



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du

**Diplôme de Master complémentaire**

**ANTIBIORESISTANCE DES BACTERIES ISOLEES LORS DES  
AFFECTIONS RESPIRATOIRES CHEZ LES ANIMAUX DOMESTIQUES**

Présenté par

**ALLALI SAMIR**

**ABDELAZIZ DJILALI**

Devant le jury :

<b>Président(e) :</b>	MENOUERI M.N.	Professeur	ISV Blida
<b>Examineur :</b>	KHALED H.	MCA	ISV Blida
<b>Promoteur :</b>	AKLOUL K.	MCB	ISV Blida

**Année : 2020/2021**

## **Remerciements**

*Tout d'abord, nous tenons à remercier ALLAH, le tout puissant et le miséricordieux, de nous avoir donné la sante, la volonté et la patience pour mener à terme nos études.*

*Ce mémoire n'aurait jamais été entrepris ni achevé sans la patience assistance, les savants conseils et orientations, les méticuleux contrôles et suivis, que nous a prodigué notre promoteur, Dr AKLOUL Kamel, nous lui témoignons ici, notre gratitude et notre reconnaissance.*

*Nous tenons à remercier aussi les membres du jury de cette thèse professeur Menoueri Mohammed Nabil et docteur Khaled Hamza, sincères remerciements.*

*Nous remercions également tous les professeurs de l'institut des sciences vétérinaires de blida-1 sans lesquels on aurai su progresser dans ce domaine.*

## DEDICACES

*Je dédie ce modeste travail,  
À ceux qui m'ont beaucoup soutenu dans les épreuves de ma vie, ma très chère  
mère, ainsi que mon très cher père,  
À ma chère sœur,  
À toute ma grande famille  
À Soltane. M,  
À mon cher binôme Djilali  
Et à tous mes amis  
À tous les enseignants de l'Institut des Sciences Vétérinaires de Blida,  
Ainsi qu'à toutes les personnes que j'aime.*

**Samir**

*Au nom du dieu tout puissant je dédie ce modeste travail à ;  
À la mémoire de mon père qui est toujours présent dans mon cœur et mes  
pensées à tout moment.  
À Ma très cher maman pour leur soutien encouragement et leur conseil.  
À mon très cher frère pour m'avoir épaulé durant tout mon cursus.  
À mes très chères sœurs.  
Ce travail est le fruit de leurs sacrifices qui ils ont consenti pour assurer mon  
confort, j'espère qu'il sera pour vous une raison de plus pour être fiers de moi.  
À tous mes amis et collègues du département  
À tous mes amis de résidence.*

**Djilali**

## RESUME

Les maladies respiratoires bactériennes sont des maladies multifactorielles de répartition mondiale, pouvant être à l'origine de pertes économiques énormes et cela par le coût des traitements ou par les mortalités qui en résultent.

En guise de solution pour traiter ces affections les vétérinaires ont recours à l'utilisation de divers antibiotiques de familles et de classes différentes.

L'usage inapproprié de ces molécules a conduit à l'ascension d'un fléau économique et sanitaire tant redouté qui est l'antibiorésistance. D'après le rapport O'Neill publié en 2016, la résistance aux anti-infectieux pourrait être responsable de plus de 10 millions de mortalité par an et en devenir ainsi la première cause à l'horizon 2050, entraînant un coût économique de 100 milliards de dollars américains en médecine vétérinaire.

En prenant comme exemple chez les bovins, certains auteurs rapportent que *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella multocida* présentaient un taux élevé de résistance aux antimicrobiens, estimé à 45%.

**Mots clés :** Antibiorésistance, antibiotique, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, antibiogramme.

## ملخص

أمراض الجهاز التنفسي البكتيرية هي أمراض متعددة العوامل تنتشر في جميع أنحاء العالم، ويمكن أن تسبب خسائر اقتصادية هائلة، من خلال تكلفة العلاج أو الوفيات الناتجة.

كحل لعلاج هذه الأمراض، لجأ الأطباء البيطريون إلى استخدام مضادات حيوية مختلفة من عائلات وفئات مختلفة.

أدى الاستخدام غير الملائم لهذه الجزيئات إلى ظهور كارثة اقتصادية وصحية يُخشى الكثير منها، وهي مقاومة المضادات الحيوية.

وفقاً لتقرير المنشور في عام 2016 يمكن أن تكون مقاومة مضادات العدوى مسؤولة عن أكثر من 10 ملايين حالة وفاة سنوياً، وبالتالي تصبح السبب الرئيسي بحلول عام 2050، مما يؤدي إلى تكلفة اقتصادية للولايات المتحدة 100 مليار دولار في الطب البيطري

أخذنا كمثال في الماشية تشير إلى أن هيموليتيكا ومولتوسيدا كان لهما معدل مرتفع من مقاومة مضادات الميكروبات تقدر بـ 45%.

**الكلمات المفتاحية:** مقاومة المضادات الحيوية، مضاد حيوي، مانهايميا انيموليتيكا، باستريل مالتوسيدا، مضاد حيوي.

## ABSTRACT

Bacterial respiratory diseases are multifactorial diseases of worldwide distribution, which can cause enormous economic losses, through the cost of treatment or the resulting mortality.

As a solution to treat these ailments vets have resorted to the use of various antibiotics from different families and classes.

The inappropriate use of these molecules has led to the rise of a much feared economic and health scourge, which is antibiotic resistance. According to the O'Neill report published in 2016 (O'Neill, 2016), resistance to anti-infectives could be responsible for more than 10 million mortality per year and thus become the leading cause by 2050, resulting in an economic cost of US \$ 100 billion in veterinary medicine.

Taking as an example in cattle, some authors reports that *M. haemolytica* and *P. multocida* had a high rate of antimicrobial resistance estimated at 45%.

**Keywords:** Antibiotic resistance, antibiotic, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, antibiogram.

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

DEDICACES

RÉSUMÉ

الملخص

ABSTRACT

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

INTRODUCTION

1	Chapitre 1 : Notions sur les antibiotiques, l'antibiorésistance et l'antibiogramme .....	2
1.1	Antibiotiques.....	2
1.1.1	Définitions .....	2
1.1.2	Classification.....	2
1.1.3	Mode d'action .....	6
1.1.3.1	Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane : .....	6
1.1.3.2	Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques : .....	6
1.1.3.3	Inhibiteurs de la réplication de l'ADN : .....	7
1.1.3.4	Inhibiteurs de la transcription de l'ADN en ARN :.....	7
1.1.3.5	Inhibiteurs de la synthèse protéique : .....	7
1.1.4	Antibiotiques vétérinaires.....	7
1.1.5	Usages des antibiotiques.....	8
1.2	Antibiorésistance.....	10
1.2.1	Définition.....	10
1.2.2	Historique et prise de conscience publique .....	10
1.2.3	Type de la résistance aux antibiotique .....	13
1.2.3.1	Résistance innée ou naturelle .....	13
1.2.3.2	Résistances acquises .....	13
1.2.4	Mécanismes de résistance .....	14
1.2.5	Caractérisation de la résistance d'une souche bactérienne .....	15
1.3	Antibiogramme .....	16

1.3.1	Définition : .....	16
1.3.2	Techniques : .....	16
1.3.2.1	Méthodes de détermination des concentrations minimales inhibitrices .....	16
1.3.2.2	Antibiogramme par diffusion en milieu gélosé .....	17
1.3.2.3	Autres méthodes d'identification des résistances.....	18
2	Chapitre 2 : Antibiorésistance chez les animaux domestiques .....	20
2.1	Chez les bovins .....	20
2.2	Chez les moutons .....	25
2.3	Chez les chevaux.....	28
2.4	Chez la volaille : .....	35
2.5	Chez les chiens : .....	38
2.6	Chez les Lapins .....	40
2.7	Chez le porc.....	43

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1 :</b> Principales molécules antibiotiques rencontrées en médecine vétérinaire avec leurs spectres d'activité (partie 1).....	4
<b>Tableau 2 :</b> Principales molécules antibiotiques rencontrées en médecine vétérinaire avec leurs spectres d'activité (partie 2).....	5
<b>Tableau 3 :</b> Principaux antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire.....	9
<b>Tableau 4 :</b> Résultat du test de résistance aux antimicrobiens des isolats de <i>P. multocida</i> et <i>M. haemolytica</i> .....	21
<b>Tableau 5 :</b> Profils de résistance aux antimicrobiens de <i>P. multocida</i> isolats contre 15 agents antimicrobiens.....	22
<b>Tableau 6 :</b> Tests de sensibilité aux antimicrobiens de six souches de <i>P. multocida</i> isolées de moutons en 2013-2014 dans la province de l'Azerbaïdjan oriental.....	27
<b>Tableau 7 :</b> Micro-organismes isolés des voies respiratoires inférieures (139 cas positifs).....	28
<b>Tableau 8 :</b> Susceptibilité (MIC) de <i>Streptococcus zooepidemicus</i> isolé de chevaux.....	29
<b>Tableau 9 :</b> Susceptibilité (MIC) d' <i>Actinobacillus suis</i> -like isolé de chevaux.....	29
<b>Tableau 10 :</b> Susceptibilité (MIC) de <i>Fusobacterium necrophorum</i> .....	29
<b>Tableau 11 :</b> Susceptibilité (MIC) des <i>Bacteroides</i> spp.....	30
<b>Tableau 12 :</b> Susceptibilité (MIC) de <i>Corynebacterium equi</i> isolé des chevaux.....	30
<b>Tableau 13 :</b> CMI de l'azithromycine, de la clarithromycine, de l'érythromycine et de la rifampicine pour les isolats de <i>R. equi</i> précédemment identifiés comme résistants (62) ou sensibles (62) aux agents antimicrobiens macrolides.....	32
<b>Tableau 14 :</b> Pourcentage de souches d' <i>Actinobacillus</i> spp sensibles à divers antibiotiques.....	33
<b>Tableau 15 :</b> Pourcentage des souches sensibles de streptocoques $\beta$ -hémolytiques en fonction des antibiotiques.....	34
<b>Tableau 16 :</b> Pourcentage des souches sensibles de <i>Rhodococcus equi</i> . En fonction des antibiotiques.....	34
<b>Tableau 17 :</b> Pourcentage (%) de résistance aux antibiotiques de <i>Pasteurella multocida</i> isolée de la trachée et du foie de poulet.....	35
<b>Tableau 18 :</b> Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches aviaires de <i>P. multocida</i> en Inde.....	36
<b>Tableau 19 :</b> Test de sensibilité aux antibiotiques microbroth (concentration minimale inhibitrice).....	37
<b>Tableau 20 :</b> Activité antimicrobienne in vitro de sept agents antimicrobiens et distribution des concentrations minimales inhibitrices (CMI) (mg/l) pour <i>Bordetella bronchiseptica</i> canine isolats (n 78).....	39
<b>Tableau 21 :</b> Prévalence des bactéries isolées.....	40
<b>Tableau 22 :</b> Résultats du test de sensibilité aux antibiotiques pour <i>P. multocida</i> (7).....	40
<b>Tableau 23 :</b> Résultats du test de sensibilité aux antibiotiques pour <i>P. aeruginosa</i> (5).....	42
<b>Tableau 24 :</b> Sensibilité aux antimicrobiens des agents pathogènes bactériens isolés de porcs présentant des signes cliniques respiratoires, entre mai 2006 et novembre 2007, Échantillons collectés dans neuf États différents du Midwest, du Sud-Est et du Sud du Brésil.....	44

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Découverte des antibiotiques et histoire concomitante de l'identification des résistances.	12
<b>Figure 2</b> : Étapes de réalisation d'un antibiogramme par diffusion en milieu gélosé. ....	17
<b>Figure 3</b> : Profil de résistance aux antimicrobiens des isolats bactériens montrant les taux de résistance à différents antimicrobiens et la prévalence de la ESBL. AMX : Amoxicilline, AMC : Amoxicilline-acide clavulanique, CAZ : Ceftazidime, CAC : Ceftazidime-AC.....	26
<b>Figure 4</b> : Fréquence de la résistance aux antibiotiques parmi P. isolats multocida de lapins malades. ....	41

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

- AGP:** Antibiotic growth promoters.
- AMR :** Antimicrobial resistance.
- ARF :** Antibiotique régulateur de flore.
- BLSE :** B-lactamases spectre étendu.
- CA-SFM :** Comité de l'Antibiogramme-Société Française de Microbiologie.
- CIA :** Critical important antibiotic.
- CMI :** Concentration minimale inhibitrice.
- CSWRI :** Central sheep and wool research institute.
- FACS :** Fluorescence-activated cell sorting.
- FAO:** Food and Agriculture organisation of the United Nations.
- MDR:** Multi drug-résistance.
- NCCLS:** National Committee for Clinical Laboratory Standards.
- OIE :** Office international des épizooties.
- OMS :** Organisation mondiale de la santé.
- TMS :** Triméthoprim sulfaméthoxazole

## INTRODUCTION

Depuis leur découverte, les antibiotiques se sont révélés très précieux dans la lutte contre les maladies d'origine bactérienne touchant l'homme et les animaux **(Guillot, 1989)**.

