistance à l'acide nalidixique entre les consultations de dermatologie/médecine générale d'un côté, et la médecine préventive de l'autre.

Bien que nous n'ayons pas accès à l'historique de chaque animal, il est possible d'émettre l'hypothèse que les animaux accueillis en dermatologie/médecine pourraient être plus exposés à des traitements antibiotiques antérieurs que ceux qui sont accueillis en médecine préventive. Dans le même ordre d'idée, les prévalences observées chez les chiens admis en consultation de médecine préventive pourraient être plus représentatives de celles de la population générale des chiens. Dans des études futures, il serait intéressant d'accroître le recrutement des animaux dans ce secteur.

Lors de cette étude, nous avons recueilli un certain nombre de caractéristiques individuelles, telles que le sexe, l'âge, le poids et le régime alimentaire des animaux.

En première analyse, aucune d'entre elle ne semble liée aux prévalences observées, ni aux différences entre les motifs de consultation.

CONCLUSION

A l'heure actuelle l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire doit être ré-évaluée du fait de l'inquiétude grandissante quant à l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques et à leur transmission à l'Homme. Les transmissions de bactéries antibiorésistantes entre les espèces animales et l'Homme sont aujourd'hui bien documentées et de nombreuses études évaluent la prévalence des bactéries antibiorésistantes chez les animaux de rentes. En revanche, peu d'études sont menées sur ce même sujet chez les animaux de compagnie. Cette thèse a donc été menée afin d'évaluer la prévalence de la résistance aux antibiotiques dans la flore fécale de chiens.

Ce travail a mis en évidence que, parmi les 89 chiens inclus dans l'étude, 81% présentaient des entérobactéries résistantes à au moins un des antibiotiques testés, 78% présentaient des entérobactéries résistantes à l'amoxicilline, 13% au céfotaxime, 38% à l'acide nalidixique et 20% à la ciprofloxacine.

La prévalence du portage d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (céfotaxime), dont certains des déterminants moléculaires sont localisés sur des plasmides, met en lumière le rôle de réservoir de gènes de résistance que joue vraisemblablement la flore fécale de nos animaux de compagnie.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, *Alain BOUSQUET-MELOU*, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de *Caroline FEUILLASTRE* intitulée « *Prévalence de la résistance aux antibiotiques dans la flore digestive de chiens en consultation à l'ENVT.* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

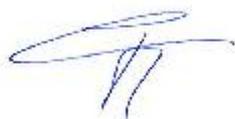
Fait à Toulouse, le 22 décembre 2014
Professeur Alain BOUSQUET-MELOU
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON



Vu :
Le Président du jury :
Professeur Christine ROQUES



Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université
Paul Sabatier
Professeur Bertrand MONTHUBERT
Par délégation, la Vice-Présidente du CFVU
Madame Régine ANDRÉ OBRECHT



Mlle FEUILLASTRE Caroline
a été admise au concours en : 2003
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 25/05/2013
a validé son année d'approfondissement le : 23/10/2014
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

BIBLIOGRAPHIE

BABIC, M, HUJER, A et BONOMO, R, 2006. What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. *Drug Resistance Updates*. juin 2006. Vol. 9, n° 3, pp. 142-156.

BRADFORD, P. A., 2001. Extended-Spectrum -Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. *Clinical Microbiology Reviews*. 1 octobre 2001. Vol. 14, n° 4, pp. 933-951.

CESARO, A., BETTONI, R. R. D., LASCOLS, C., MERENS, A., SOUSSY, C. J. et CAMBAU, E., 2008. Low selection of topoisomerase mutants from strains of *Escherichia coli* harbouring plasmid-borne qnr genes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 6 mars 2008. Vol. 61, n° 5, pp. 1007-1015.

CHEMELLE, Julie-Anne, 2010. *Étude par modélisation moléculaire de l'effet allergène des antibiotiques de la famille des β -lactamines, tant sur le plan immédiat que retardé*. Université Claude Bernard-Lyon I.

DALHOFF, A., 2012. Resistance surveillance studies: a multifaceted problem—the fluoroquinolone example. *Infection*. juin 2012. Vol. 40, n° 3, pp. 239-262.

FÀBREGA, Anna, MADURGA, Sergi, GIRALT, Ernest et VILA, Jordi, 2009. Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Microbial Biotechnology*. janvier 2009. Vol. 2, n° 1, pp. 40-61.

FAURE, 2010. *Transfert d'un gène de résistance aux β -lactamines blaCTX-M-9 entre *Salmonella* et les entérobactéries de la flore intestinale humaine: impact d'une antibiothérapie*. Université de Rennes I.

GEBRU, Elias, DAMTE, Dereje, CHOI, Myung-Jin, LEE, Seung-Jin, KIM, Young-Hoan et PARK, Seung Chun, 2012. Mutant prevention concentration and phenotypic and molecular basis of fluoroquinolone resistance in clinical isolates and in vitro-selected mutants of *Escherichia coli* from dogs. *Veterinary Microbiology*. janvier 2012. Vol. 154, n° 3-4, pp. 384-394.

GUAN, Xizhou, XUE, Xinying et LIU, Yuxia, 2012. Plasmid-mediated quinolone resistance - current knowledge and future perspectives. *Journal of international medical research*. 15 septembre 2012. N° 41, pp. 20-30.

GUERIN, J.M., 1998. Place du céfotaxime parmi les céphalosporines de troisième génération chez l'adulte. Considérations bactériologiques et pharmacologiques. *Med Mal Infect*. 1998. N° 28, pp. 967-78.

HAENNI, M., SARAS, E., METAYER, V., MEDAILLE, C. et MADEC, J.-Y., 2014. High Prevalence of blaCTX-M-1/IncI1/ST3 and blaCMY-2/IncI1/ST2 Plasmids in Healthy Urban Dogs in France. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 septembre 2014. Vol. 58, n° 9, pp. 5358-5362. DOI 10.1128/AAC.02545-14.

- HOOPER, David C., 1999. Mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Drug Resistance Updates*. 1999. N° 2, pp. 38-55.
- HOPKINS, Katie L., DAVIES, Robert H. et THRELFALL, E. John, 2005. Mechanisms of quinolone resistance in *Escherichia coli* and *Salmonella*: Recent developments. *International Journal of Antimicrobial Agents*. mai 2005. Vol. 25, n° 5, pp. 358-373.
- JACOBY, George A., 2005. Mechanisms of resistance to quinolones. *Clinical Infectious Diseases*. 2005. Vol. 41, n° Supplement 2, pp. S120–S126.
- LEITE-MARTINS, Liliana R., MAHÚ, Maria I.M., COSTA, Ana L., MENDES, Ângelo, LOPES, Elisabete, MENDONÇA, Denisa M.V., NIZA-RIBEIRO, João J.R., DE MATOS, Augusto J.F. et DA COSTA, Paulo Martins, 2014. Prevalence of antimicrobial resistance in enteric *Escherichia coli* from domestic pets and assessment of associated risk markers using a generalized linear mixed model. *Preventive Veterinary Medicine*. septembre 2014.
- LEONARD, E. K., 2012. Comparison of antimicrobial resistance patterns of *Salmonella* spp. and *Escherichia coli* recovered from pet dogs from volunteer households in Ontario (2005-06). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 janvier 2012. Vol. 67, n° 1, pp. 174-181.
- LI, Xian-Zhi, MEHROTRA, Manisha, GHIMIRE, Shiva et ADEWOYE, Lateef, 2007. β -Lactam resistance and β -lactamases in bacteria of animal origin. *Veterinary Microbiology*. avril 2007. Vol. 121, n° 3-4, pp. 197-214.
- LI, Xian-Zhi, 2005. Quinolone resistance in bacteria: emphasis on plasmid-mediated mechanisms. *International Journal of Antimicrobial Agents*. juin 2005. Vol. 25, n° 6, pp. 453-463.
- LIU, Xiaoqiang, BOOTHE, Dawn M., THUNGRAT, Kamoltip et ALY, Sherine, 2012. Mechanisms accounting for fluoroquinolone multidrug resistance *Escherichia coli* isolated from companion animals. *Veterinary Microbiology*. 12 juillet 2012. N° 161, pp. 159-168.
- MA, J., ZENG, Z., CHEN, Z., XU, X., WANG, X., DENG, Y., LU, D., HUANG, L., ZHANG, Y., LIU, J. et WANG, M., 2009. High Prevalence of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinants *qnr*, *aac(6^v)-Ib-cr*, and *qepA* among Ceftiofur-Resistant Enterobacteriaceae Isolates from Companion and Food-Producing Animals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 février 2009. Vol. 53, n° 2, pp. 519-524.
- MARTINEZ-MARTINEZ, L., PASCUAL, A. et JACOBY, G.A., 1998. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet*. 1998. N° 351, pp. 797-799.
- NAM, Hyang-Mi, 2010. Prevalence of antimicrobial resistance in fecal *Escherichia coli* isolates from stray pet dogs and hospitalized pet dogs in Korea. *Microbial Drug Resistance*. 2010. Vol. 16, n° 1, pp. 75–79.
- NICOLAS-CHANOINE, M.-H., 2013. 10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* faecal

carriage in a Parisian check-up centre. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 mars 2013. Vol. 68, n° 3, pp. 562-568.

OGEER-GYLES, Jennifer, 2006. Development of antimicrobial drug resistance in rectal *Escherichia coli* isolates from dogs hospitalized in an intensive care unit. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2006. Vol. 229, n° 5, pp. 694-699.