En élevage, associés aux vaccinations et à une amélioration des conditions hygiéniques, ils ont fortement contribué au développement de l'élevage dit industriel mais le monde bactérien s'est adapté aux antibiotiques et cela s'est traduit par l'émergence de souches résistantes chez l'homme auquel on reproche la contribution à ce phénomène d'antibiorésistance par un usage inapproprié des antibiotiques et des agents anti infectieux, chez les animaux et dans l'environnement. L'existence de ces bactéries résistantes a des conséquences sur la thérapeutique en baissant l'efficacité des traitements et possède aussi un impact économique important et cela en augmentant le budget dédié aux soins de l'animal, sans parler des mortalités et des retards de croissance engendré par ce phénomène **(Sanders, 2005)**.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE) et l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) travaillent de concert sur ce thème et émettent des recommandations et des lignes directrices. Les objectifs ? Progresser dans la notion d'analyse de risque, établir des listes d'antibiotiques critiques en médecine humaine et vétérinaire et renforcer la capacité des pays en termes d'infrastructures en particulier en matière de surveillance

Notre travail vient traiter les différents aspects de l'antibiorésistance chez les animaux domestiques.

# 1 Chapitre 1 : Notions sur les antibiotiques, l'antibiorésistance et l'antibiogramme

## 1.1 Antibiotiques

### 1.1.1 Définitions

En 1947, Waksman, microbiologiste américain, proposa de qualifier d'antibiotique toute substance chimique d'origine naturelle capable de l'inhibition de la croissance ou de l'activité métabolique des bactéries et d'autres microorganismes (**Waksman, 1947**).

Il définit en outre une substance antibiotique comme une substance chimique produite par des micro-organismes et capable d'inhiber le développement ou de détruire les bactéries et d'autres micro-organismes. Stricto sensu, le mot antibiotique tel que défini par Waksman se réfère uniquement aux substances naturellement produites par un microorganisme et n'inclut pas les composés antimicrobiens synthétiques ou semi synthétiques (**Sengupta et al., 2013**).

En 1957, Turpin et Velu proposèrent une définition plus globale du terme antibiotique comme tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimiothérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des microorganismes ou même de certains êtres pluricellulaires (**Cohen, 2008 ; Jacquot, 2008**).

À l'heure actuelle, plusieurs définitions coexistent encore ; elles diffèrent suivant la cible (limitation aux seules bactéries par exemple), le concept de toxicité (présence du concept de toxicité sélective notamment) ou encore l'origine de la substance (strictement bactérienne ou non). Par rapport à la définition générique proposée par Waksman, nous nous focalisons dans le cadre de cette thèse sur les composés chimiques dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique par l'inhibition de certains processus vitaux à l'égard des bactéries (**Cohen, 2008 ; Jacquot, 2008**).

### 1.1.2 Classification

Les antibiotiques se différencient entre eux par leur origine (naturelle lorsqu'ils sont élaborés par des microorganismes telluriques, procaryotes ou eucaryotes, ou de synthèse), leur

structure chimique (noyau bêta lactame pour les antibiotiques de la famille des bêtalactamines par exemple), leur spectre d'activité et leur mécanisme d'action. Les antibiotiques peuvent avoir des activités antibactériennes, antifongiques, voire antimitotiques. Dans ce manuscrit, seule l'activité antibactérienne intéresse notre propos. En fonction de l'effet antibactérien de la substance (**De Lima Procopio et al., 2012**).

On distingue :

-les antibiotiques bactéricides qui entraînent la mort de la bactérie et donc une diminution de taille de la population bactérienne touchée (bêtalactamines, aminosides, quinolones, association sulfamide-triméthoprime) ;

-les antibiotiques bactériostatiques qui conduisent à l'arrêt de la multiplication bactérienne et donc à la limitation de la croissance de la population bactérienne (chloramphénicol, macrolides, tétracyclines, lincosamides, sulfamides). L'efficacité des antibiotiques bactéricides dépend soit du pic sérique de l'antibiotique, on parle d'antibiotique concentration-dépendant, soit de la durée pendant laquelle la concentration bactéricide est maintenue dans le sérum, on parle alors d'antibiotique temps-dépendant. L'effet des antibiotiques bactériostatiques est toujours considéré comme temps-dépendant.

-Un autre type de classification des antibiotiques basée sur leur activité prend en compte leur spectre d'activité antibactérienne (**Tableaux 1 et 2**), c'est-à-dire l'ensemble des espèces bactériennes (**Martin et al., 1953**).

**Tableau 1:** Principales molécules antibiotiques rencontrées en médecine vétérinaire avec leurs spectres d'activité (partie 1)(Anses, 2017).

Famille	Sous-famille	Génération/ Groupe	Molécules	Spectre
<b>Aminosides</b>  <b>Dérivés des Nitrofuranes</b> <b>Dérivés des nitro-Imidazolés</b> <b>Dérivés du noyau Benzyl-Pyrimidine</b>	Aminoglycosides	-	Streptomycine, gentamicine, kanamycine, apramycine, néomycine	Spectre moyen (entérobactéries, Staphylocoques et <i>Pseudomonasaeruginosa</i> )
	Aminocyclitol	-	Spectinomycine	Spectre moyen(mycoplasmes)
	-	-	Nitrofurantoïne, furazolidone, Furaltadone	Spectre large(surtout Gram négatif)
	-	-	Métronidazole, dimétridazole, Ronidazole	Spectre étroit(anaérobies)
-	-	-	Triméthoprim	Spectre moyen
<b>Béta-lactamines</b>	Pénicillines	Groupe G	Benzylpénicilline(Pénicilline G)	Spectre moyen (cocci Gram positif et bacilles Gram négatif)
		Groupe A	Ampicilline, amoxicilline	Spectre moyen, inactivées par les Pénicillinases staphylococciques
		Groupe M	Oxacilline, cloxacilline, nafcilline, Dicloxacilline	Spectre moyen, résistantes aux pénicillinases
	Céphalosporines	1 <sup>ère</sup> génération	Céfalexine, céfalotine, céfapirine, Céfazoline	Spectre moyen (surtout Gram positif), Résistantes aux pénicillinases
		2 <sup>ème</sup> génération	Céfalonium	Spectre moyen (Gram positif et entérobactéries),résistantes aux pénicillinases
		3 <sup>ème</sup> génération	Céfopérazone, ceftiofur, céfovécine	Spectre large, résistantes aux pénicillinases et Aux céphalosporinases
		4 <sup>ème</sup> génération	Cefquinome	Spectre large, stabilité face aux bêta-Lactamases
<b>Glycopeptides</b>	-	-	Vancomycine	Spectre étroit(Gram positif)
<b>Polypeptides</b>	Polymyxines	Polymyxine B Polymyxine E	Polymyxine Colistine	Spectre moyen(Gram négatif) Spectre étroit(bacilles Gram négatif)
	Gramicidines	-	Bacitracine	Spectre étroit(bacilles Gram positif)

**Tableau 2 :** Principales molécules antibiotiques rencontrées en médecine vétérinaire avec leurs spectres d'activité (partie 2) (Anses, 2017).

Famille	Sous-famille	Génération/ Groupe	Molécules	Spectre
<b>Macrolides et apparentés</b>	Macrolides	1 <sup>ère</sup> génération	Erythromycine, spiramycine, tylosine, Tilmicosine	Spectre moyen (cocci Gram positif et bacilles Gram négatif)
	Triamilides	2 <sup>ème</sup> génération	Tulathromycine, tylvalosine, Gamithromycine	Spectre moyen (cocci Gram positif et bacilles Gram négatif)
	Lincosamides	-	Lincomycine, clindamycine, Pirlymicine	Spectre moyen (cocci Gram positif et bacilles Gram négatif)
	Pleuromutilines	-	Tiamuline, valnémuline	Spectre moyen (cocci Gram positif et bacilles Gram négatif, <i>Mycoplasma</i> )
<b>Tétracyclines</b>	-	1 <sup>ère</sup> génération	Oxytétracycline, chlortétracycline, Tétracycline	Spectre large (Gram positif et négatif et anaérobies, <i>Chlamydia</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Rickettsia</i> )
		2 <sup>ème</sup> génération	Doxycycline	
<b>Phénicolés</b>	-	-	Florfénicol, chloramphénicol	Spectre large (Gram positif et négatif, <i>Chlamydia</i> , <i>Rickettsia</i> )
<b>Rifamycine</b>	-	-	Rifampicine	Spectre large (cocci Gram positif et négatif, <i>Rhodococcus equi</i> )
<b>Sulfamides</b>	-	-	Sulfadimidine, sulfadiméthoxine, sulfaguanidine, sulfadiazine	Spectre moyen (cocci Gram positif sauf Entérocoques et Gram négatif)
<b>Quinolones</b>	-	1 <sup>ère</sup> génération	Acide nalixidique, acide oxolinique	Spectre étroit(entérobactéries)
		2 <sup>ème</sup> génération	Fluméquine	Spectre étroit(entérobactéries)
	Fluoroquinolones	3 <sup>ème</sup> génération	Enrofloxacin, danofloxacin, Marbofloxacin, difloxacin, pradofloxacin, orbifloxacin, Ibafoxacin	Spectre large(entérobactéries, staphylocoques, streptocoques, <i>Pseudomonas</i> , <i>Mycoplasma</i> )

Ce spectre tient compte de la distribution des concentrations minimales inhibitrices (CMI, valeur qui exprime l'activité antibactérienne intrinsèque in vitro) de l'antibiotique vis-à-vis des populations de souches d'un échantillon représentatif de l'espèce bactérienne, de la présence éventuelle de mécanismes de résistance naturelle et des caractéristiques pharmacodynamiques de l'antibiotique. Un antibiotique peut être dirigé contre un nombre restreint, voire une seule bactérie (spectre étroit) ou contre un grand nombre de bactéries différentes (large spectre). Au sein des quinolones par exemple, le spectre d'activité des molécules de première génération se concentre sur les entérobactéries, tandis que les fluoroquinolones de troisième génération couvrent à la fois les entérobactéries, les bactéries Gram positif dont les streptocoques, les bactéries intracellulaires et certains aérobies comme *Clostridium perfringens* (Hooper, 2002).

### **1.1.3 Mode d'action**

À la différence des antiseptiques, le mode d'action spécifique des antibiotiques leur confère une toxicité sélective et spécifique, donc généralement faible pour le patient traité. Les antibiotiques agissent sur des cibles ou des voies essentielles de la physiologie bactérienne et conduisent à des modifications morphologiques, structurales ou fonctionnelles des bactéries (Blair *et al.*, 2015).

En fonction des cinq cibles principales d'action des antibiotiques, on distingue :

#### **1.1.3.1 Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane :**

La fosfomycine (blocage de la synthèse d'UDP-GlcNAc), les bêtalactamines (interaction de compétition par analogie structurale de l'extrémité D-Ala- D-Ala des précurseurs de peptidoglycane avec les PLP, enzymes de polymérisation pariétale du peptidoglycane), les glycopeptides (fixation à l'extrémité D-Ala- D-Ala des précurseurs et blocage de la polymérisation du peptidoglycane par encombrement stérique) (Blair *et al.*, 2015).

#### **1.1.3.2 Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques :**

Les sulfamides et le triméthoprim agissent par analogie structurale lors de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique (précurseur des bases puriques et pyrimidiques) en se fixant respectivement à la dihydroptéroatesynthétase et à la dihydrofolate réductase (synergie d'action) (Blair *et al.*, 2015).

### **1.1.3.3 Inhibiteurs de la réplication de l'ADN :**

Les quinolones se lient au complexe Topoisomérase IV et ADN Gyrase et bloquent la religature des brins d'ADN après clivage (**Correia et al., 2017**).

### **1.1.3.4 Inhibiteurs de la transcription de l'ADN en ARN :**

La rifamycine bloque la synthèse d'ARN messager par occlusion stérique de l'ARN polymérase (**Correia et al., 2017**).

### **1.1.3.5 Inhibiteurs de la synthèse protéique :**

La tétracycline (blocage de la livraison de l'ARN de transfert sur le ribosome), la spectinomycine (blocage de la translocation du ribosome), le chloramphénicol (blocage de la liaison peptidique et de la terminaison de la synthèse), l'érythromycine (blocage de la sortie de la chaîne peptidique du ribosome) (**Correia et al., 2017**).

## **1.1.4 Antibiotiques vétérinaires**

Les antibiotiques sont la principale classe de médicaments vétérinaires utilisés depuis les années 50 pour le traitement des maladies infectieuses d'origine bactérienne chez les animaux producteurs de denrées alimentaires et les animaux de compagnie. Les substances utilisées appartiennent aux mêmes familles que celles utilisées en médecine humaine (**Sanders et al., 2011**).

Ces médicaments sont utilisés pour prévenir et traiter des maladies infectieuses pouvant entraîner une morbidité importante et être associées à la mortalité. Les affections les plus souvent traitées sont digestives et respiratoires (**Cazeau et al., 2010**).

Pour plusieurs types d'élevages intégrés où les animaux (volaille, porc, veau et poisson) sont élevés en groupe dans des bâtiments, les conditions d'élevage amènent les vétérinaires à prescrire des traitements de groupe à des fins préventives et curatives. Pour d'autres types de production, les traitements sont individuels et sont le plus souvent prescrits à des fins curatives. Les trois modes d'intervention utilisés en médecine vétérinaire (**Sanders et al., 2011**) sont les suivants :

- Les traitements préventifs (prophylaxie) administrés à un moment de la vie de l'animal où l'apparition d'infections bactériennes est considérée comme très probable.
- Les traitements curatifs administrés aux animaux malades.

- Les traitements de contrôle (métaphylaxie) prescrits à des groupes d'animaux en contact avec les animaux malades (**Montanari et al., 2003**).

### **1.1.5 Usages des antibiotiques**

Les antibiotiques peuvent être utilisés de quatre façons différentes, avec des objectifs variables (**Schwarz et Chaslus-Dancla, 2001 ; Schwarz et al., 2001**).

1/ Les antibiotiques sont tout d'abord utilisés à titre thérapeutique curatif. L'objectif majeur est d'obtenir la guérison des animaux cliniquement malades et d'éviter la mortalité. Le traitement a aussi pour effet de réduire la souffrance et de restaurer la production (lait, viande). Il réduit l'excrétion bactérienne, permettant dans certains cas d'obtenir une guérison bactériologique et, lors d'infection zoonotique, il peut éviter la contamination humaine (**McKellar, 2001**).

2/ Lorsqu'une infection collective et très contagieuse se déclare dans un élevage avec de grands effectifs et évolue sur un mode aigu, avec suffisamment d'éléments concordants pour incriminer une (des) bactérie(s), l'ensemble du groupe d'animaux est traité. Les sujets qui sont exposés mais ne présentent pas encore de signes cliniques (sains ou en incubation) font donc l'objet d'un traitement en même temps que ceux qui sont déjà malades. Cette pratique est qualifiée de métaphylaxie. Elle permet de traiter les animaux soumis à la pression infectieuse alors qu'ils sont encore en incubation ou lorsque les manifestations cliniques sont très discrètes. La métaphylaxie est généralement mise en œuvre à partir d'un seuil d'atteinte des animaux au sein du lot de 10-15% de l'effectif (par exemple dans un lot de taurillons à l'engrais affectés par une broncho-pneumonie) (**Maillard, 2002**).

3/ Les antibiotiques peuvent, parfois, être administrés à des périodes critiques de leur vie, sur des animaux soumis à une pression de contamination régulière et bien connue, après contrôle de la nature de l'infection par des examens de laboratoire. Dans ces conditions, on parle d'antibioprévention car le traitement permet d'éviter totalement l'expression clinique. Cette modalité d'utilisation des antibiotiques est adaptée à une situation sanitaire donnée et doit être provisoire. L'antibioprophylaxie est également utilisée lors d'opérations chirurgicales pour prévenir les infections bactériennes.

4/ L'usage des antibiotiques dans l'aliment à titre d'additifs en vue d'améliorer la croissance a fait l'objet de nombreuses critiques. Il est très limité actuellement et sera totalement abandonné fin 2005 en Europe. Ces « antibiotiques régulateurs de flore » (ARF) ou «

antibiotiques promoteurs de croissance » (AGP pour "antibiotic growth promotors") sont utilisés à des doses très faibles, non curatives et sont tous des agents chimiothérapeutiques non utilisés en médecine humaine pour limiter les risques de sélection de résistance vis-à-vis de molécules d'intérêt médical majeur (**Bezoen et al., 1999**).

**Tableau 3** :Principaux antibiotiques utilisent en médecine vétérinaire (**Anses, 2017**).

Classe	Principales substances actives
Pénicillines	Pénicilline G, pénéthamate, phénoxy méthylpénicilline. Ampicilline, amoxicilline ± acide clavulanique. Cloxacilline, oxacilline, dicloxacilline, nafcilline...
Céphalosporines de première et seconde générations	Céfalexine, céfazoline, céfapirine, céfalonium, céfuroxime...
Céphalosporines de dernières générations	Ceftiofur, cefquinome, céfopérazone, céfovécine.
Quinolones et Fluoroquinolones	Acide oxolinique, fluméquine. Enrofloxacin, marbofloxacin, danofloxacin, difloxacin, orbifloxacin, pradofloxacin...
Macrolides	Spiramycine, érythromycine, tylosine, tylvalosine, tilmicosine, tulathromycine, gamithromycine, tildipirosine...
Pleuromutilines	Tiamuline, valnémuline.
Lincosamides	Lincomycine, clindamycine, pirlimycine...
Tétracyclines	Oxytétracycline, doxycycline, chlortétracycline...
Sulfamides ± triméthoprime	Nombreux composés.
Aminosides	Dihydrostreptomycine, gentamicine, néomycine, apramycine, spectinomycine, framycétine, kanamycine, paromomycine...
Phénicolés	Florfénicol, thiamphénicol.
Polypeptides	Colistine, bacitracine...

## 1.2 Antibiorésistance

### 1.2.1 Définition

L'antibiorésistance est la capacité d'un micro-organisme bactérien à résister aux effets bactéricides ou bactériostatiques d'un antibiotique en fonction de la discipline considérée, la notion d'antibiorésistance se décline différemment. D'un point de vue bactériologique, l'antibiorésistance caractérise une souche bactérienne dont la croissance n'est pas inhibée au contact d'une concentration d'antibiotique empêchant la multiplication d'une souche sauvage de la même espèce. En clinique, une souche est qualifiée de résistante si le traitement mis en place s'avère inefficace pour traiter l'infection dont elle est la cause. D'un point de vue épidémiologique, une souche est considérée résistante si sa CMI ou son diamètre d'inhibition ne se situe pas dans la distribution des CMI ou des diamètres de la population sauvage de son espèce (**Blair et al., 2015**).

### 1.2.2 Historique et prise de conscience publique

La résistance est une réponse physiologique des bactéries qui s'est développée sous l'effet et la pression de sélection générée par l'utilisation des antibiotiques. Mais cette réponse est induite par des gènes de résistance qui existaient bien avant la découverte et l'utilisation des antibiotiques. En comparant un ensemble de gènes vieux de 30 000 ans codant des résistances aux bêtalactamines, aux tétracyclines et aux glycopeptides, avec des gènes plus récents, D'Costa et al ont mis en évidence la similarité, la complexité et l'ancienneté des origines des mécanismes de résistance (**D'Costa et al., 2011**).

À la fin des années 1960, les succès sans précédent des premières antibiothérapies ont amené le chirurgien général américain William H. Stewart à faire cette déclaration célèbre : « Il est temps de tourner la page sur les maladies infectieuses et de déclarer gagnée la guerre contre ces fléaux ».

L'euphorie n'a pas duré longtemps et ces « molécules miracles » ont commencé à perdre de leur efficacité en raison de l'émergence régulière de pathogènes résistants aux antibiotiques simultanément à leur utilisation généralisée (**Ventola, 2015**).

Après le succès de la pénicilline pour le traitement des infections bactériennes des soldats au cours de la seconde guerre mondiale, l'émergence de souches résistantes a été détectée dès les années 1940.

En 1960, l'antibiorésistance prend la forme d'un problème pandémique, les souches résistantes sont identifiées régulièrement sur tous les continents et la problématique s'accroît (**Sengupta et al., 2013**).

L'amplification du phénomène de résistance est réelle, mais la prise de conscience publique n'est pas concomitante car la découverte incessante de nouveaux antibiotiques discrédite la menace potentielle représentée par les résistances acquises (**Lobanovska et Pilla, 2017**).

Cependant, à la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, les découvertes d'antibiotiques s'essoufflent (**Figure 1**) aboutissant à une prise de conscience publique que les antibiotiques constituent une arme précieuse mais pas éternelle dans la lutte à mener contre les maladies infectieuses bactériennes (**Corry et al., 2005**).

Notons qu'au cours des deux dernières décennies, une seule classe d'antibiotiques vraiment nouvelle avec un mode d'action novateur a été développée : les oxazolidinones (**Norrby et al., 2005**).



**Figure 1 :** Découverte des antibiotiques et histoire concomitante de l'identification des Résistances ( Spellberg *et al.*, 2008).

## 1.2.3 Type de la résistance aux antibiotique

### 1.2.3.1 Résistance innée ou naturelle

On parle de résistance naturelle lorsque toutes les souches d'une même espèce bactérienne sont résistantes à un antibiotique donné. Il s'agit en fait de bactéries qui sont insensibles au mode d'action de l'antibiotique, c'est un caractère d'espèce. Certaines bactéries sont naturellement résistantes à de nombreuses molécules par exemple *K. pneumoniae* est naturellement résistant aux pénicillines (amoxicilline, tétracycline) par production d'une bêta-lactamase de classe A (type SHV-1), *S. pneumoniae* aux quinolones de 1ère génération et certaines fluoroquinolones (lévofloxacine et moxifloxacine) ainsi que les bactéries anaérobies qui sont naturellement résistantes aux aminosides car le passage des aminosides à travers la membrane cytoplasmique nécessite un système de transport actif absent chez les anaérobies. Pour un antibiotique donné, l'ensemble des espèces bactériennes qui y sont sensibles représente son spectre d'activité. Ces notions de résistance naturelle et de spectre sont importantes : elles expliquent pourquoi certains antibiotiques sont incapables de combattre certaines bactéries (Veysièrè, 2019).

### 1.2.3.2 Résistances acquises

On parle de résistance acquise lorsqu'une ou plusieurs souches d'une espèce bactérienne naturellement sensible à un antibiotique y deviennent résistantes. C'est ce phénomène qui préoccupe aujourd'hui les médecins et qui conduit l'Assurance maladie à limiter la consommation d'antibiotiques en France.

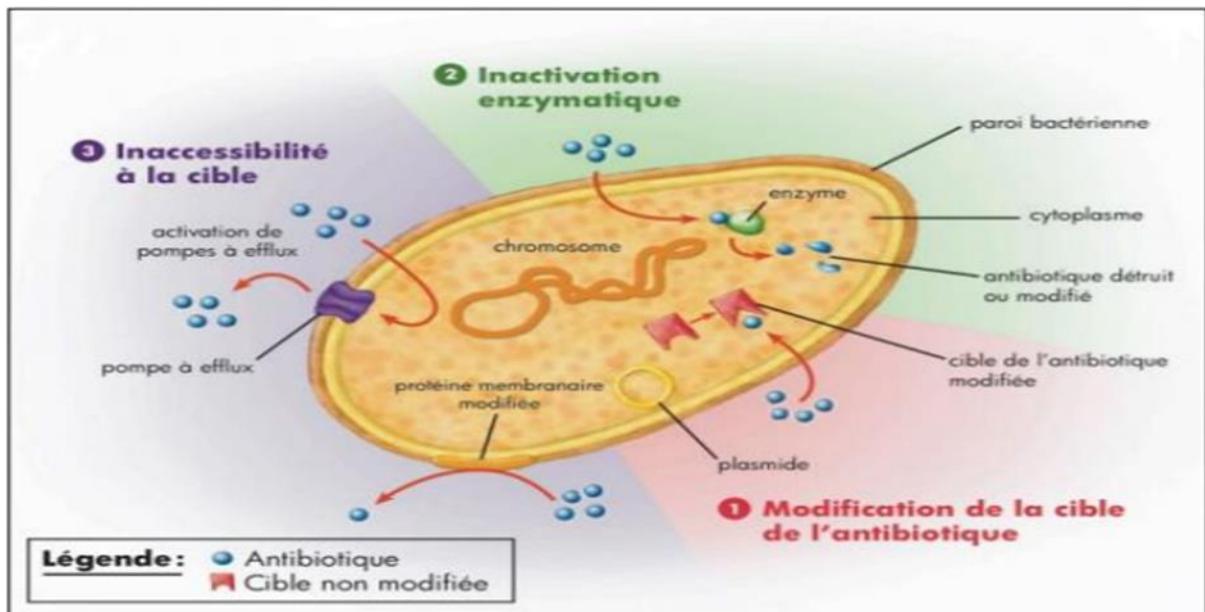
Comment une résistance peut-elle apparaître ? Il s'agit à la base d'une mutation dans les gènes de la bactérie, qui permet à celle-ci d'échapper partiellement ou totalement à l'effet de l'antibiotique. Ce ne sont pas les antibiotiques qui provoquent les mutations : il s'agit d'un phénomène naturel, qui se produit rarement mais régulièrement (une chance sur un million). En revanche, la présence d'antibiotique dans l'environnement de la bactérie a tendance à favoriser la souche résistante. En effet, si les bactéries non mutées sont éliminées par l'antibiotique, les bactéries mutées résistent et se multiplient librement : la souche résistante se développe de manière préférentielle et le traitement s'avère inefficace (Anonyme, 2017).

Certains facteurs de résistance acquise peuvent en outre se transmettre entre bactéries d'une même espèce (ou parfois d'espèces différentes). C'est la raison pour laquelle ce phénomène est si préoccupant **(Anonyme, 2017)**.

Ces processus de sélection et de transfert sont d'autant plus efficaces que l'antibiotique est présent en concentration trop faible ou pendant un temps trop court. Les bactéries, même faiblement résistantes, peuvent alors se multiplier plus aisément. C'est pourquoi les médecins insistent pour que les prescriptions d'antibiotiques soient respectées à la lettre, c'est-à-dire à la dose et pendant la durée indiquée sur l'ordonnance, même si les symptômes s'améliorent **(Anonyme, 2017)**.