PHILIPPON, A., ARLET, G. et JACOBY, G. A., 2002. Plasmid-Determined AmpC-Type β -Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 janvier 2002. Vol. 46, n° 1, pp. 1-11.

POOLE, K., 2004. Resistance to beta-lactam antibiotics. *Cellular and Molecular Life Sciences*. août 2004. Vol. 61, n° 17.

RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, José Manuel, VELASCO, Carmen, PASCUAL, Álvaro, CANO, María Eliecer, MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, Luis, MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, Luis et PASCUAL, Álvaro, 2011. Plasmid-mediated quinolone resistance: an update. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2011. Vol. 17, n° 2, pp. 149-182.

ROLINSON, George N., 1998. Forty years of beta-lactam research. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1998. Vol. 41, n° 6, pp. 589-603.

RUBIN, Joseph E. et PITOUT, Johann D.D., 2014. Extended-spectrum β -lactamase, carbapenemase and AmpC producing Enterobacteriaceae in companion animals. *Veterinary Microbiology*. mai 2014. Vol. 170, n° 1-2, pp. 10-18.

RUIZ, Joaquim, PONS, Maria J. et GOMES, Cláudia, 2012. Transferable mechanisms of quinolone resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents*. septembre 2012. Vol. 40, n° 3, pp. 196-203.

SEIFFERT, Salome N., HILTY, Markus, PERRETEN, Vincent et ENDIMIANI, Andrea, 2013. Extended-spectrum cephalosporin-resistant gram-negative organisms in livestock: An emerging problem for human health? *Drug Resistance Updates*. février 2013. Vol. 16, n° 1-2, pp. 22-45.

SHAH, Aamer Ali, HASAN, Fariha, AHMED, Safia et HAMEED, Abdul, 2004. Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of Gram-negative bacilli producing extended-spectrum β -lactamases. *Research in Microbiology*. juillet 2004. Vol. 155, n° 6, pp. 409-421.

THERRIEN, Christian et ROGER, C. Levesque, 2000. Molecular basis of antibiotic resistance and beta-lactamase inhibition by mechanism-based inactivators: perspectives and future directions. *FEMS Microbiology Reviews*. 2000. N° 24, pp. 251-262.

WANG, M., SAHM, D. F., JACOBY, G. A. et HOOPER, D. C., 2004. Emerging Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Associated with the *qnr* Gene in *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 avril 2004. Vol. 48, n° 4, pp. 1295-1299.

WEBBER, Mark et PIDDOCK, Laura JV, 2001. Quinolone resistance in *Escherichia coli*. *Veterinary research*. 2001. Vol. 32, n° 3-4, pp. 275–284.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Résultats des dénombrements bactériens

Nb dog>	Total			Nb dog résistant à l'Amox	Cefotaxime résistance		Nb dog résistant à la CTX	Nalidixic acid résistance		Nb dog résistant à l'Ac Nal	Ciprofloxacin résistance		Nb dog résistant à la CIP
	1e4 UFC/mL	UFC/mL	UFC/mL %		UFC/mL	%		UFC/mL	%		UFC/mL	%	
	2.50E+03	<10	<0.40		<10	<0.40		<10	<0.40		<10	<0.40	
	3.72E+03	<10	<0.27		<10	<0.27		<10	<0.27		<10	<0.27	
1	2.90E+04	4.66E+03	16.07	1	<10	<0.035		3.96E+03	13.66	1	5.72E+03	1.97	1
2	2.00E+04	6.44E+03	32.20	2	<10	<0.050		2.30E+04	115.00	2	<10	<0.050	
3	1.04E+05	<10	<0.0036		<10	<0.0036		<10	<0.0036		<10	<0.0036	
	<10	<10	NA		<10	NA		<10	NA		<10	NA	
4	3.00E+04	2.40E+03	8.00	3	<10	<0.033		<10	<0.033		<10	<0.033	
	3.00E+03	<10	<0.33		<10	<0.33		<10	<0.33		<10	<0.33	
	9.00E+03	<10	<0.11		2.80E+03	31.11		<10	<0.11		1.98E+03	22.00	
	6.00E+03	<10	<0.17		<10	<0.17		<10	<0.17		<10	<0.17	
	3.52E+03	<10	<0.28		<10	<0.28		6.00E+01	1.70		<10	<0.28	
	<10	<10	NA		<10	NA		<10	NA		<10	NA	
	8.00E+03	2.00E+03	25.00		<10	<0.13		<10	<0.13		<10	<0.13	
5	1.80E+04	4.20E+02	2.33	4	<10	<0.06		<10	<0.06		<10	<0.06	
	9.60E+02	6.40E+02	66.67		<10	<1.04		<10	<1.04		<10	<1.04	
6	5.00E+04	6.00E+03	12.00	5	<10	<0.02		<10	<0.02		<10	<0.02	
	1.94E+03	<10	<0.52		<10	<0.52		<10	<0.52		<10	<0.52	
	<10	<10	NA		<10	NA		<10	NA		<10	NA	
	3.20E+04	5.00E+03	15.63		<10	<0.03		<10	<0.03		<10	<0.03	
7	9.90E+04	6.00E+03	6.06	6	<10	<0.01		2.10E+04	21.21	3	<10	<0.01	
	1.83E+03	1.30E+02	7.10		<10	<0.55		<10	<0.55		<10	<0.55	
	3.58E+03	2.00E+01	0.56		5.70E+02	15.92		<10	<0.28		<10	<0.28	
	3.21E+03	9.90E+02	30.84		<10	<0.32		<10	<0.32		<10	<0.32	
8	5.20E+04	3.00E+03	5.77	7	<10	<0.02		<10	<0.02		<10	<0.02	
	1.50E+02	<10	<4.44		<10	<4.44		<10	<4.44		<10	<4.44	
	7.70E+03	1.30E+02	1.69		<10	<0.13		<10	<0.13		<10	<0.13	
9	2.35E+04	1.00E+01	0.04	8	<10	<0.04		<10	<0.04		<10	<0.04	
	1.90E+03	1.80E+02	9.47		<10	<0.53		<10	<0.53		<10	<0.53	
	1.30E+04	1.04E+04	80.00		<10	<0.08		<10	<0.08		<10	<0.08	
10	2.65E+04	<10	<0.04		<10	<0.04		<10	<0.04		<10	<0.04	
11	1.97E+04	<10	<0.05		<10	<0.05		<10	<0.05		<10	<0.05	
12	1.44E+04	1.05E+03	7.29	9	<10	<0.07		<10	<0.07		<10	<0.07	
13	6.20E+04	5.00E+03	8.06	10	<10	<0.02		1.00E+04	16.13	4	<10	<0.02	
	2.80E+03	<10	<0.36		<10	<0.36		<10	<0.36		<10	<0.36	
14	3.24E+04	2.24E+04	69.14	11	<10	<0.03		<10	<0.03		<10	<0.03	
15	1.11E+04	<10	<0.09		<10	<0.09		<10	<0.09		<10	<0.09	
	1.93E+03	<10	<0.52		<10	<0.52		<10	<0.52		<10	<0.52	
16	2.91E+05	4.80E+03	1.65	12	<10	<0.003		3.90E+01	0.01	5	<10	<0.003	
17	1.20E+06	1.85E+05	15.42	13	1.45E+04	1.20	1	1.07E+06	89.17	6	3.60E+05	30.00	2
	8.60E+03	<10	<0.12		<10	<0.12		<10	<0.12		<10	<0.12	
18	5.40E+05	7.20E+03	1.33	14	<10	<0.002		2.70E+03	0.50	7	<10	<0.002	
	1.23E+03	<10	<0.81		<10	<0.81		<10	<0.81		<10	<0.81	
19	3.49E+04	2.56E+04	73.35	15	<10	<0.03		1.72E+04	49.28	8	1.96E+04	56.16	3
	<10	<10	NA		<10	NA		<10	NA		<10	NA	
20	3.40E+07	2.94E+07	86.47	16	<10	<3e-05		<10	<3e-05		<10	<3e-05	
21	1.32E+05	1.30E+02	0.10	17	<10	<0.008		6.00E+01	0.05	9	<10	<0.008	
22	1.07E+05	4.00E+01	0.04	18	<10	<0.009		<10	<0.009		<10	<0.009	
23	1.36E+04	6.50E+03	47.79		<10	<0.07		3.00E+01	0.22	10	1.00E+01	0.07	4
24	3.89E+04	<10	<0.03		<10	<0.03		<10	<0.03		<10	<0.03	
25	2.70E+04	4.70E+04	174.07		5.20E+04	192.59		9.16E+04	339.20		<10	<0.04	
26	2.64E+04	1.00E+01	0.04	19	<10	<0.04		<10	<0.04		<10	<0.04	
	8.50E+03	1.14E+03	13.41		<10	<0.12		7.80E+02	9.18		<10	<0.12	
27	7.60E+04	3.90E+03	5.13	20	3.90E+03	5.13		<10	<0.01		<10	<0.01	
28	9.60E+05	6.20E+04	6.46	21	<10	<0.001		<10	<0.001		<10	<0.001	
	4.30E+03	7.00E+01	1.63		<10	<0.23		<10	<0.23		<10	<0.23	