#### **1.2.4 Mécanismes de résistance**

On dénombre trois grands mécanismes cellulaires de résistance acquise. Le premier d'entre eux consiste en une modification de la cible de l'antibiotique. Celle-ci peut également être produite en plus grande quantité. Ce type de résistance concerne souvent toute une classe d'antibiotiques car tous les membres ont généralement la même cible. Ces modifications de la cible font suite à une mutation dans le gène codant la cible 18. Le second correspond à une modification ou une inactivation enzymatique (cela concerne surtout la résistance aux aminosides et aux  $\beta$ -lactamines) et le troisième mécanisme est une baisse de la concentration intracellulaire en antibiotique **(figures 2)**. Les bactéries Gram négatifs augmentent leur imperméabilité naturelle aux  $\beta$ -lactamines, aux tétracyclines et à certaines quinolones par la modification quantitative ou qualitative des systèmes de transports (porines). Le système d'efflux voit aussi son efficacité accrue par l'augmentation acquise du nombre de pompes, ou par l'acquisition de pompes par des bactéries qui en sont initialement dépourvues **(Scott, 2009)**.



**Figure 2 :** Exemples des mécanismes de résistance acquise aux antibiotiques (**Encyclopedia Britannica, 2009**).

La résistance acquise peut résulter soit de mutation(s) chromosomique(s), soit de l'acquisition de déterminant(s) génétique(s) au sein des éléments génétiques transférables (plasmides, transposons, intégrons) (**Llosa et al., 2002**).

La connaissance microbiologique des mécanismes d'antibiorésistance progresse constamment : de nouveaux gènes de résistance et de nouveaux vecteurs de transmission sont régulièrement décrits (**Blair et al., 2015**).

Ces différents éléments soulignent l'importance, dans le cadre des pratiques thérapeutiques, d'identifier les résistances acquises d'une souche bactérienne donnée, par exemple au travers de l'antibiogramme (**Blair et al., 2015**).

### 1.2.5 Caractérisation de la résistance d'une souche bactérienne

Historiquement, médecins et vétérinaires choisissaient un antibiotique de manière empirique. Mais le développement des résistances a conduit à revoir ces pratiques. L'identification du profil de résistance d'une souche bactérienne est alors devenue un outil d'aide à la décision thérapeutique assurant l'utilisation prudente des antibiotiques (**Walk et al., 2007**).

## 1.3 Antibiogramme

### 1.3.1 Définition :

Une fois une bactérie isolée à partir d'un prélèvement biologique et identifiée par galerie API ou par spectromètre de masse (type Maldi-TOF Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight), le profil de résistance aux antibiotiques de cette bactérie peut être évalué afin d'orienter les choix thérapeutiques. Il existe différentes méthodes pour déterminer la sensibilité in vitro d'une bactérie vis-à-vis d'un antibiotique, ces tests biologiques de laboratoire sont appelés des antibiogrammes (**Singhal et al., 2015**).

### 1.3.2 Techniques :

Les techniques de détection de résistance phénotypique d'une bactérie sont diverses, les deux principales sont la détermination de la CMI et l'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé.

#### 1.3.2.1 Méthodes de détermination des concentrations minimales inhibitrices

Les méthodes de dilution en bouillon et en gélose ont pour principe de déterminer directement la CMI de l'antibiotique sur la bactérie testée. Comme la CMI ne correspond pas forcément à une valeur absolue, elle est approchée par la plus basse concentration qui empêche la croissance de la bactérie.

L'une des premières méthodes de test de sensibilité aux antimicrobiens était la méthode de dilution en bouillon (**Ericsson et Sherris, 1971**).

Une suspension bactérienne (à une concentration prédéterminée) est testée dans un milieu de croissance liquide vis-à-vis de concentrations variables d'antibiotiques (il s'agit habituellement de dilutions doublantes, par exemple 1, 2, 4, 8 et 16 µg / mL). Après incubation pendant une nuit à 35 °C, la turbidité des suspensions bactériennes est examinée pour évaluer la croissance bactérienne visible (**Jorgensen et Ferraro, 2009**).

La plus faible concentration d'antibiotique empêchant la croissance représente la CMI. Cette technique peut être effectuée dans des tubes contenant un volume minimum de 2mL, on parle de macrodilution, ou bien dans de petits volumes à l'aide de plaques de microtitration, on parle de microdilution. La miniaturisation et la mécanisation du test par l'utilisation des plaques de 96 puits permettant d'analyser environ 12 antibiotiques dans une gamme de 8 dilutions ont rendu les tests de dilution de bouillon pratiques et populaires (**Jorgensen et Ferraro, 2009 ; Fehlberg et al., 2016**).

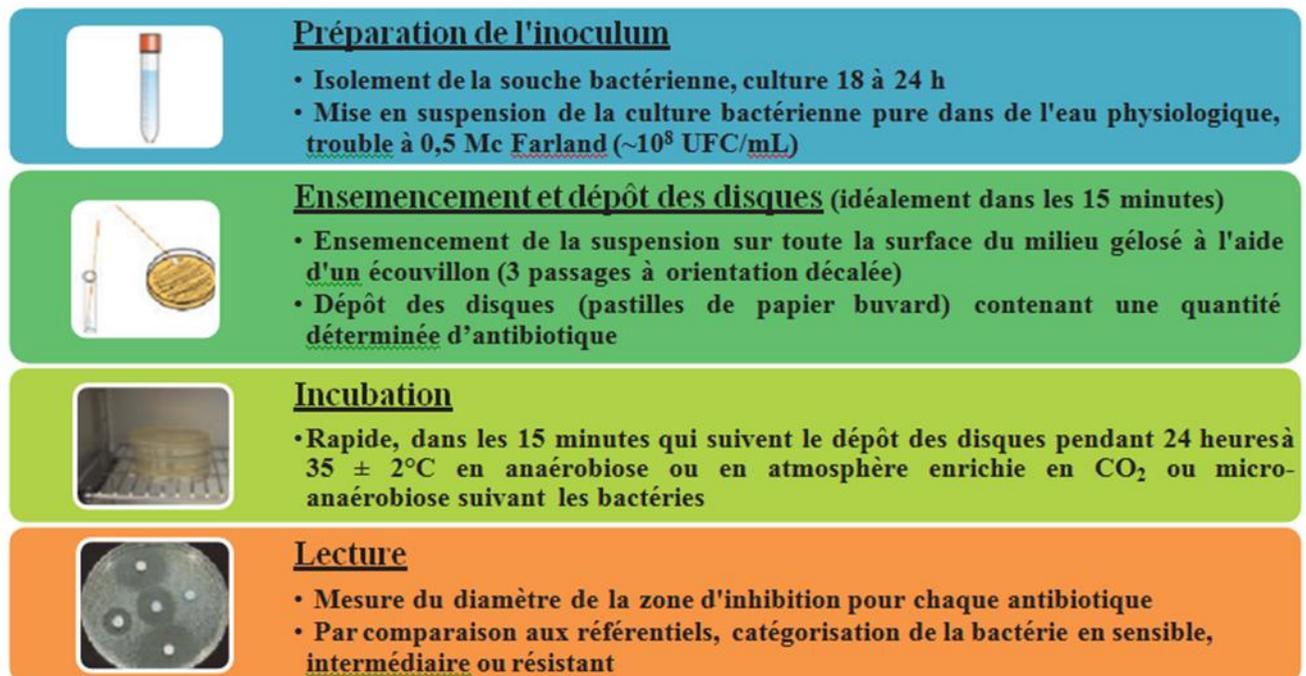
Des centaines de plaques identiques peuvent être préparées à partir d'un seul jeu de dilutions dans une période relativement brève. Actuellement, de nombreuses plaques de microtitration contenant des antibiotiques prédilués dans les puits sont commercialisées (**Van Belkum et Dunne, 2013**).

La dilution en milieu gélosé consiste en l'incorporation d'un antibiotique dans un milieu gélosé à des concentrations variables (dilutions en série de 2 en 2), suivie de l'ensemencement d'un inoculum bactérien à la surface de la gélose (**Wiegand et al., 2008**).

Cette dilution en gélose peut être recommandée comme méthode normalisée d'antibiogramme pour des organismes à croissance lente comme *Campylobacter* (**OIE, 2008**).

### 1.3.2.2 Antibiogramme par diffusion en milieu gélosé

La réalisation d'un antibiogramme par diffusion en milieu gélosé suit un protocole de réalisation en quatre étapes décrites dans la **Figure 3**. Des disques pré-imprégnés des antibiotiques à tester sont déposés à la surface d'un milieu gélosé préalablement ensemencé avec un inoculum standardisé d'une culture bactérienne pure et préalablement identifiée (**Anonyme, 2013**).



**Figure 2 :** Étapes de réalisation d'un antibiogramme par diffusion en milieu gélosé (**Anonyme, 2019**)

Il existe différents milieux d'ensemencement. Pour les bacilles Gram négatifs, *Staphylococcus* et *Enterococcus*, une gélose simple de Müller-Hinton est utilisée. Pour les *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Pasteurella*, *Listeria* et *Corynebacterium* la gélose de Müller-Hinton additionnée de 5 % de sang de mouton est recommandée. Les disques d'antibiotique sont déposés à la surface de la gélose et l'antibiotique diffuse de la pastille verticalement et horizontalement, de façon supposée homogène autour du disque, ce qui forme un gradient de concentration décroissante vers l'extérieur (**Anonyme, 2013**).

Après incubation, des zones d'inhibition circulaires se forment autour des disques à la surface de la gélose : elles correspondent à une absence de culture, donc de croissance de la bactérie. Quand la concentration de l'antibiotique diffusant dans le milieu de culture devient si diluée qu'il ne peut plus inhiber la croissance de la bactérie testée, alors la zone d'inhibition de croissance est démarquée. Ainsi, la croissance de la bactérie se fait autour du disque en s'arrêtant à l'endroit où la concentration du gradient d'antibiotique dans la gélose est égale à la CMI. Le diamètre de la zone d'inhibition est donc corrélé à la CMI pour la combinaison bactérie / antibiotique.

L'antibiogramme en milieu gélosé permet en plus d'identifier des images de synergie ou d'antagonisme qui fournissent des indications précieuses pour l'identification du mécanisme moléculaire de résistance impliqué. La méthode par disque de diffusion est une méthode très fiable pour évaluer la résistance phénotypique d'une souche bactérienne. Cependant, il existe des situations spécifiques où la méthode n'est pas fiable : pour la détection de la résistance à la pénicilline G chez les *streptocoques* et pour la détection de la résistance à la colistine chez les *Enterobacteriaceae* par exemple.

### **1.3.2.3 Autres méthodes d'identification des résistances**

Les CMI des antibiotiques vis-à-vis des bactéries peuvent aussi être évaluées directement par la méthode d'antibiogramme par gradient ou E-test (bioMérieux AB BIODISK) (**Brown, 1991**). Cette technique repose sur l'utilisation de bandelettes de plastique minces imprégnées avec un gradient de concentration d'antibiotique séché sur la face inférieure et marquées sur la face supérieure avec une échelle de concentration (**Citron et al., 1991**).

Jusqu'à 5 ou 6 bandes peuvent être placées de manière radiale à la surface d'une plaque d'agar appropriée de 150 mm qui a été inoculée avec une suspension bactérienne normalisée comme

celle utilisée pour la diffusion sur disque. Après une nuit d'incubation, la CMI est déterminée par l'intersection entre la bande de test et la partie inférieure de la zone d'inhibition de la croissance bactérienne en forme d'ellipse sur la gélose **(Huang et al., 1992)**.

Les laboratoires qui effectuent des E-tests doivent se référer aux critères d'interprétation donnés par les fabricants des bandes **(Schwarz et al., 2010)**.

Les approches génotypiques pour la détection des gènes de résistance ont été développées afin d'améliorer la rapidité et la précision des antibiogrammes **(Cai et al., 2003)**. La prédiction de phénotypes de résistance se fait grâce à l'identification et à la caractérisation de gènes. Les techniques basées sur la génomique comparative, les sondes, l'amplification PCR (Polymerase Chain Reaction) ou le séquençage permettent d'améliorer la sensibilité, la spécificité et la rapidité de détection des gènes de résistance **(Harisberger et al., 2011)**. Elles sont utilisées en association avec les méthodes classiques de détection de résistance.

Au cours de la dernière décennie, plusieurs méthodes ont été proposées comme alternatives futures aux techniques classiques d'antibiogramme. Il s'agit par exemple des microcalorimètres (détection de la chaleur produite par des bactéries stressées) **(Howell et al., 2012)**, de l'amplification par bactériophage (détection des phages se reproduisant dans les bactéries vivantes) **(Banaiee et al., 2001)**, ou du FACS (fluorescence-activated cell sorting, mesure la différence de fluorescence entre des cellules mortes et vivantes). Dans certains cas, des essais de faisabilité ont d'ores et déjà été publiés **(Van Belkum et Dunne, 2013)**.

## 2 Chapitre 2 : Antibiorésistance chez les animaux domestiques

### 2.1 Chez les bovins

La pasteurellose pulmonaire est l'une des maladies infectieuses des ruminants les plus importantes économiquement avec une prévalence élevée dans le monde entier.

*P. multocida* et *M. haemolytica* sont les agents responsables de cette maladie.