29	2.71E+04	2.22E+04	81.73	22	<10	<0.04	<10	<0.04	<10	<0.04			
30	5.88E+04	3.40E+04	57.82	23	1.77E+03	3.01	3.70E+04	62.93	11	1.58E+03	2.69	5	
31	1.90E+08	1.83E+08	96.32	24	<10	<5.3e-06	<10	<5.3e-06		<10	<5.3e-06		
32	1.02E+08	1.89E+07	18.53	25	<10	<9.8e-06	8.20E+07	80.39	12	8.40E+07	82.35	6	
	<10	<10	#VALEUR!		<10	#VALEUR!	<10	#VALEUR!		<10	#VALEUR!		
33	1.68E+04	4.60E+03	27.46	26	4.80E+03	28.66	3.80E+03	22.69	13	<10	<0.06		
34	8.00E+04	4.60E+02	0.58	27	<10	<0,01	<10	<0,01		<10	<0,01		
	6.50E+03	1.87E+03	28.77		<10	<0,16	<10	<0,16		<10	<0,16		
35	2.30E+05	1.60E+04	6.96	28	<10	<0,0043	<10	<0,0043		<10	<0,0043		
36	2.65E+04	1.59E+03	5.98	29	100	0.38	2	2.57E+03	9.68	14	1.76E+03	6.64	7
	7.60E+03	<10	<0,13		<10	<0,13		<10	<0,13		<10	<0,13	
	2.74E+03	<10	<0,365		<10	<0,365		<10	<0,365		<10	<0,365	
	3.20E+03	<10	<0,31		<10	<0,31		<10	<0,31		<10	<0,31	
37	1.95E+05	1.02E+03	0.52	30	<10	<0,005	9.85E+02	0.51	15	<10	<0,005		
38	1.84E+04	6.80E+02	3.70	31	<10	<0,054	<10	<0,054		<10	<0,054		
	3.00E+01	<10	<33.3		<10	<33.3	<10	<33.3		<10	<33.3		
39	1.93E+04	<10	<0,052		<10	<0,052	<10	<0,052		20	0.10	8	
	7.00E+01	<10	<14,286		<10	<14,286	<10	<14,286		<10	<14,29		
	3.80E+02	<10	<2,63		<10	<2,63	<10	<2,63		<10	<2,63		
	5.00E+02	5.20E+02	104.00		<10	<2,00	<10	<2,00		<10	<2,00		
	4.60E+03	<10	<0,22		<10	<0,22	<10	<0,22		<10	<0,22		
40	5.64E+04	<10	<0,018		<10	<0,018	<10	<0,018		<10	<0,018		
41	1.87E+04	1.88E+03	10.08	32	<10	<00.54	<10	<00.54		<10	<00.54		
42	8.70E+05	2.74E+04	3.15	33	<10	<0,001	3.50E+03	0.40	16	1.30E+03	0.15	9	
43	5.38E+04	4.60E+03	8.54	34	1.06E+03	1.97	3	1.30E+03	2.41	17	<10	<0,019	
	1.76E+03	1.85E+03	104.92		<10	<0.57	<10	<0.57		<10	<0.57		
44	1.76E+05	5.00E+04	28.41	36	<10	<0,006	1.82E+05	103.41	18	1.86E+04	10.57	10	
	1.00E+02	<10	<10		<10	<10	<10	<10		<10	<10		
45	7.77E+04	3.20E+04	41.10	37	<10	<0,013	1.83E+04	23.54	19	9.60E+02	1.23	11	
	1.80E+03	2.00E+01	1.11		<10	<0,56	1.00E+01	0.56		1.00E+01	0.56		
46	6.25E+04	1.54E+04	24.56	38	<10	<0,02	5.50E+03	8.80	20	<10	<0,02		
47	6.50E+04	3.33E+04	51.23	39	<10	<0,02	<10	<0,007		<10	<0,02		
48	1.37E+04	1.00E+03	7.33	40	1.21E+03	8.86	4	<10	<0,07	<10	<0,07		
49	4.30E+04	<10	<0,02		<10	<0,02	<10	<0,02		<10	<0,02		
50	3.50E+05	1.50E+03	0.43	41	<10	<0,003	2.23E+04	6.37	21	<10	<0,003		
51	1.72E+05	4.40E+04	25.58	42	9.10E+03	5.29	5	<10	<0,006	<10	<0,006		
52	5.90E+04	5.80E+03	9.83	43	<10	<0,017	<10	<0,017		<10	<0,017		
	1.37E+05	1.05E+06	768.29		5.00E+01	0.04	3.69E+03	2.70		1.91E+03	1.40		
	1.90E+03	2.40E+03	126.32		<10	<0,526	<10	<0,526		<10	<0,526		
	1.60E+03	1.80E+03	112.50		<10	<0,44	<10	<0,44		<10	<0,44		
53	2.27E+04	<10	<0,044		<10	<0,044	<10	<0,044		<10	<0,044		
	1.22E+03	<10	<0,820		8.00E+00	0.66	1.00E+01	0.820		<10	<0,820		
54	2.10E+04	4.90E+03	23.33	44	<10	<0,048	<10	<0,048		<10	<0,048		
55	8.60E+04	3.20E+04	37.21	45	<10	<0,012	<10	<0,012		<10	<0,012		
56	1.12E+05	<10	<0,009		<10	<0,009	<10	<0,009		<10	<0,009		
	1.50E+03	<10	<0,667		<10	<0,667	<10	<0,667		<10	<0,667		
57	7.20E+04	2.56E+04	35.56	46	2.28E+03	3.17	6	1.99E+04	27.64	22	6.40E+02	0.89	12
58	6.00E+04	1.70E+04	28.33	47	<10	<0,017	<10	<0,017		<10	<0,017		
	1.90E+03	1.60E+02	8.42		<10	<0,53	<10	<0,53		<10	<0,53		
59	2.42E+05	1.34E+04	5.52	48	1.22E+04	5.04	7	1.64E+04	6.76	23	2.45E+03	1.01	13
	6.10E+03	<10	<0.164		<10	<0.164	<10	<0.164		<10	<0.164		
60	3.54E+05	4.00E+01	0.01	49	<10	<0,003	5.45E+04	15.41	24	<10	<0,003		
61	1.43E+05	<10	<0,010		<10	<0,010	<10	<0,010		<10	<0,010		
	1.20E+03	4.50E+02	37.50		<10	<0.83	<10	<0.83		<10	<0.83		
62	1.01E+04	<10	<0.10		<10	<0.10	<10	<0.10		<10	<0.10		
	1.00E+02	<10	<10		<10	<10	<10	<10		<10	<10		
63	3.43E+05	<100	<0.003	50	<10	<0.003	<10	<0.003		<10	<0.003		
64	4.20E+04	<10	<0,02		<10	<0,02	<10	<0,02		<10	<0,02		
	9.50E+02	<10	<1,05		<10	<1,05	<10	<1,05		<10	<1,05		
	7.40E+04	6.00E+03	8.11E+00		3.00E+01	4.05E-02	2.55E+03	3.45E+00		8.30E+02	1.12E+00		

65	4.20E+04	3.80E+03	9.05E+00	51	3.60E+02	8.57E-01	8	3.20E+02	7.62E-01	26	1.10E+02	2.62E-01	14
	5.60E+03	5.00E+02	8.93E+00		5.80E+02	1.04E+01		<10	<0,18		<10	<0,18	
66	1.90E+05	6.60E+02	0.35	52	2.10E+02	0.11	9	2.90E+02	0.15	27	<10	<0.005	
67	2.00E+05	8.60E+04	43.00	53	<10	<0.005		<10	<0.005		<10	<0.005	
68	2.76E+04	1.04E+04	37.68	54	<10	<0.044		1.02E+04	36.96	28	7.30E+03	2.64E+01	15
69	8.40E+04	<10	<0,01		<10	<0.01		<10	<0.01		<10	<0.01	
70	2.50E+05	4.90E+02	0.20	55	<10	<0.004		<10	<0.004		<10	<0.004	
	5.90E+03	3.00E+01	0.51		<10	<0.17		2.00E+01	0.34		4.00E+01	6.78E-01	
	1.80E+03	<10	<0.56		<10	<0.56		<10	<0.56		<10	<0,56	
71	1.25E+04	7.00E+01	0.56	56	<10	<0.08		<10	<0.08		<10	<0.08	
	7.60E+03	<10	<0.13		<10	<0.13		<10	<0.13		<10	<0.13	
	3.70E+03	<10	<0.27		<10	<0.27		<10	<0.27		<10	<0.27	
	2.70E+03	<10	<0.37		<10	<0.37		<10	<0.37		<10	<0.37	
	4.40E+03	<10	<0.23		<10	<0.23		<10	<0.23		<10	<0.23	
72	8.70E+04	2.83E+04	32.53	57	<10	<0.01		2.59E+04	29.77	29	<10	<0.01	
73	9.15E+04	2.08E+03	2.27	58	<10	<0.01		1.40E+03	1.53	30	1.40E+02	1.53E-01	16
	4.30E+03	4.60E+02	10.70		<10	<0.23		<10	<0.23		<10	<0.23	
	9.00E+03	3.60E+03	40.00		2.75E+03	30.56		1.70E+03	18.89		<10	<0.11	
74	2.52E+04	4.00E+01	0.16	59	<10	<0,04		<10	<0,04		<10	<0,04	
	<20	7.00E+01	NA		5.00E+01	NA		<10	NA		<10	NA	
75	1.47E+05	3.50E+02	0.24	60	<10	<0,007		<10	<0,007		<10	<0,007	
	4.00E+03	<10	<0,250		<10	<0,250		<10	<0,250		<10	<0,250	
76	3.03E+04	2.60E+03	8.60	61	<10	<0,033		<10	<0,033		<10	<0,033	
77	1.60E+06	1.28E+05	8.00	62	2.00E+01	0.00125	10	<10	<0,001		<10	<0,001	
78	3.60E+04	3.63E+04	100.83	63	<10	<0,028		3.75E+04	1.04E+02	31	<10	<0,028	
79	3.70E+04	<10	<0,027		<10	<0,027		<10	<0,027		<10	<0,027	
	1.50E+03	<10	<0,67		<10	<0,67		<10	<0,67		<10	<0,67	
80	1.41E+05	1.22E+05	86.83	64	1.15E+05	81.85	11	1.20E+05	85.41	32	<10	<0,004	
81	2.22E+04	1.00E+01	0.05	65	<10	<0,23.8		<10	<23.8		<10	<23.8	
	7.00E+02	<10	<1.43		<10	<1.43		<10	<1.43		<10	<01.43	
82	2.00E+05	4.50E+04	22.50	66	<10	<0,005		<10	<0,005		<10	<0,005	
83	4.60E+05	6.50E+04	14.13	67	<10	<0,002		9.90E+04	21.52	33	1.20E+05	2.61E+01	17
	8.07E+03	<10	<0,124		<10	<0,124		<10	<0,124		<10	<0,124	
84	1.23E+04	<10	<0,081		<10	<0,081		<10	<0,081		<10	<0,081	
85	7.80E+04	<10	<0,013		<10	<0,013		<10	<0,13		<10	<0,13	
86	1.26E+04	3.29E+03	26.11	68	<10	<0,079		2.64E+03	20.95	34	3.12E+03	24.76	18
	7.30E+03	4.00E+01	0.55		1.00E+01	0.14		5.60E+03	76.71		<10	<0,137	
	1.10E+03	<10	<0,909		3.20E+02	29.09		<10	<0,909		<10	<0,909	
87	6.60E+05	<10	<0,002		<10	<0,002		<10	<0,002		<10	<0,002	
	<10	<10	#VALEUR!										
88	8.85E+04	<10	<0,011		<10	<0,011		<10	<0,011		<10	<0,011	
	1.30E+03	9.90E+02	76.15		2.80E+02	21.54		1.20E+03	92.31		8.70E+02	6.69E+01	
89	1.28E+04	1.08E+04	84.38	69	8.00E+03	62.50	12	8.70E+03	67.97	35	<10	<0.078	

ANNEXE 2 : Répartition des résistances aux 4 antibiotiques testés

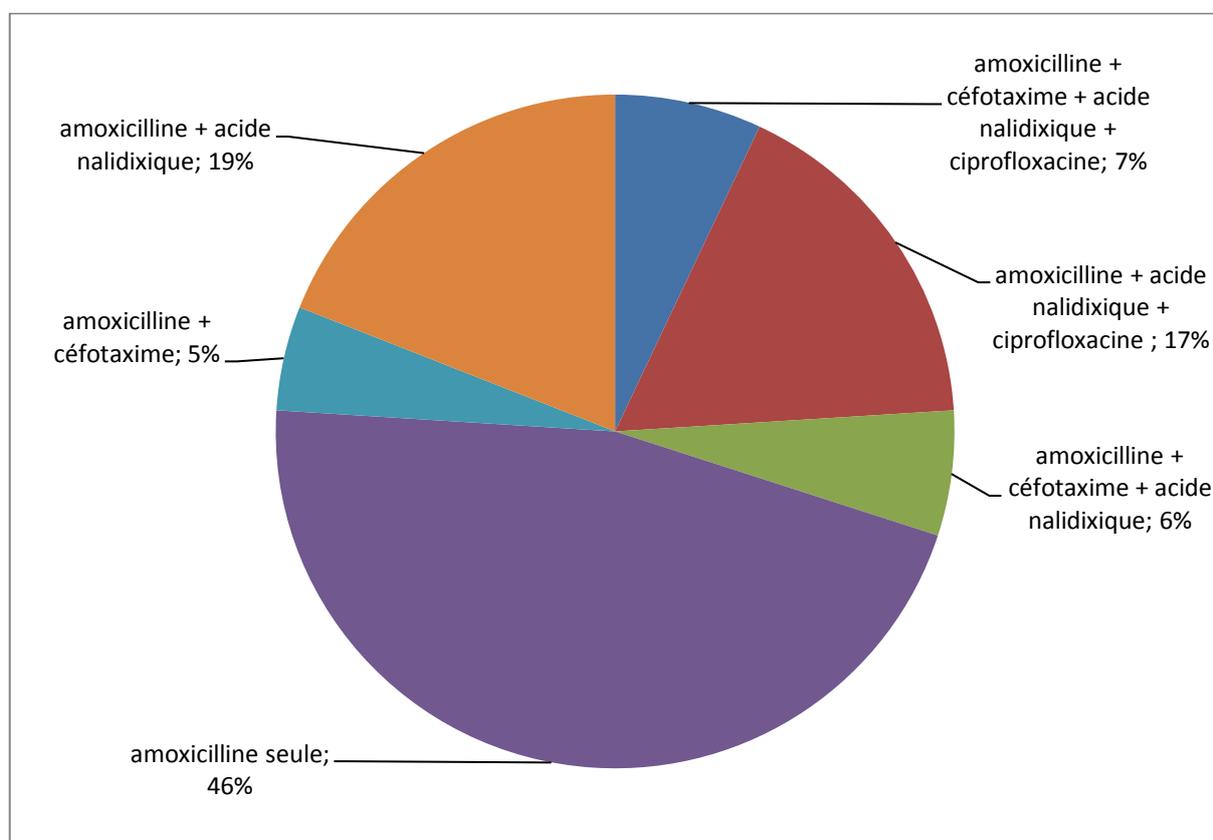


Figure 24 : Répartition des résistances à l'amoxicilline

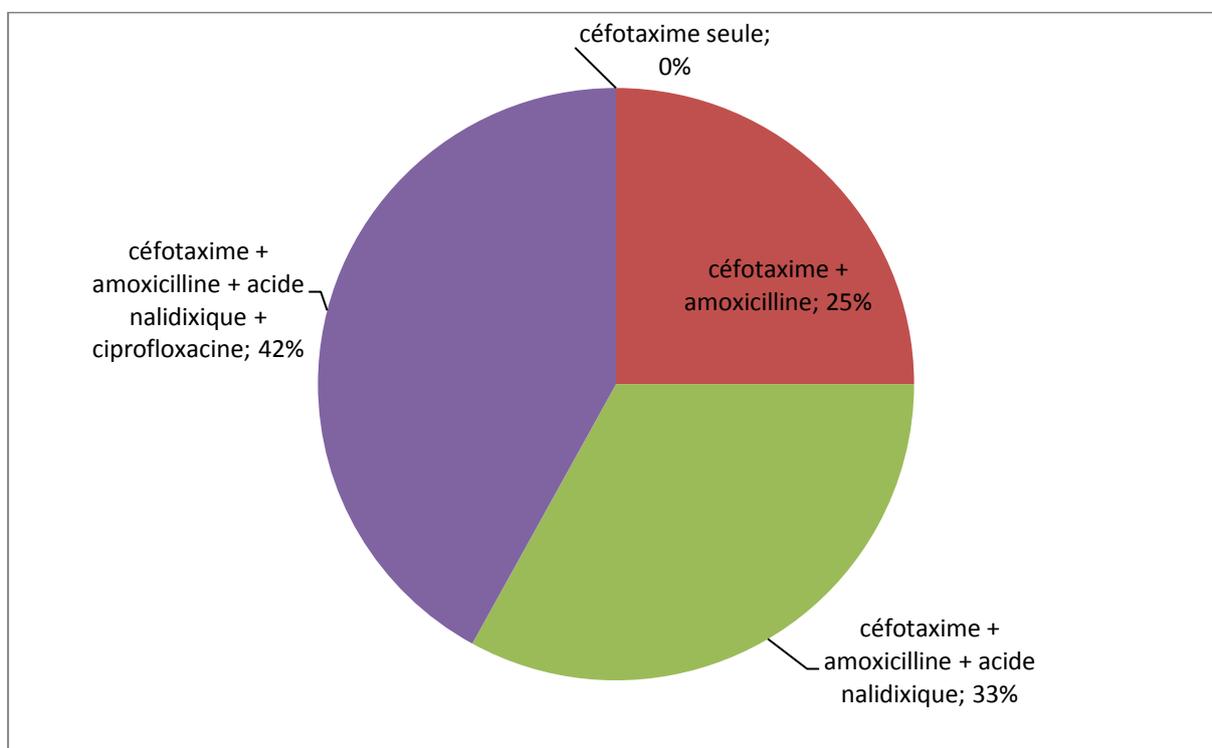


Figure 25 : Répartition des résistances au céfotaxime

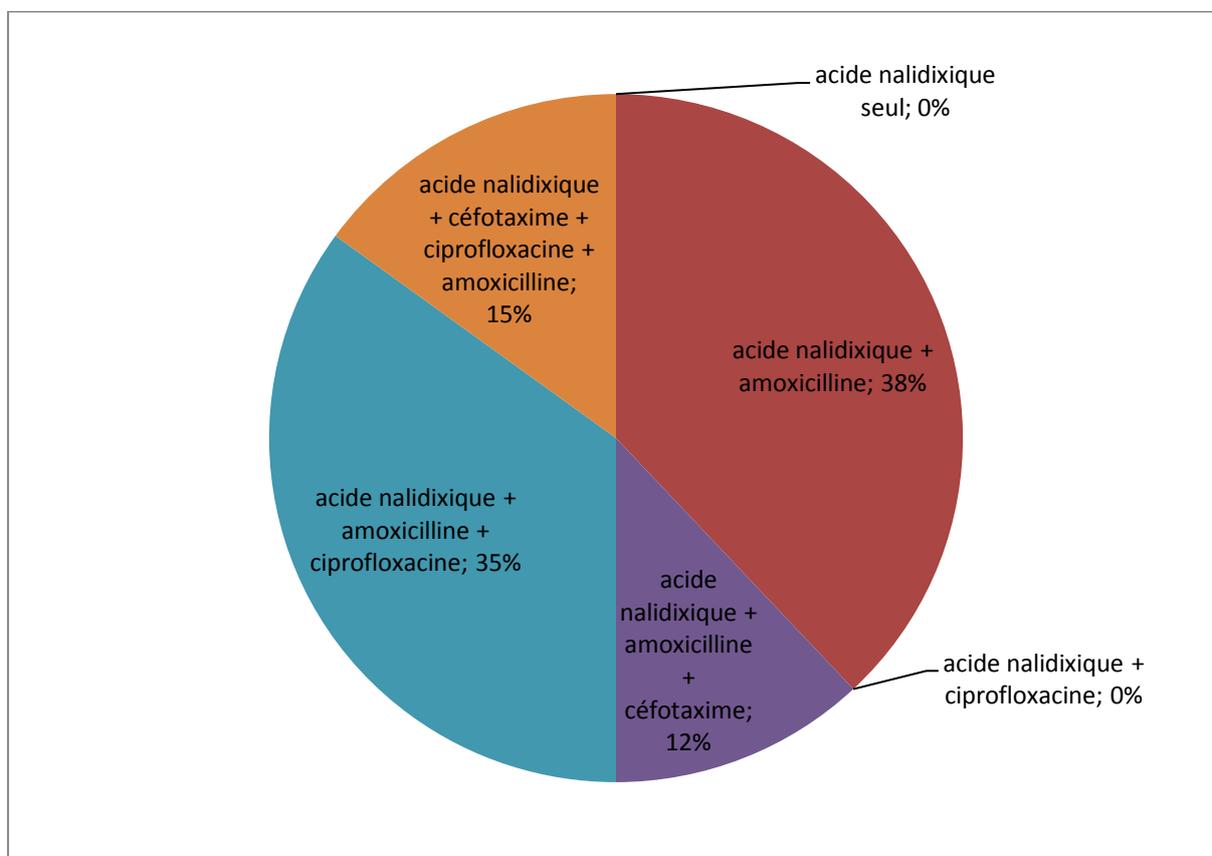


Figure 26 : Répartition des résistances à l'acide nalidixique

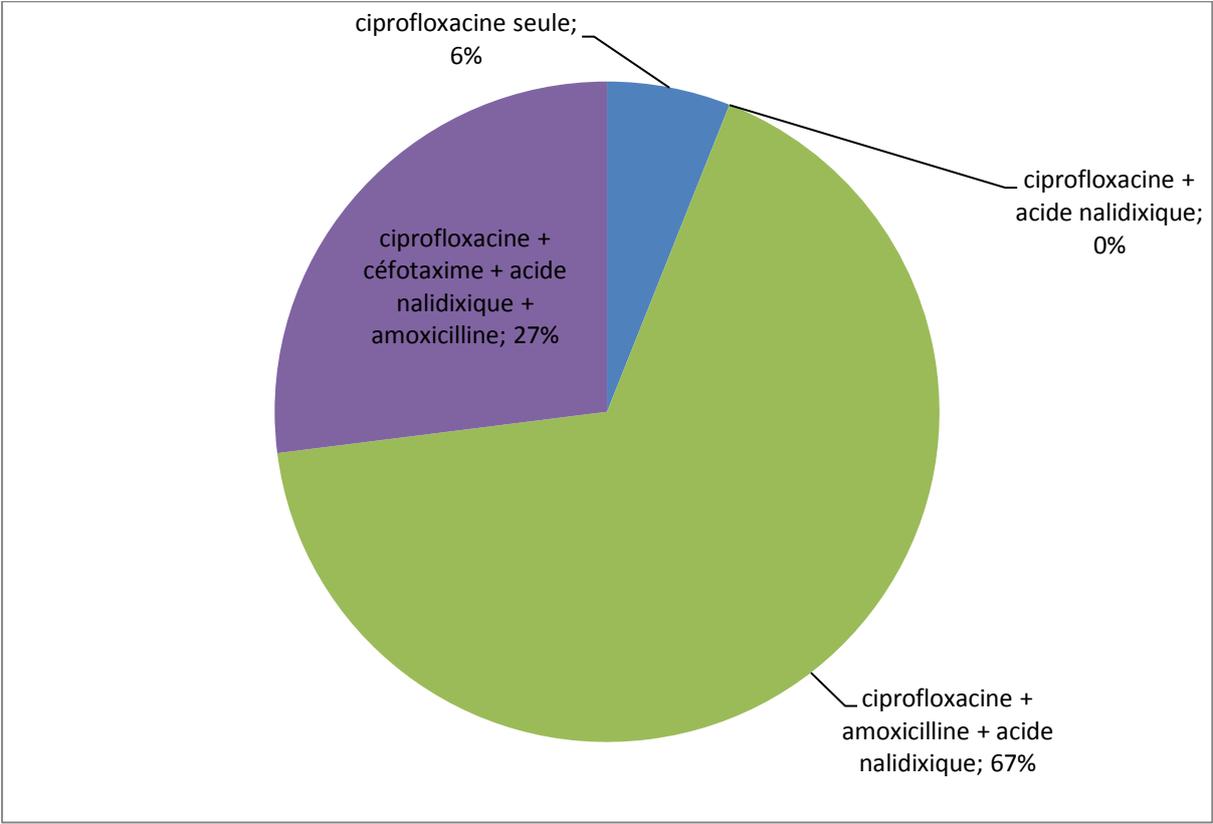


Figure 27 : Répartition des résistances à la ciprofloxacine

ANNEXE 3 : Caractéristiques des chiens selon le motif de consultation

Dermatologie

1. Répartition des sexes

En dermatologie la population est composée de 27 femelles entières soit 48%, de 5 femelles stérilisées soit 9%, de 21 mâles entiers soit 39% et de 2 mâles stérilisés soit 4%, comme le représente la figure 28.