Ce sont les commensaux des voies respiratoires supérieures des ruminants cliniquement sains, ils peuvent accéder aux poumons et sont capables d'induire des maladies chez les animaux avec des mécanismes de défense pulmonaire altérés.

Un stress physiologique induit par des conditions climatiques défavorables et les conditions écologiques, y compris les intempéries sévères, mauvaise gestion, mélange, surpopulation, expédition ou infection antérieure par des mycoplasmes, virus ou certains autres agents pathogènes, peuvent contribuer à la pasteurellose pneumonique (**Tadesse et al., 2017**). L'évolution fébrile aiguë de la pasteurellose pulmonaire est caractérisé par la mort des animaux infectés en quelques jours après l'apparition des signes cliniques s'ils ne sont pas diagnostiqués et traités, tandis que les animaux qui résistent à une crise aiguë peut devenir chroniquement infectés (**Tadesse et al., 2017 ; Jesse et al., 2019**).

La méthode la plus efficace pour gérer *Pasteurella* et les infections à *Mannheimia* utilisent des agents antimicrobiens. L'utilisation imprudente d'antimicrobiens augmente considérablement le risque de sélectionner des bactéries résistantes, permettant la dissémination de gènes de résistance localisés sur des plasmides et des transposons, réduisant ainsi l'efficacité des antimicrobiens actuellement approuvés pour le traitement des animaux producteurs d'aliments (**Kehrenberg et al., 2001**).

Les infections à *Pasteurella* sont largement gérées au niveau du groupe avec les fluoroquinolones et les céphalosporines comme importants antibiotiques en médecine humaine, leur utilisation globale chez les animaux producteurs d'aliments contribue à l'émergence de souches résistantes (**Vasseur et al., 2017**).

Dans une étude en Egypte, **Dieb (2020)** a réalisé 155 écouvillonnages nasaux profonds pour l'isolement, l'identification et la détection de la résistance aux antimicrobiens des *P. multocida* et *M. haemolytica* chez les bovins et buffles ; *P. multocida* était isolé de 24 échantillons et *M. haemolytica* dans 12 échantillons.

Plusieurs résistances antimicrobiennes contre *P. multocida* et *M. haemolytica* ont été établies (**tableau 4**)

**Tableau 4 :** Résultat du test de résistance aux antimicrobiens des isolats de *P. multocida* et *M. haemolytica* (**Dieb, 2020**).

Antimicrobials tested	<i>M. haemolytica</i>			<i>P. multocida</i>		
	Susceptible	Intermediate	Resistant	Susceptible	Intermediate	Resistant
Ampicillin	-	-	12(100%)	-	-	24(100%)
Amoxicillin	-	-	12(100%)	-	-	24(100%)
Penicillin-G	-	-	12(100%)	-	-	24(100%)
Tetracycline	1(8.3%)	1(8.3%)	10(83.3%)	-	-	24(100%)
Ciprofloxacin	7(58.3%)	2(16.7%)	3(25%)	7(29.2%)	2(8.3%)	15(62.5%)
Enrofloxacin	6(50%)	1(8.3%)	5(41.7%)	3(12.5%)	3(12.5%)	18(75%)
Gentamicin	12(100%)	-	-	8(33.3%)	2(8.3%)	14(58.3%)
Spectinomycin	5(41.7%)	3(25%)	4(33.3%)	5(20.8%)	12(50%)	7(29.2%)
Streptomycin	1(8.3%)	2(16.7%)	9(75%)	1(4.2%)	1(4.2%)	22(91.6%)
Cefotaxime	3(25%)	2(16.7%)	7(58.3%)	1(4.2%)	2(8.3%)	21(87.5%)
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	10(83.3%)	-	2(16.7%)	6(25%)	8(33.3%)	10(41.7%)
Chloramphenicol	3(25%)	2(16.7%)	7(58.3%)	6(25%)	-	18(75%)

**Klima et al. (2014)** ont constaté que *M. haemolytica* et *P. multocida* présentaient un taux élevé de résistance aux antimicrobiens, 45 % présentant une résistance à trois antimicrobiens ou plus.

La résistance aux  $\beta$ -lactamines chez *P. multocida* et *M. haemolytica* détectés (**Dieb, 2020**) a été démontré aussi par **El-Seedy et al. (2019)** qui ont constaté que cette résistance est principalement médié par des plasmides de résistance aux -lactamines (**Livrelli et al., 1988 ; Schwarz et al., 1989**).

Les tests de sensibilité des isolats de *P. multocida* ont montré 100% de résistance à l'ampicilline, l'amoxicilline, la pénicilline-G et la tétracycline, et une résistance élevée à la streptomycine, la céfotaxime, l'enrofloxacin et le chloramphénicol (**Gould et MacKenzie, 2002**).

La résistance aux aminosides des isolats de *P. multocida* est également documenté par **Wang et al. (2017)** qui ont trouvé que tous les isolats étaient résistants à au moins deux types d'aminosides.

Contrairement à la résistance élevée qui a été détectée par **Gould et MacKenzie (2002)** contre le chloramphénicol, l'étude de **(Choudhary et al., 2019)** ont démontré que 100 % des isolats de *P. multocida* étaient sensibles au chloramphénicol.

Dans une étude réalisée par **Gharibi et al. (2016)**, vingt-deux isolats de *P. multocida* ont été testés pour la sensibilité aux antibiotiques contre 15 antibiotiques différents en utilisant la méthode de diffusion sur disque **(Baur et al., 1966)**.

**Tableau 5 :** Profils de résistance aux antimicrobiens de *P. multocida* isolats contre 15 agents antimicrobiens **(Gharibi et al., 2016)**.

Antibiotic	Resistant	Sensitive	Intermediately sensitive
Nitrofurantoin	0	22(100)	0
Florfenicol	0	22(100)	0
Ciprofloxacin	0	22(100)	0
Ceftriaxone	0	22(100)	0
Enrofloxacin	0	22(100)	0
Oxytetracycline	0	22(100)	0
Trimethoprim sulfamethoxazole	0	22(100)	0
Azithromycin	0	20(90.9)	2(9.1)
Penicillin	2(9.1)	20(90.9)	0
Gentamicin	0	15(68.18)	7(31.81)
Tylosin	20(90.9)	0	2(9.1)
Oxacillin	12(54.54)	4(18.18)	6(27.27)
Streptomycin	10(45.45)	4(18.18)	8(36.36)
Ampicillin	7(31.81)	7(31.81)	8(36.36)
Erythromycin	3(13.63)	0(0)	19(86.36)

Les isolats de *P. multocida* étaient à 100% sensibles à la nitrofurantoïne, au florfénicol, à la ciprofloxacine, à l'enrofloxacine, au triméthoprime-sulfaméthoxazole, à l'oxytétracycline et à la ceftriaxone **(Gharibi et al., 2016)**.

Des résultats similaires ont été rapportés pour la ciprofloxacine, le triméthoprime-sulfaméthoxazole et l'enrofloxacine **(Hanan et al., 2000 ; Mohamed et al., 2012 ; Khamesipour et al., 2014)**.

Une sensibilité de *P. multocida* a aussi été montrée au ceftiofur, à l'enrofloxacin, au florfenicol, et triméthoprime-sulfaméthoxazole. La résistance la plus élevée était à la spectinomycine, à la tétracycline, l'érythromycine et la tilmicosine. (**Shayegh et al., 2009 ; Kroemer et al., 2012 ; Naz et al., 2012 ; Khamesipour et al., 2014**).

**Khamesipour et al. (2014)** ont montré que les isolats de *P. multocida* étaient sensibles à la ciprofloxacine, au triméthoprime-sulfaméthoxazole, à la doxycycline, à l'enrofloxacin, nitrofurantoïne et tétracycline et avait une résistance à l'ampicilline, lincomycine, pénicilline, rifampine, streptomycine, amoxicilline, érythromycine et florfenicol.

Les isolats de *P. multocida* montraient une résistance contre de nombreux antibiotiques couramment utilisés. Le florfenicol et les fluoroquinolones peuvent être utilisés en prévention et en traitement des bovins et des buffles présentant des infections à *P. multocida* dans la zone d'étude (**Markey et al., 2013**).

La surveillance de la sensibilité antimicrobienne de *P. multocida* est importante pour déterminer le développement de la résistance et aider les vétérinaires à choisir les antibiotiques appropriés contre les maladies causées par cette bactérie. Les études de sensibilité aux antibiotiques devraient être renouvelées périodiquement compte tenu du développement possible de la résistance parmi les souches de *P. multocida*. De nombreuses études ont montré l'apparition d'une résistance aux agents antimicrobiens parmi les isolats de *P. multocida* (**Hunt et al., 2000 ; Davies et al., 2004 ; Arashima et Kumasaka, 2005**).

Les fluoroquinolones, le florfenicol, le nitrofurantoïne, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, l'oxytétracycline et la ceftriaxone sont recommandées pour un traitement réussi de la pasteurellose et la prévention de la résistance aux antibiotiques (**Gharibi et al., 2016**).

La sensibilité des isolats de *M. haemolytica* aux antimicrobiens a démontré 100 % de résistance à l'ampicilline, à l'amoxicilline et à la pénicilline-G et une haute résistance à la tétracycline, à la streptomycine, au céfotaxime, et le chloramphénicol (**Gould et MacKenzie, 2002**).

D'autre part, les isolats de *M. haemolytica*, étaient 100% sensibles à la gentamicine suivie par 83,3 %, 58,3 % et 50 % de sensibilité au triméthoprim sulfaméthoxazole, ciprofloxacine et enrofloxacine respectivement (**Dieb, 2020**).

Tous les isolats de *M. haemolytica* étaient sensibles à la gentamicine, probablement en raison d'une diminution de l'utilisation de la gentamicine dans le traitement des animaux et 83,3% des isolats étaient sensibles à triméthoprim-sulfaméthoxazole (**De Jong et al., 2014**).

## 2.2 Chez les moutons

Un certain nombre de bactéries comme *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas spp* ont été impliqués dans la pneumonie des moutons (**Garedew et al., 2010 ; Linz et al., 2018**).

Le rapport des données annuels (2011) de Central Sheep and Wool Institut of Recherche (ICAR-CSWRI) sur deux décennies ont indiqué une prévalence élevée (15 à 30 %) de pneumonie dans les populations de moutons. Les maladies respiratoires étaient la principale cause de mortalité chez les moutons.

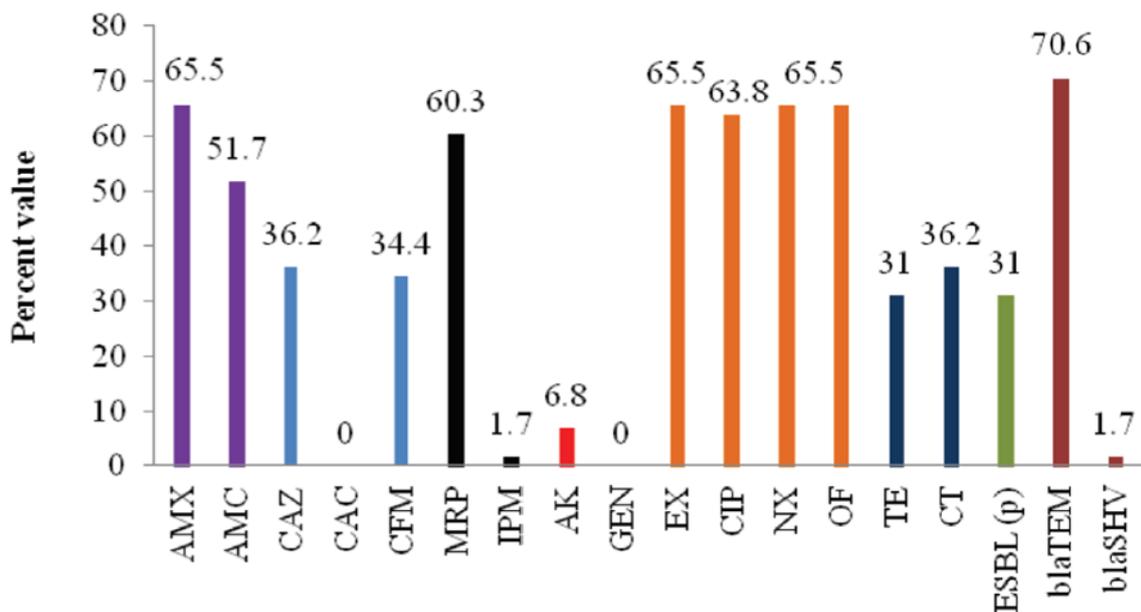
Les bêta-lactamines sont les antibiotiques les plus largement utilisés contre les infections bactériennes (**Carattoli, 2009**). Cependant, les  $\beta$ -lactamases bactériennes dégradent la  $\beta$ -lactame, de ces antibiotiques et entraînent le développement de la résistance aux  $\beta$ -lactamines chez les bactéries. Le spectre étendu des  $\beta$ -lactamases (BLSE) ciblent les pénicillines et leurs complexes (amoxicilline-acide clavulanique), monobactames (aztréonam) et jusqu'aux céphalosporines de troisième génération (**Paterson et Bonomo, 2005**).