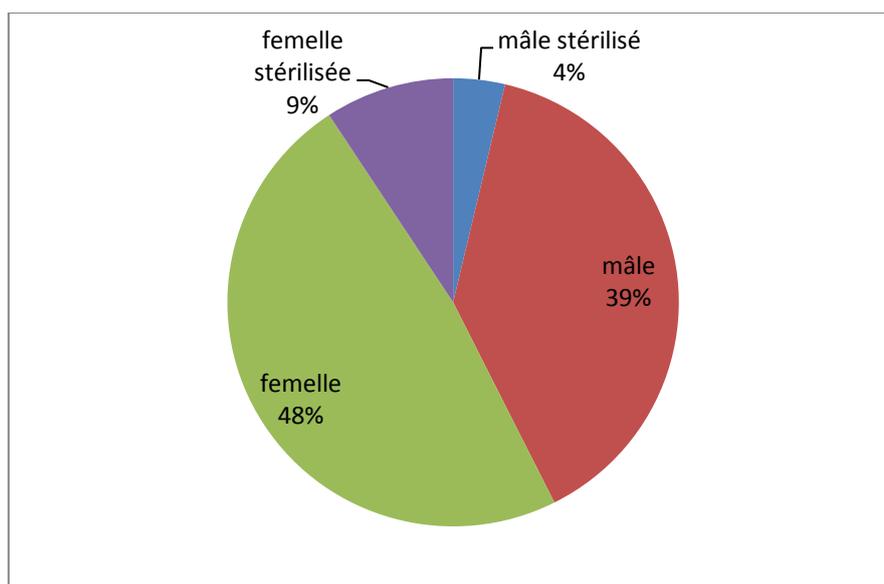


Figure 28 : Répartition des sexes en dermatologie

2. Répartition des régimes alimentaires

Comme représenté sur la figure 29, la population de dermatologie est composée de 47 chiens mangeant des aliments du commerce soit 85%, de 4 chiens mangeant des rations ménagères soit 8% et de 4 chiens mangeant un mélange des deux soit 7%.

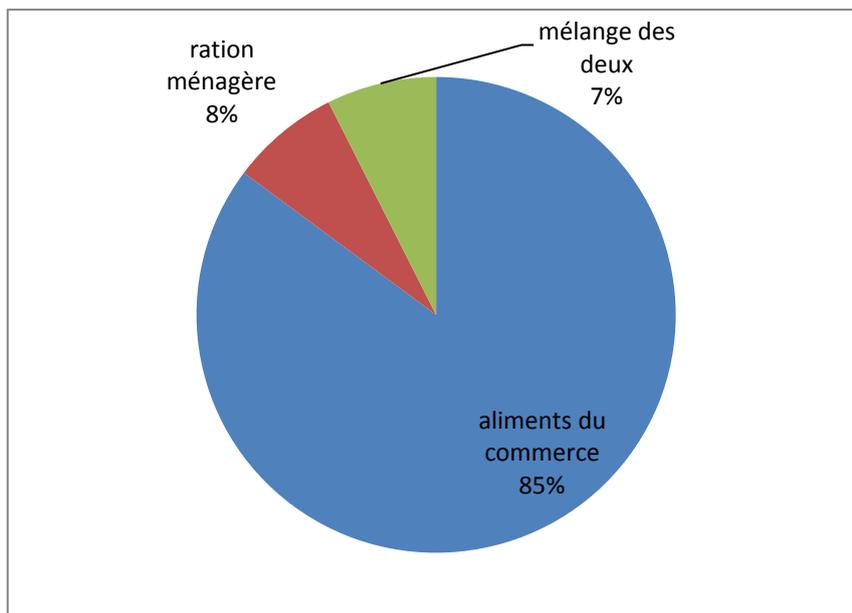


Figure 29 : Répartition des régimes alimentaires en dermatologie

3. Répartition des âges

En dermatologie, la population est composée de 17% de chiens de 0 à 2 ans, 28% de chiens de 2.5 à 4 ans, de 9% de chiens de 4.5 à 6 ans, de 17% de chiens de 6.5-8 ans, de 11% de chiens de 8.5 à 10 ans, de 9% de chiens de 10.5 à 12 ans et de 9% de chiens de 12.5 à 14 ans, comme le montre la figure 30.

Les proportions sont donc globalement les mêmes que les proportions de la population totale : 54% de jeunes adultes (de 2.5 ans à 8 ans), il y a 20% d'adultes matures (8.5-12 ans), de 9% de chiens âgés (12.5-14 ans) et de 17% de jeunes (0-2 ans).

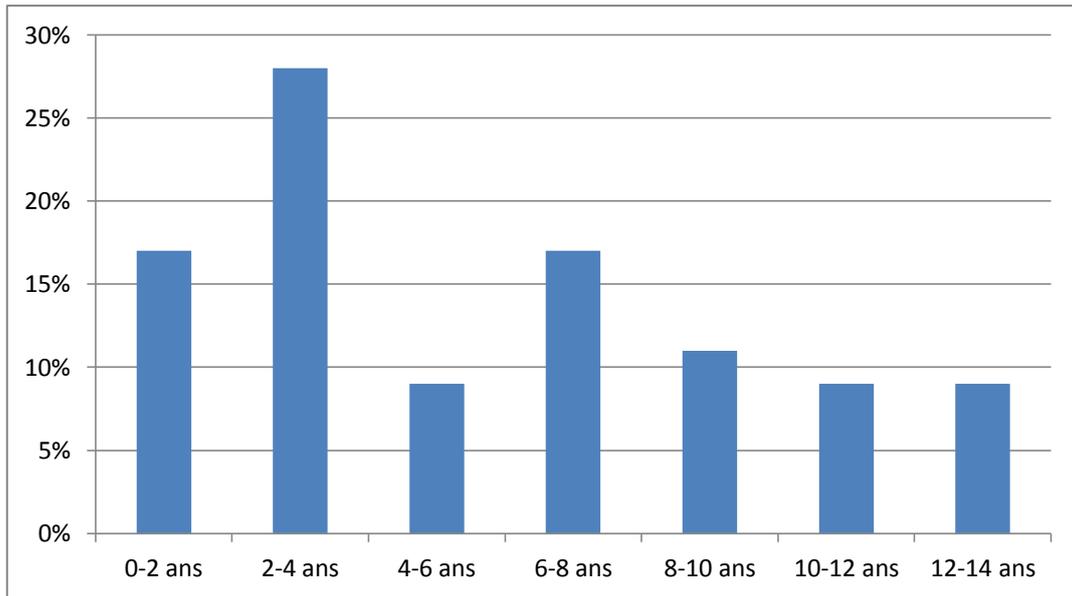


Figure 30 : Répartition des âges en dermatologie

4. Répartition des poids

Comme représenté sur la figure 31, la population de dermatologie est composée de 6% de chiens pesant de 0 à 5 kg (3 individus), 35% pesant 5-10 kg (20 individus), 12% pesant 10-15 kg (7 individus), 2% pesant 15-20 kg (1 individu), 9% pesant 20-25 kg (5 individus), 17% pesant 25-30 kg (9 individus), 7% pesant 30-35 kg (4 individus), 2% pesant 35-40 kg (1 individu), 6% pesant 40-45 kg (3 individus), 2% pesant 45-50 kg (1 individu) et 2% pesant 50-55 kg (1 individu).

En dermatologie la population est donc composée majoritairement de petits chiens (0-10 kg) (41% soit 22 individus), de 35% de grands chiens (20-40 kg) (19 individus), 14% de chiens moyens (10-20 kg) (8 individus) et 8% de races géantes (40-55 kg) (5 individus).

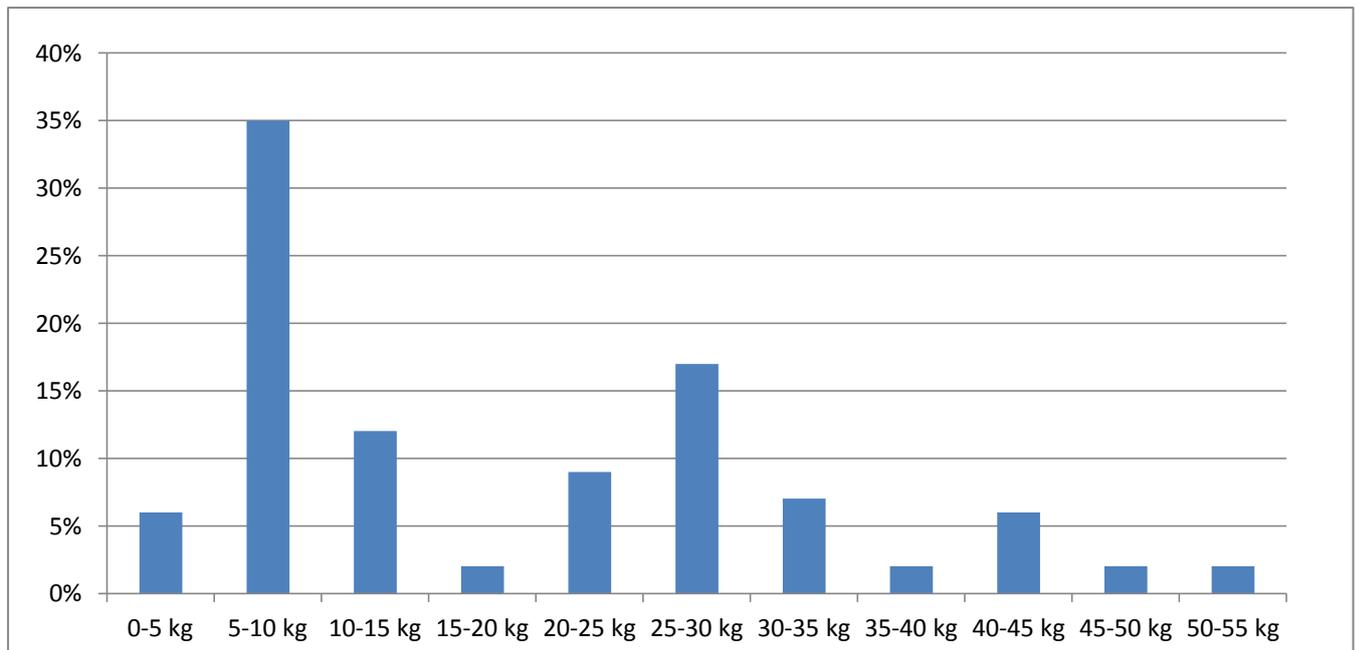


Figure 31 : Répartition des poids en dermatologie

Médecine préventive

1. Répartition des sexes

En médecine préventive la population est composée de 10 mâles entiers soit 50% et de 10 femelles entières soit 50%.

2. Répartition des régimes alimentaires

En médecine préventive la population est composée de 18 chiens mangeant des aliments du commerce soit 90%, d'un chien mangeant une ration ménagère soit 5% et d'un chien mangeant un mélange des deux soit 5%, comme représenté sur la figure 32.

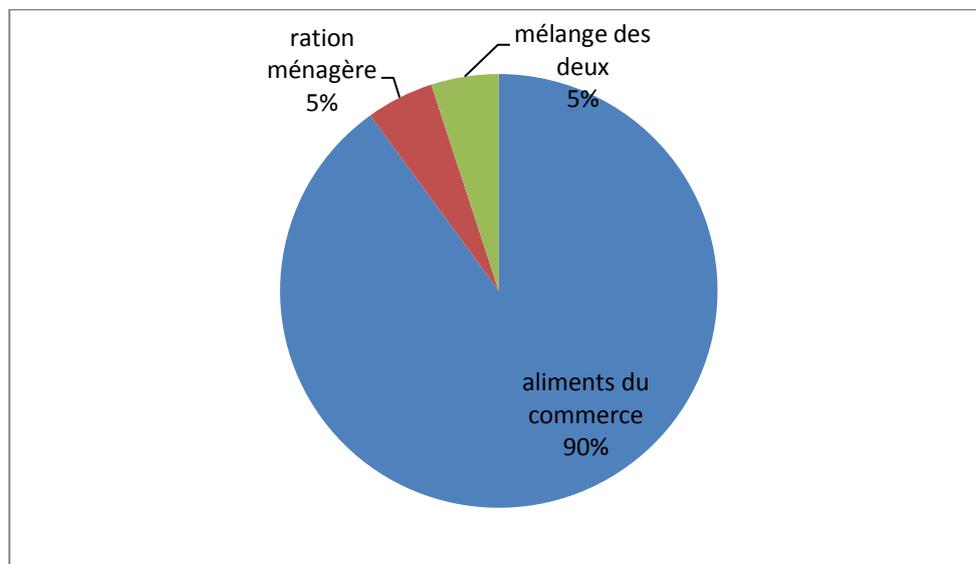


Figure 32 : Répartition des régimes alimentaires en médecine préventive

3. Répartition des âges

La figure 33 représente la répartition des âges en médecine préventive, la population est composée de 15% de chiens de 0 à 2ans, 25% de chiens de 2.5 à 4 ans, de 10% de chiens de 4.5 à 6 ans, de 15% de chiens de 6.5-8 ans, de 15% de chiens de 8.5 à 10 ans et de 20% de chiens de 10.5 à 12 ans.