La résistance a été enregistrée contre les multiples antimicrobiens de différentes classes tels que les pénicillines (amoxicilline et amoxicilline-acide clavulanique), les céphalosporines (ceftazidime et céfixime), les carbapénèmes (méro-pénème et imipénème), les aminosides (amikacine), les fluoroquinolones (ciprofloxacine, enrofloxacine, norfloxacine et ofloxacine) et les tétracyclines (tétracycline et chlortétracycline). La résistance à la pénicilline (amoxicilline) et les fluoroquinolones (enrofloxacine, norfloxacine et ofloxacine) a été enregistré à un taux élevé (65,5%) (**Carattoli, 2009**).

Les isolats bactériens qui ont montré une résistance aux antimicrobiens de 3 classes ou plus, ont été classés comme isolats multirésistants (MDR) (**Singh et al., 2019**).

Tous Les isolats MDR ont montré une sensibilité à la gentamicine.

Le profil de résistance aux antimicrobiens des isolats est résumé dans **la figure 3**.



**Figure 3:** Profil de résistance aux antimicrobiens des isolats bactériens montrant les taux de résistance à différents antimicrobiens et la prévalence de la ESBL. AMX : Amoxicilline, AMC : Amoxicilline-acide clavulanique, CAZ : Ceftazidime, CAC : Ceftazidime-AC (Khalili *et al.*, 2016).

Une étude réalisée par **Khalili *et al.* (2016)** dans le but d'évaluer la sensibilité antimicrobienne du ou des agents responsables de la pasteurellose pneumonique chez les moutons dans la province de l'Azerbaïdjan oriental, au nord-ouest de l'Iran, a détecté une pneumonie dans 320 cas sur un total, 2550 moutons inspectés dans les abattoirs de Tabriz et de Marand dans la province de l'Azerbaïdjan oriental en mars 2013 et février 2014. Sur les 320 poumons atteints, six (1,87 %) étaient positifs pour *P. multocida*, tandis qu'aucun n'était positif pour *M. haemolytica*.

Les profils de résistance aux antimicrobiens de six isolats de *P. multocida* sont présentés dans le **tableau 6**.

**Tableau 6 :** Tests de sensibilité aux antimicrobiens de six souches de *P. multocida* isolées de moutons en 2013-2014 dans la province de l'Azerbaïdjan oriental (**Khalili et al., 2016**).

Antimicrobial agent	Number of isolates		
	Susceptible	Intermediate	Resistant
Gentamicin	1 (16.6%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)
Ceftiofur	6 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Enrofloxacin	1(16.6%)	4 (66.6%)	1(16.6%)
Amoxicillin	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (100%)
Tetracycline	1(16.6%)	5 (83.3%)	0 (0.0%)
Lincomycin	0 (0.0%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)
Penicillin	2 (33.3%)	3 (50.0%)	1(16.6%)
Trimethoprim–sulfamethoxazole	2 (33.3%)	0 (0.0%)	4 (66.6%)

Tous les organismes isolés étaient résistants à l'amoxicilline et relativement sensibles au ceftiofur. De plus, une résistance à l'enrofloxacin, à la gentamicine, à la tétracycline, à la pénicilline, à la lincomycine et au triméthoprim-sulfaméthoxazole a été observée (**Khalili et al., 2016**).

En Turquie, **Guler et al. (2013)** ont montré que tous les isolats de *P. multocida* étaient sensibles au ceftiofur, à l'enrofloxacin, à la pénicilline, au florfénicol et au triméthoprim-sulfaméthoxazole.

Au Pakistan, **Jabeen et al. (2013)** ont montré que *P. multocida* était résistant à l'augmentine et au cotrimoxazole, et relativement sensible à l'amoxicilline et à l'aztréonam, ainsi qu'à la gentamicine et au ceftiofur.

Une étude réalisée au Brésil (**Ferreira et al., 2012**) a montré que les souches de *P. multocida* étaient pour la plupart résistantes aux sulfamides et au cotrimoxazole (28,3 %), suivies de la pénicilline (10,9 %), de l'amoxicilline (6,5 %) et de l'érythromycine (4,3 %) ; et les souches testées étaient sensibles au ceftiofur, au florfénicol, à la norfloxacin, à l'enrofloxacin, à la ciprofloxacine, à la tétracycline et à la doxycycline.

### 2.3 Chez les chevaux

Chez le cheval adulte, les principales indications d'une antibiothérapie sont les infections respiratoires et de l'appareil reproducteur (**Kowalski, 1998 ; Moore, 1999**).

Un critère important dans l'apparition des résistances antimicrobienne chez les chevaux (AMR) est l'utilisation inappropriée d'antibiotiques d'importance critique (CIA) tels que les fluoroquinolones, les céphalosporines de troisième et quatrième générations et les macrolides (**Dwight et al., 1987**).

Il a été démontré par **Alvarez-Narvaez et al. (2020)** que l'utilisation de macrolides avec la rifampicine chez des poulains suspectés d'être infectés par *Rhodococcus equi* favorisent la MDR à la fois chez *R. equi* et chez les commensaux intestinaux, augmentant le risque d'excrétion dans l'environnement.

Les micro-organismes les plus couramment rencontrés comprennent *Streptococcus zooepidemicus*, les anaérobies obligatoires, *Actinobacillus spp* et les membres de la famille des entérobactéries (**Tableau 7**) (**Dwight et al., 1987**). *Streptococcus zooepidemicus* est plus fréquent (plus de 80%) en association avec des micro-organismes gram-négatifs, le plus commun étant *Actinobacillus suis-like*.

**Tableau 7 :** Micro-organismes isolés des voies respiratoires inférieures (139 cas positifs) (**Dwight et al., 1987**).

MICROORGANISM	NO. OF CASES (%)
<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	64 (46)
<i>Actinobacillus suis-like</i>	33 (23)
Obligate anaerobes	30 (22)
Members of the family Enterobacteriaceae	27 (19)

**Tableau 8 :** Susceptibilité (MIC) de *Streptococcus zooepidemicus* isolé de chevaux (Dwight et al., 1987)

	CUMULATIVE PER CENT SUSCEPTIBLE TO INCREASING CONCENTRATIONS (µg/ml)										
	n*	≤.25	.5	1	2	4	8	16	32	64	>64
Amikacin	57	—	—	—	14	23	35	53	79	100	—
Ampicillin	68	87	91	99	99	100	—	—	—	—	—
Cephalothin	68	90	90	99	99	100	—	—	—	—	—
Chloramphenicol	68	0	9	32	79	100	—	—	—	—	—
Erythromycin	61	89	93	98	98	98	98	100	—	—	—
Gentamicin	68	9	22	34	44	79	99	—	—	—	—
Kanamycin	68	0	7	12	18	20	37	53	91	100	—
Oxacillin	68	0	93	93	93	97	97	98	98	100	—
Penicillin G	68	91	96	96	96	99	99	99	100	—	—
Tetracycline	67	0	9	28	49	75	82	88	96	100	—
Trimethoprim-sulfa†	57	95	100	—	—	—	—	—	—	—	—

\*n = number of isolates.

†Trimethoprim-sulfamethoxazole mixed in a 1:20 ratio. Values given are for trimethoprim concentrations.

**Tableau 9 :** Susceptibilité (MIC) d'*Actinobacillus suis-like* Isolé de chevaux (Dwight et al., 1987)

	CUMULATIVE PER CENT SUSCEPTIBLE TO INCREASING CONCENTRATIONS (µg/ml)										
	n*	≤.25	.5	1	2	4	8	16	32	64	>64
Amikacin	146	—	2	3	41	72	95	99	100	—	—
Ampicillin	185	59	70	79	79	82	87	94	97	97	100
Cephalothin	186	0	93	97	98	98	98	99	100	—	—
Chloramphenicol	186	0	89	96	98	99	100	—	—	—	—
Erythromycin	163	15	44	78	85	87	96	100	—	—	—
Gentamicin	185	21	46	78	97	99	99	—	—	—	—
Kanamycin	179	0	9	25	48	79	97	99	100	—	—
Penicillin G	186	39	50	77	79	80	82	90	100	—	—
Tetracycline	186	0	39	83	97	98	98	98	99	99	100
Trimethoprim-sulfa†	105	91	91	91	97	100	—	—	—	—	—

\*n = number of isolates.

†Trimethoprim-sulfamethoxazole mixed in a 1:20 ratio. Values given are for trimethoprim concentrations.

**Tableau 10 :** Susceptibilité (MIC) de *Fusobacterium necrophorum* (Dwight et al., 1987)

	CUMULATIVE PER CENT SUSCEPTIBLE TO INCREASING CONCENTRATIONS ( $\mu\text{g/ml}$ )									
	<i>n</i> *	$\leq 5$	1	2	4	8	16	32	64	>64
Ampicillin	68	68	95	100	—	—	—	—	—	—
Cephalothin	68	100	—	—	—	—	—	—	—	—
Chloramphenicol	68	61	77	83	89	89	100	—	—	—
Clindamycin	68	100	—	—	—	—	—	—	—	—
Metronidazole	68	100	—	—	—	—	—	—	—	—
Penicillin G	68	89	89	100	—	—	—	—	—	—
Tetracycline	68	72	89	91	100	—	—	—	—	—
Trimethoprim-sulfa†	19	95	100	—	—	—	—	—	—	—

\**n* = number of isolates.

†Trimethoprim-sulfamethoxazole mixed in a 1:20 ratio. Values given are for trimethoprim concentrations.

**Tableau 11 :** Susceptibilité (MIC) des *Bacteroides spp* (Dwight *et al.*, 1987).

	CUMULATIVE PER CENT SUSCEPTIBLE TO INCREASING CONCENTRATIONS ( $\mu\text{g/ml}$ )									
	<i>n</i> *	$\leq 5$	1	2	4	8	16	32	64	<64
Ampicillin	92	84	98	100	—	—	—	—	—	—
Cephalothin	92	98	100	—	—	—	—	—	—	—
Chloramphenicol	92	46	59	78	91	93	100	—	—	—
Clindamycin	92	93	93	96	98	98	98	100	—	—
Metronidazole	92	83	97	97	97	97	97	100	—	—
Penicillin G	92	95	100	—	—	—	—	—	—	—
Tetracycline	92	77	89	91	98	98	98	100	—	—
Trimethoprim-sulfa†	18	94	100	—	—	—	—	—	—	—

\**n* = isolates tested.

†Trimethoprim-sulfamethoxazole mixed in a ratio of 1:20. Values given are for trimethoprim concentrations.

Bien que les espèces qui viennent d'être mentionnées soient les plus couramment rencontrées en tant qu'agents infectieux des voies respiratoires inférieures des chevaux de tout âge, *Corynebacterium equi* doit être envisagé chez les poulains de moins de 6 mois d'âge se présentant avec une pneumonie (Prescott et Sweeney, 1985).

Ces bactéries sont sensibles à l'érythromycine, au triméthoprime-sulfa, à la gentamicine et au chloramphénicol (Tableau 12). Cependant, une combinaison de rifampicine et d'érythromycine c'est montré la plus efficace cliniquement.

**Tableau 12 :** Susceptibilité (MIC) de *Corynebacterium equi* Isolé des chevaux (Dwight *et al.*, 1987)

	CUMULATIVE PER CENT SUSCEPTIBLE TO INCREASING CONCENTRATIONS ( $\mu\text{g/ml}$ )										
	<i>n</i> *	$\leq .25$	.5	1	2	4	8	16	32	64	<64
Amikacin	41	—	—	—	87	98	100	—	—	—	—
Ampicillin	61	—	2	5	7	41	77	98	98	100	—
Cephalothin	61	5	10	10	12	13	13	36	61	98	100
Chloramphenicol	61	3	5	7	15	44	85	98	100	—	—
Erythromycin	56	79	80	91	95	100	—	—	—	—	—
Gentamicin	61	52	95	98	100	—	—	—	—	—	—
Kanamycin	61	0	3	10	30	56	93	98	100	—	—
Oxacillin	61	0	2	2	2	5	5	57	100	—	—
Penicillin G	61	2	2	3	15	66	82	98	100	—	—
Tetracycline	61	0	2	3	3	7	20	64	90	90	100
Trimethoprim-sulfa†	36	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—

\**n* = number of isolates.

†Trimethoprim-sulfamethoxazole mixed in a 1:20 ratio. Values given are for trimethoprim concentrations.

Une grande variété d'agents antimicrobiens sont actifs contre *R. equi* in vitro (**Anastasi et al., 2015 ; Jacks et al., 2003**).

Cependant, beaucoup de ces médicaments seraient inefficaces in vivo, probablement en raison d'une mauvaise absorption cellulaire et de faibles concentrations intracellulaires qui en résultent (**Riesenberg et al., 2014**).

La combinaison d'un macrolide tel que l'érythromycine, la clarithromycine ou l'azithromycine avec la rifampicine a été le pilier du traitement chez les poulains infectés par *R. equi* pendant près de 30 ans, avec un seul rapport de résistance aux macrolides dans la littérature avant 1999 (**Giguere et al., 2004 ; Hillidge, 1987**).

Au cours des 15 dernières années, l'incidence de la résistance de *R. equi* aux macrolides chez les poulains a augmenté (**Giguere et al., 2010 ; Liu et al., 2014**).