Les proportions sont cette fois-ci différente : 50% de jeunes adultes (de 2.5 ans à 8 ans), il y a 35% d'adultes matures (8.5-12 ans) et de 15% de jeunes (0-2 ans). Les chiens âgés (12.5-14 ans) ne sont pas représentés.

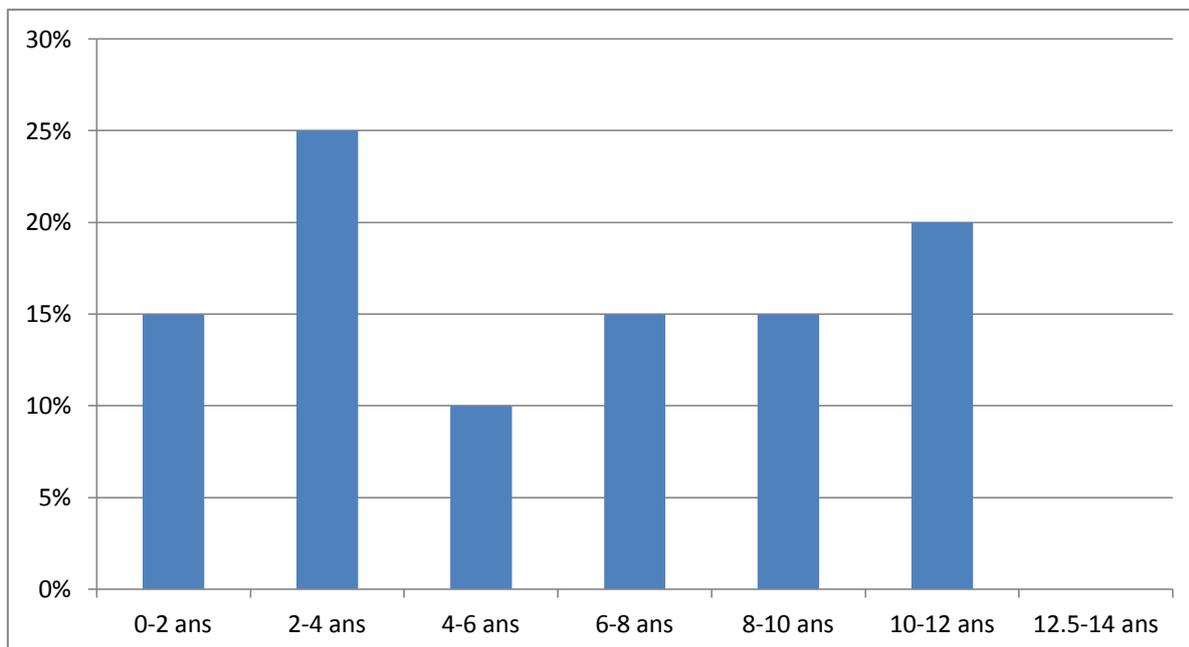


Figure 33 : Répartition des âges en médecine préventive

4. Répartition des poids

En médecine préventive la population est composée de 10% de chiens pesant de 0 à 5 kg (2 individus), 25% pesant 5-10 kg (5 individus), 15% pesant 10-15 kg (3 individus), 15% pesant 15-20 kg (3 individus), 10% pesant 20-25 kg (2 individus), 10% pesant 25-30 kg (2 individus) et 15% pesant 30-35 kg (3 individus), comme illustré sur la figure 34.

En médecine préventive la population est donc composée de 35% de petits chiens (0-10 kg) (7 individus), de 35% de grands chiens (20-40 kg) (7 individus), 30% de chiens moyens (10-20 kg) (6 individus). Les races géantes ne sont pas représentées.

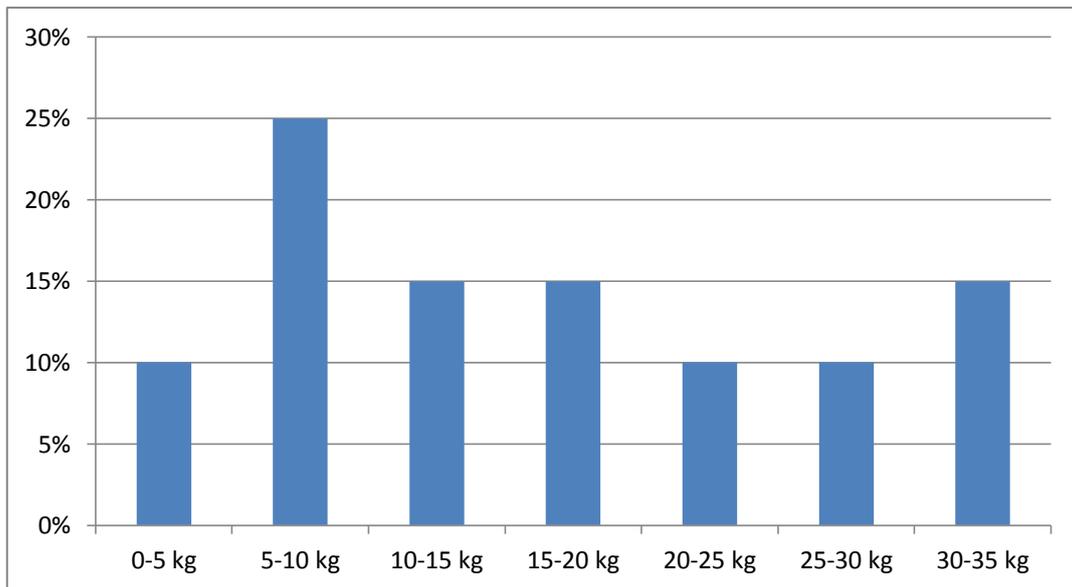


Figure 34 : Répartition des poids en médecine préventive

Médecine générale

1. Répartition des sexes

Comme le montre la figure 35, la population de médecine générale est composée de 7 femelles entières soit 50%, de 1 femelle stérilisée soit 7%, de 1 mâle stérilisé soit 7% et de 5 mâles entiers soit 36%.

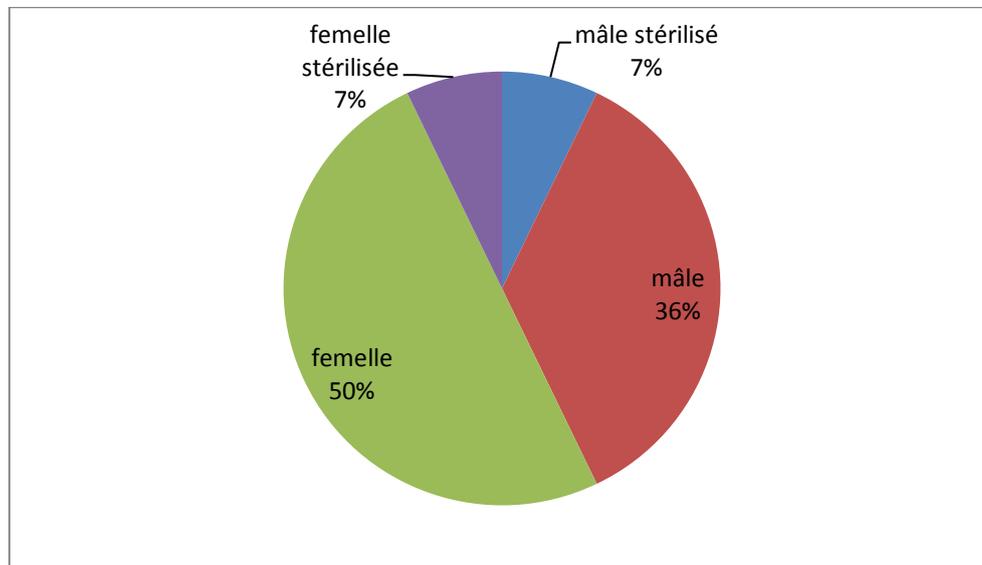


Figure 35 : Répartition des sexes en médecine générale

2. Répartition des régimes alimentaires

En médecine générale la population est composée de 11 chiens mangeant des aliments du commerce soit 79% et de 3 chiens mangeant un mélange d'aliments du commerce et de ration ménagère soit 21%, comme représenté figure 36.

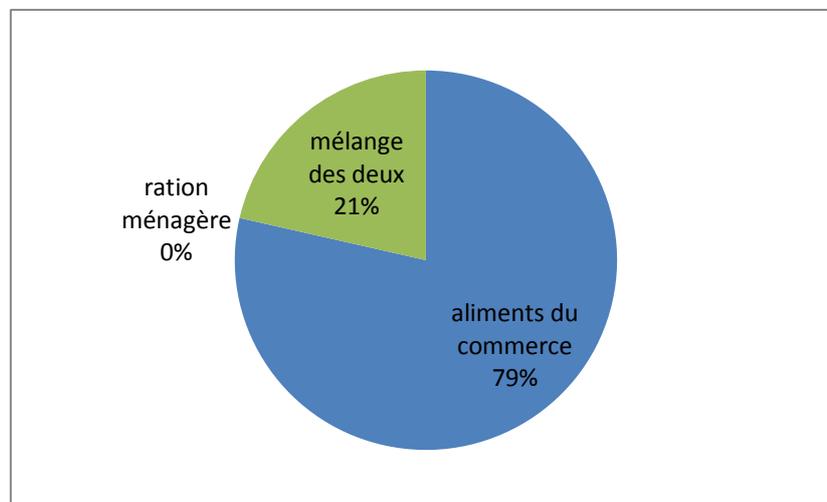


Figure 36 : Répartition des régimes alimentaires en médecine générale

3. Répartition des âges

En médecine générale, la population est composée de 36% de chiens de 2.5 à 4 ans, de 14% de chiens de 4.5 à 6 ans, de 14% de chiens de 6.5-8 ans, de 22% de chiens de 10.5 à 12 ans et de 14% de chiens de 12.5 à 14 ans, comme le montre la figure 37.