Un total de 124 isolats de *R. equi* obtenus à partir d'aspirations trachéobronchiques ou de tissus post-mortem de poulains infectés aux États-Unis entre juin 2001 et juillet 2013 ont été utilisées. Soixante-deux isolats ont déjà été identifiés comme résistants à un ou plusieurs antimicrobiens macrolides (**Berghaus et al., 2015**).

Les autres isolats (62) ont été sélectionnés au hasard parmi une collection d'isolats de poulains sensibles aux macrolides obtenus à la même période (**Giguere et al., 2010 ; Ladron et al., 2003**).

**Tableau 13** :CMI de l'azithromycine, de la clarithromycine, de l'érythromycine et de la rifampicine pour les isolats de *R. equi* précédemment identifiés comme résistants (62) ou sensible (62) aux agents antimicrobiens macrolides (**Giguere et al., 2010**).

Drug	Macrolide-resistant isolates (mg/L)			Macrolide-susceptible isolates (mg/L)		
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	range
Azithromycin	32 <sup>a</sup>	>256	8 to >256	1 <sup>a</sup>	2	0.06 - 2
Clarithromycin	12 <sup>b</sup>	64	4 to >256	0.064 <sup>b</sup>	0.25	0.016 - 0.64
Erythromycin	16 <sup>c</sup>	>256	4 to >256	0.125 <sup>c</sup>	0.5	0.032 - 1
Rifampicin	>32	>32	0.25 to >32	0.094	0.25	0.01 - 1

MICs were determined using Etest strips.

<sup>a,b,c</sup>Different letters indicate a significant difference in MIC between azithromycin, clarithromycin and erythromycin.

Les CMI de l'azithromycine, de la clarithromycine et de l'érythromycine pour les isolats de *R. equi* précédemment identifiés comme résistants aux macrolides étaient tous  $\geq 4$  mg/L, avec une CMI<sub>90</sub> de 64 mg/L (plage 4 > 0,256 mg/L) pour la clarithromycine et >0.256 mg/L pour l'azithromycine (plage de 8 > 0,256 mg/L) et l'érythromycine (plage de 4 > 0,256 mg/L) (**tableau 13**).

Tous les autres isolats avaient des CMI <2 mg/L. Quel que soit le statut de résistance aux macrolides, les CMI étaient significativement plus faibles pour la clarithromycine, suivie de l'érythromycine et azithromycine (**tableau 13**). Tous les isolats résistants aux macrolides de *R. equi* étaient également résistants à la rifampicine avec des CMI de >32 mg/L, à l'exception d'un seul isolat avec une CMI de 0,25 mg/L. La CMI de la rifampicine pour les isolats résistants aux macrolides était significativement plus élevée que celle des isolats sensibles aux macrolides ( $P < 0,001$ ) (**Giguere et al., 2010**).

Pour **Moore, (1999)** les bactéries répandues dans les affections respiratoires plus précisément sont *Escherichia coli*, *Actinobacillus spp*, et *Streptococcus zooepidemicus*.

#### **-Résistance des souches de *Actinobacillus spp* :**

Globalement, les données des publications rassemblées dans le **tableau 14** montrent une faible résistance des bactéries du genre *Actinobacillus* (**Lavoie et al., 1991 ; Moore et al., 1992 ; Prescott et al., 1984 ; Snyder et al., 1987**).

En particulier, la résistance est très faible contre l'amikacine et la gentamicine, le triméthoprim sulfaméthoxazole, la tétracycline, et le chloramphénicol. La résistance est plus élevée vis à vis de l'ampicilline, la pénicilline et la méticilline.

**Tableau 14 :** Pourcentage de souches d'*Actinobacillus spp* sensibles à divers antibiotiques (**Fuhrmann et Lammer, 1997**).

Référence	période	amikacine	gentamicine	ampicilline	ceftiofur	TMS	Tétracycline	Chloramphénicol	pénicilline	Méticilline ou oxacilline
Snyder et al 1987 <sup>1</sup>	1974-1985	100	100	100	100	100	100	100	75	25
Moore et al 1992	1979-1989	71	86	50	ND	92	83	100	ND	ND
Prescott et al. 1984	1981-1982	ND	87	58	ND	97	97	100	52	52
Lavoie et al 1991	1986-1989	ND	93	83	ND	100	90	75	67	ND

ND : données non disponibles

<sup>1</sup> faible nombre d'échantillon (1 à 5)

#### **-Résistance des souches de Streptocoques :**

Pour les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques, on observe un très faible taux de résistance pour la pénicilline, la méticilline, l'érythromycine, le chloramphénicol et l'ampicilline. Le TMS garde un taux de souches sensibles assez élevé.

Pour **Prescott et al. (1984)**, seulement 27% de souches été sensibles à l'amikacine et à la gentamicine.

Les résultats sont très variables d'une étude à l'autre, par exemple de 17% à 100% de souches sensibles pour la gentamicine. Ces résultats pourraient s'expliquer par une différence d'interprétation de l'antibiogramme. En effet, le CA-SFM (Comite de l'Antibiogramme-Société Française de Microbiologie) indique qu'il faudrait placer toutes les souches comme résistantes vis à vis des aminosides à cause d'une résistance de bas niveau très répandue, mais peu

exprimée in vitro. Les données sont compilées dans le **tableau 15 (Lavoie et al., 1991 ; Moore et al., 1992 ; Prescott et al., 1984 ; Sweeney et al., 1991).**

**Tableau 15 :** Pourcentage des souches sensibles de streptocoques  $\beta$ -hémolytiques en fonction des antibiotiques(Peyrou, 2001).

Référence	période	amikacine	gentamicine	ampicilline	ceftiofur	TMS	Tétracycline	Chloramphénicol	pénicilline	Méticilline ou oxacilline	érythromycine
Moore et al 1992	1979-1989	0	17	100	ND	88	47	100	100	100	97
Prescott et al. 1984	1981-1982	ND	81	ND	ND	27	19	100	ND	83	99
Sweeney et al 1991	1981-1988	100 <sup>2</sup>	100	87	ND	ND	0	97	83	ND	ND
Lavoie et al 1991 <sup>1</sup>	1986-1989	40	95	92	ND	82	47	100	100	ND	100

ND : données non disponibles

<sup>1</sup>:Données pour *Streptococcus zooepidemicus*

<sup>2</sup>:nombre de souches testées faible (<5)

Zone grisée : les streptocoques sont considérés comme possédant tous une résistance de bas niveau aux aminosides [10]

#### -Résistance des souches de *Rhodococcus equi* :

Le pourcentage de souches sensibles aux aminosides (amikacine, gentamicine, néomycine mais pas kanamycine), à l'érythromycine et à la rifampicine est très élevé, proche de 100%. Le chloramphénicol et le TMS rencontrent assez peu de souches résistantes. Le ceftiofur n'a que 50% de souches sensibles. Les autres antibiotiques testés (ampicilline, kanamycine, et TC) ont un taux de résistance beaucoup plus élevé. Les données sont rassemblées dans le **tableau 16 (Fuhrmann et Lammler, 1997 ; Giguère et Prescott, 1997 ; Moore et al., 1992).**

**Tableau 16 :**Pourcentage des souches sensibles de *Rhodococcus equi*. En fonction des antibiotiques (Peyrou, 2001).

Référence	Période	ampicilline	Chloramphénicol	érythromycine	gentamicine	kanamycine	néomycine	Pénicilline	rifampicine	TC	amikacine	ceftiofur	TMS
Fuhrmann et al 1997	ND	74	95	100	100	52	100	26	100	21	ND	ND	ND
Giguère et al 1997	1985-1996	18.3	67.7	86.7	96.7	ND	88.2	10.2	83.3	53.7	82.6	50	68.3
Moore et al 1992	1979-1989	0 <sup>1</sup>	100	100	100	25	ND	0	100	66.7	100 <sup>1</sup>	ND	75

<sup>1</sup>:nombre de souches inférieur à 5

ND : données non disponibles.

TC : Tétracyclines

## 2.4 Chez la volaille :

Les antibiotiques sont utilisés dans une large mesure pour le traitement du choléra aviaire. Cependant, l'utilisation prolongée et omniprésente des antibiotiques a conduit *Pasteurella multocida* à acquérir une résistance à la plupart des antimicrobiens couramment utilisés (Arora, 2005).

Les bactéries pathogènes multi-résistances chez les animaux producteurs d'aliments et les sources environnementales sont reconnues comme un problème mondial de santé publique (Bronzwaer *et al.*, 2002 ; White *et al.*, 2002).

Il existe peu d'informations sur la résistance multiple de *P. multocida* aux médicaments ainsi que sur la prévalence de l'agent pathogène chez les volailles. L'étude d'Atere *et al.* (2015) visait à documenter les résultats de *P. multocida* multi-résistance dans les États d'Ekiti, au sud-ouest du Nigeria.

Des échantillons ont été prélevés dans vingt-trois fermes entre janvier et juin 2015, Les échantillons (quatre-vingt-dix-sept poulets fraîchement morts) ont été autopsiés, des écouvillons ont été prélevés de manière aseptique de la trachée et du foie pour l'isolement des bactéries. L'observation faite sur les échantillons a révélé que la plupart des *P. multocida* isolés du poulet étaient résistants à la plupart des groupes d'antibiotiques comme indiqué dans le **tableau 17**.

**Tableau 17 :** Pourcentage (%) de résistance aux antibiotiques de *Pasteurella multocida* isolée de la trachée et du foie de poulet (Atere *et al.*, 2016).

Isolates	AMP	AUG	OFL	TLY	CPR	ENR	DOX	FUR	GEN	NIT	CAZ	CRX
Trachea n=9	100 (9)	100 (9)	66.7 (6)	100 (9)	88.9 (8)	77.8 (7)	100 (9)	66.7 (6)	33.3 (3)	22.2 (2)	88.9 (8)	55.6 (5)
Liver n=3	100 (3)	100 (3)	100 (3)	100 (3)	66.7 (2)	66.7 (2)	100 (3)	66.7 (2)	100 (3)	33.3 (1)	100 (3)	100 (3)
Total n=12	100 (12)	100 (12)	75 (9)	100 (12)	83.3 (10)	75 (9)	100 (12)	66.7 (8)	50 (6)	25 (3)	91.7 (11)	66.7 (8)

Key: Ampicillin (AMP), Amoxicillin/Clavulinate (AUG), Ofloxacin (OFL), Tylosin (TLY), Ciprofloxacin (CPR), Enrofloxacin (ENR), Doxycycline (DOX), Furasol (FUR), Gentamicin (GEN), Nitrofurantoin (NIT), Ceftazidime (CAZ) and Cefuroxime (CRX).

La nitrofurantoïne s'est avérée être l'antibiotique le plus efficace avec une résistance de (3) 25 %, tandis que l'organisme forme (12) une résistance de 100 % à l'ampicilline, l'amoxicilline/clavulinate, la doxycycline et la tylosine.

La haute résistance des isolats de *P. multocida* à l'ampicilline, à l'amoxicilline/clavulanate, à la doxycycline et à la tylosine a mis en évidence que la prévention et l'effet thérapeutique sur les souches aviaires de *P. multocida* à Ekiti, au Nigeria, ne devraient plus être attendus de ces antibiotiques (Atere et al., 2015 ; Dashe et al., 2013).

Everlon et al. (2013) ont rapporté que la résistance aux antibiotiques de *P. multocida* variait entre 1,5 et 5,2 % dans les isolats de poulet.

Tandis que Dashe et al. (2013) ont rapporté une résistance comprise entre 6,7 et 46,7%.

Dans divers autres rapports (Arora et al., 2005 ; Moemen et al., 2012 ; Shivachandra et al., 2004) il a été constaté que le niveau de résistance n'est pas aussi vraiment élevé.

Une enquête a été menée pour étudier les profils de sensibilité/résistance aux antibiotiques des souches aviaires de *Pasteurella multocida* par (Shivachandra et al., 2004) dans diverses régions de l'Inde. Les 123 souches aviaires de *P. multocida* isolées ont été testées pour leur sensibilité contre 20 agents antimicrobiens. **Tableau 18**

**Tableau 18** : Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches aviaires de *P. multocida* en Inde (Shivachandra et al., 2004).

Serial no.	Antimicrobial agent	Concentration (mcg/disc)	Number (%) of strains resistant	Number (%) of strains intermediate	Number (%) of strains sensitive
1	Ampicillin (A)	10	29 (23.58)	28 (22.76)	66 (53.66)
2	Amikacin (Ak)	10	68 (55.28)	24 (19.51)	31 (25.20)
3	Cholremphenicol (C)	10	8 (6.50)	24 (19.51)	91 (73.98)
4	Carbencillin (Cb)	100	73 (59.35)	32 (26.02)	28 (22.76)
5	Ciprofloxacin (Cf)	10	11 (8.94)	50 (40.65)	62 (50.41)
6	Co-trimoxazole (Co)	25	39 (31.71)	17 (13.82)	67 (54.47)
7	Doxycycline-Hcl (Do)	10	31 (25.20)	22 (17.89)	70 (56.91)
8	Erythromycin (E)	10	62 (50.41)	61 (49.59)	1 (081)
9	Enrofloxacin (Ex)	10	10 (8.13)	25 (20.33)	88 (71.54)
10	Gentamicin (G)	10	29 (23.58)	25 (20.33)	69 (56.10)
11	Lincomycin (L)	10	3 (2.44)	44 (35.77)	79 (64.23)
12	Nitrofurantoin (Nf)	100	42 (34.15)	32 (26.02)	49 (39.84)
13	Norfloracin (Nx)	20	10 (8.13)	37 (30.10)	76 (61.79)
14	Oxytetracycline (O)	30	23 (18.70)	55 (44.72)	48 (39.02)
15	Penicillin (P)	10 units / disc	61 (49.59)	54 (43.90)	8 (6.50)
16	Rifampicin (R)	5	56 (45.53)	31 (25.20)	28 (22.76)
17	Streptomycin (S)	10	40 (32.52)	55 (44.72)	18 (14.63)
18	Sulfadiazine (Sz)	100	123 (100)	-	-
19	Tetracycline (T)	10	30 (24.39)	53 (43.09)	35 (28.46)
20	Trimethoprim (Tr)	10	48 (39.02)	12 (9.76)	53 (43.09)

Une forte résistance à la sulfadiazine (100%) (couramment utilisée comme médicament de choix pour la pasteurellose) a été observée suivie par carbencilline (59.35%) et par l'érythromycine (50.41%).