Les proportions sont cette fois-ci différentes : 64% de jeunes adultes (de 2.5 ans à 8 ans), il y a 22% d'adultes matures (8.5-12 ans), de 14% de chiens âgés (12.5-14 ans).

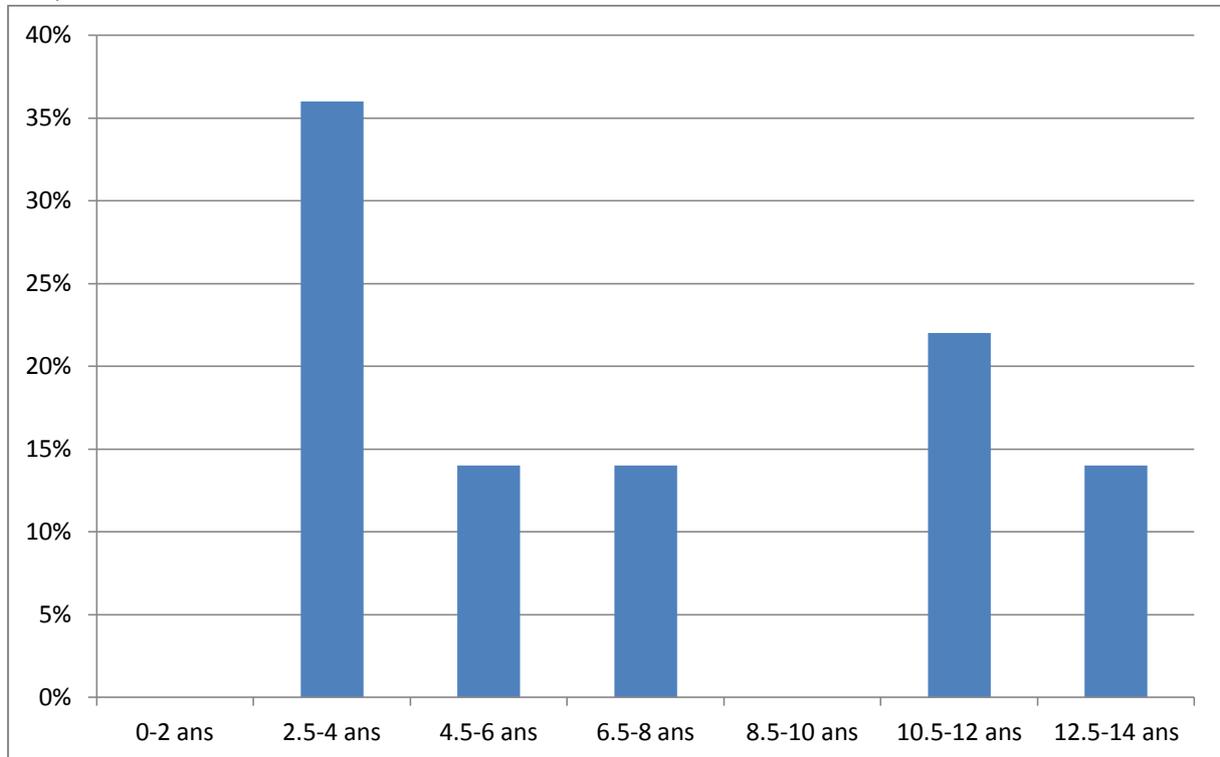


Figure 37 : Répartition des âges en médecine générale

4. Répartition des poids

La figure 38 illustre la répartition des poids en médecine générale, la population y est composée de 8% de chiens pesant de 0 à 5 kg (1 individu), 14% pesant 5-10 kg (2 individus), 8% pesant 10-15 kg (1 individu), 14% pesant 15-20 kg (2 individus), 8% pesant 20-25 kg (1 individu), 28% pesant 25-30 kg (4 individus), 14% pesant 30-35 kg (2 individus), 8% pesant 35-40 kg (1 individu).

En médecine générale la population est donc composée majoritairement de grands chiens (20-40 kg) (58% soit 8 individus), de 22% de petits chiens (0-10 kg) (3 individus) et 22% de chiens moyens (10-20 kg) (3 individus). Une fois encore les races géantes ne sont pas représentées.

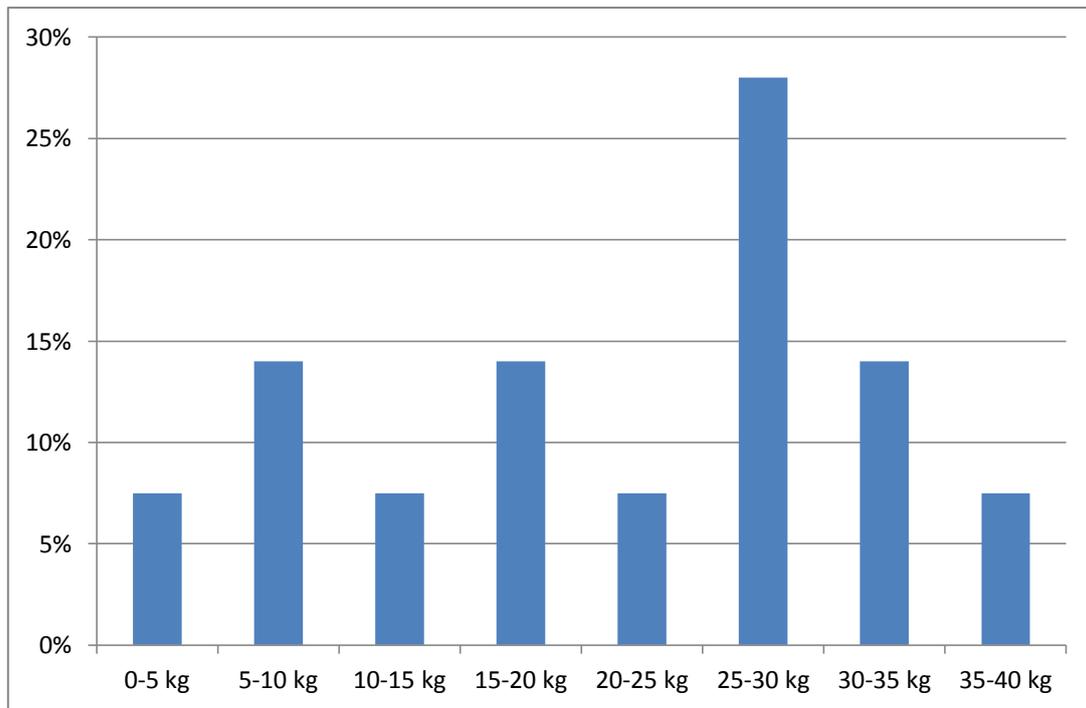


Figure 38 : Répartition des poids en médecine générale

NOM : FEUILLASTRE

PRENOM : Caroline

TITRE : Prévalence de la résistance aux antibiotiques dans la flore digestive de chiens en consultation à l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse.

RESUME : La sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques dans la flore digestive des animaux domestiques peut contribuer à l'émergence de résistances chez l'Homme notamment par l'intermédiaire des contacts entre les animaux de compagnie et leurs propriétaires. L'objectif de cette thèse était d'évaluer la prévalence de la résistance aux antibiotiques dans la flore digestive de chiens venant en consultation à l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse. Des prélèvements de matières fécales ont été réalisés par écouvillonnage et déposés sur milieu de culture. La sensibilité des colonies d'enterobactéries ainsi obtenues a été testée vis-à-vis de quatre antibiotiques : deux quinolones, acide nalidixique et ciprofloxacine, et deux bêta-lactamines, amoxicilline et céfotaxime.

Les résultats obtenus ont montré des pourcentages élevés de résistance aux quatre antibiotiques mais n'ont pas mis en évidence d'effet du sexe, du poids, du régime alimentaire ou de l'âge.

MOTS-CLES : fluoroquinolone, ciprofloxacine, céphalosporines, céfotaxime, chien, flore digestive, entérobactéries, antibiorésistance

TITLE: Prevalence of antimicrobial resistance in the digestive flora of dogs in medical consultation at the National veterinary school of Toulouse.

ABSTRACT: Selection of bacteria resistant to antimicrobials in the digestive flora of domestic animals may contribute to the emergence of antimicrobial resistance in the human population in particular through contacts between pets and their owners. The objective of this thesis was to evaluate the prevalence of antimicrobial resistance in the digestive flora of dogs coming for medical consultation at the National veterinary school of Toulouse. Faeces samples were obtained from swabs and plated on agar media. The susceptibility of enterobacteria colonies has been tested for four antibiotics: two quinolones, nalidixic acid and ciprofloxacin, and two beta-lactams, amoxicillin and cefotaxime.

The results obtained showed high resistance percentage against the four antibiotics but they did not show any effects of sex, weight, diet and age.

KEYWORDS: fluoroquinolone, ciprofloxacin, cephalosporin, cefotaxime, dog, digestive flora, enterobacteria, antimicrobial resistance