Sur 5 isolats de *M. gallisepticum* et 3 isolats de *M. synoviae* (**Tableau 19**), les valeurs de CMI parmi les isolats allaient de 0,0625 à 0,5 ug/ml (**Emam et al., 2020**).

**Tableau 19 :** Test de sensibilité aux antibiotiques microbroth (concentration minimale inhibitrice) (**Emam et al., 2020**).

Antimicrobien	Isolats (MG)					Varier	Isolats (MS)				Varier
Ciprofloxacine	0,0625	0,0625	0,125	0,0625	0,0625	0,0625-0,125	0,0625	0,0625	0,125	0,0625-0,125	
Doxycycline	0,25	0,0625	0,125	0,0625	0,0625	0,0625-0,25	0,5	0,125	0,125	0,125-0,5	
Lincospectine mycine	0,0625	0,25	0,125	0,0625	0,0625	0,0625-0,25	0,25	0,125	0,125	0,125-0,25	
Oxytétracycline	0,0625	0,25	0,25	0,0625	0,125	0,0625-0,25	0,0625	0,125	0,125	0,0625-0,125	
Spiramycine	0,0625	0,25	0,25	0,125	0,125	0,0625-0,25	0,0625	0,0625	0,0625	0,0625	
Tiamuline	0,0625	0,0625	0,0625	0,0625	0,0625	0,0625	0,5	0,25	0,0625	0,0625-0,5	
Tilmicosine	0,0625	0,125	0,5	0,0625	0,0625	0,0625-0,5	0,25	0,125	0,0625	0,0625-0,25	
Tylosine	0,0625	0,5	0,25	0,125	0,0625	0,0625-0,5	0,5	0,125	0,0625	0,0625-0,5	

MS= *Mycoplasma synoviae* , MG= *Mycoplasma gallisepticum*

La tiamuline était l'antimicrobien le plus efficace pour inhiber la croissance de MG. (**Emam et al., 2020**) recommandent de traiter les oiseaux infectés par MG à l'aide de cet antimicrobien. (**Xiao et al., 2016**) ont également conclu que la tiamuline est très active contre la MG.

D'autre part, la spiramycine était l'antimicrobien le plus efficace pour inhiber la croissance de la MS in vitro. L'utilisation de cet antibiotique n'a encore entraîné aucun cas de résistance aux mycoplasmes ; ainsi, (**Emam et al., 2020**) la recommandent pour le traitement d'une infection par la MS.

**Hong et al., 2015**) ont suggéré de traiter les infections à MS avec des antibiotiques qui ne provoquent pas le développement rapide d'une résistance à la MS.

## 2.5 Chez les chiens :

Chez le chien, *Bordetella bronchiseptica* est l'un des principaux agents impliqués dans la toux de chenil (**McCandlish et al., 1978 ; Appel, 1981**). Il a été démontré que l'organisme est un pathogène primaire important dans cette maladie, mais peut également être impliqué comme agent secondaire à la suite d'une primo-infection virale (**Wright et al., 1973 ; Thrusfield et al., 1991**).

Le but de l'étude de **Speakmana et al. (2000)** était d'examiner la sensibilité aux antibiotiques d'un grand nombre d'isolats récents de *B. bronchiseptica* provenant de chiens, contre sept agents antimicrobiens couramment utilisés dans le traitement des maladies respiratoires en pratique vétérinaire.

Soixante-dix-huit isolats de *B. bronchiseptica* provenant à la fois de chiens sains et de chiens atteints de la toux de chenil ont été étudiés. Ces isolats ont été collectés sur des chiens sur un total de 13 sources distinctes, y compris les chenils de sauvetage, les chiens visitant l'Université de Liverpool Hôpital pour petits animaux et échantillons envoyés au service de diagnostic de l'Université de Liverpool entre 1995 et 1997 (**Speakmana et al., 2000**).

Les résultats sont exprimés en termes de plage de MIC, mode, MIC50, MIC90 et le pourcentage d'isolats résistants. La résistance a été calculée en utilisant les recommandations du National Committee for Clinical Laboratory Standards (**NCCLS, 1988**) pour tétracycline, doxycycline, ampicilline, ACA et triméthoprime.

Les CMI des 78 isolats de *B. bronchiseptica* et la sensibilité aux antimicrobiens et les distributions de fréquence sont données dans le **tableau 20**.

**Tableau 20:** Activité antimicrobienne in vitro de sept agents antimicrobiens et distribution des concentrations minimales inhibitrices (CMI) (mg/l) pour *Bordetella bronchiseptica* canine isolats (n 78) (**Speakmana et al., 2000**).

Antimicrobial agent	MIC (mg/l) <sup>a</sup>									MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Resistance (%) <sup>c</sup>
	≤0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	≥64			
<i>Tetracycline</i>												
No.	4	34	22	17	1	–	–	–	–	0.75	1.5	0
%	5	44	28	22	1	–	–	–	–			
<i>Doxycycline</i>												
No.	53	15	9	–	–	–	–	–	–	0.19	0.75	0
%	69	19	12	–	–	–	–	–	–			
<i>Ampicillin</i>												
No.	–	–	21	23	6	13	12	3	–	2	12	19.2
%	–	–	27	29	8	17	15	4	–			
<i>Amoxycillin/clavulanic acid<sup>b</sup></i>												
No.	4	32	24	18	–	–	–	–	–	0.75	1.5	0
%	5	41	31	23	–	–	–	–	–			
<i>Trimethoprim</i>												
No.	–	7	17	20	12	1	1	–	20	2	>32	26.9
%	–	9	22	26	15	1	1	–	26			
<i>Sulphadiazine</i>												
No.	7	17	13	15	10	1	–	–	15	1.5	>256	19.2 <sup>d</sup>
%	9	22	17	19	13	1	–	–	19			
<i>Enrofloxacin</i>												
No.	17	40	20	1	–	–	–	–	–	0.5	1	0 <sup>e</sup>
%	22	51	26	1	–	–	–	–	–			

A.J. Speakman et al./Veterinary Microbiology 71 (2000) 193–200

<sup>a</sup> Minimum inhibitory concentration.

<sup>b</sup> Amoxycillin/clavulanic acid.

<sup>c</sup> Based on the breakpoint recommendations of the NCCLS, 1988.

<sup>d</sup> Based on the breakpoint adopted by Mengelers et al., 1989.

<sup>e</sup> Based on the breakpoint recommendations of the manufacturer (Bayer).

Tous les 78 isolats étaient sensibles à la tétracycline, à la doxycycline, à l'enrofloxacin et à l'ACA, et la majorité étaient sensibles à l'ampicilline (63/78 ; 81 %), au triméthoprim (57/78 ; 73 %) et sulfadiazine (63/78 ; 81 %).

Il est intéressant de noter qu'aucune résistance à la tétracycline n'était présente dans les isolats de chiens, même si cet antibiotique est couramment utilisé pour le traitement empirique de la toux de chénil (**Speakman et al., 1997**).

Sur 11 isolats canins de *B. bronchiseptica* aux États-Unis, **Angus et al. (1997)** ont également observé que tous les isolats étaient sensibles à la tétracycline et à l'ACA, et certains sensibles à ampicilline (45 % sensible) et enrofloxacin (57 % sensible).

Des études faites par **Roudebush et Fales, (1981)** sur le *B. bronchiseptica* canin ont, en général, démontré des résultats avec des isolats très sensibles à la tétracycline, et de sensibilité intermédiaire à l'ampicilline.

## 2.6 Chez les Lapins

Dans l'étude réalisée par **Martino et Luzi, (2008)**, des échantillons ont été collectés par des vétérinaires praticiens, dans la région de Lombardie (Italie), à partir de 32 lapins de compagnie présentant des manifestations cliniques de la maladie.

Les micro-organismes les plus isolés des 32 échantillons collectés sont présentés dans le **tableau 21**.

**Tableau 21** : Prévalence des bactéries isolées (**Martino et Luzi, 2008**).

Bacteria	Number	Percentage
<i>Pasteurella multocida</i>	7	21.9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	15.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	9.4

*Pasteurella multocida* était la bactérie la plus isolée (21,9%) suivie de *Pseudomonas aeruginosa* (15,6%) et *Klebsiella pneumoniae* (9,4%) C'est résultats sont assez proches de ceux de **Langan et al., (2000)** ; **Boucher et Nouaille, (2002)** ; **Rougier et al., (2006)**.

**Les tableaux 22 et 23** présentent les résultats des tests de sensibilité aux antibiotiques réalisés sur les 7 souches de *P. multocida* et sur les 5 souches de *P. aeruginosa*. Dans les deux cas les souches sont particulièrement résistantes à de nombreuses molécules (**Rosenthal, 2004**).

*P. multocida* est sensible à la doxycycline (6 souches/7), à la marbofloxacine (5/7) et à l'enrofloxacin (4/7) (**Rosenthal, 2004**). C'est résultats sont similaires à ceux rapportés par **Hanan et al., (2000)** ; **Meunier et al., (2004)**.

**Tableau 22** : Résultats du test de sensibilité aux antibiotiques pour *P. multocida* (7)(**Rosenthal, 2004**).

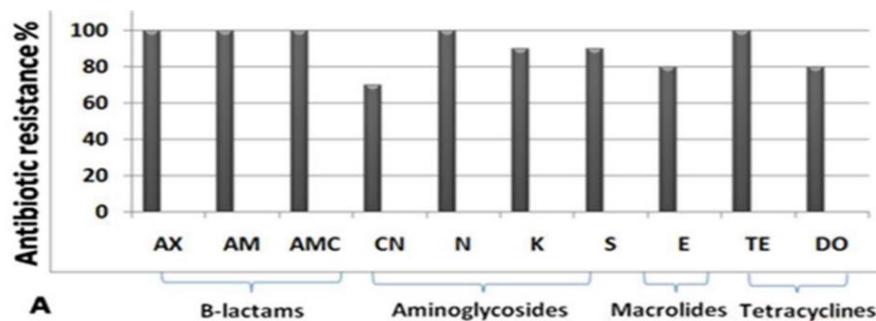
Antibiotic	Number resistant strains
Amikacin	6
Doxycycline	1
Enrofloxacin	3
Gentamycin	4
Kanamycin	4
Marbofloxacine	2
Cotrimoxazole	4
Chloramphenicol	6

\*Number of strains tested

Quelques souches récentes de *P. multocida* présentent une résistance aux antibiotiques couramment utilisés dans le domaine vétérinaire.

L'étude réalisée par **Naglaa et al. (2019)** a été menée pour étudier la prévalence de résistance aux antibiotiques chez *P. multocida* isolé de lapins malades dans le gouvernorat de Sharkia, en Égypte. 100 lapins cliniquement malades provenaient de cinq lapineries dans différentes localités à Sharkia Gouvernorat durant la période de mars 2017 à août 2018.

La distribution de la résistance aux antibiotiques parmi les isolats analysés est présentée dans la **Figure 5**.



**Figure 4** : Fréquence de la résistance aux antibiotiques parmi les isolats de *P. multocida* de lapins malades (**Naglaa et al., 2019**).

AM : ampicilline, AX : amoxicilline, AMC : amoxicilline/acide clavulanique, CN : gentamicine, N : néomycine, K : kanamycine, S : streptomycine, E : érythromycine, TE : tétracycline, Do : doxycycline.

Tous les isolats présentaient une pleine résistance à l'ampicilline, à l'amoxicilline, à l'amoxicilline/acide clavulanique, néomycine et tétracycline (100 %), suivie de la kanamycine et streptomycine (90 %, chacun) et érythromycine et doxycycline (80 % chacun). La résistance à au moins 7 agents antibiotiques était détecté dans les isolats de *P. multocida* avec une remarquable modèle MDR observé sur tous les isolats testés (**Naglaa et al., 2019**).

Au contraire, *P. aeruginosa* été sensible uniquement à la marbofloxacin (3 souches/5). (**Rosenthal, 2004**). **Tableau 23**.

**Tableau 23** : Résultats du test de sensibilité aux antibiotiques pour *P. aeruginosa* (5)  
(Rosenthal, 2004).

Antibiotic	Number resistant strains
Amikacin	3
Doxycycline	5
Enrofloxacin	3
Gentamycin	3
Kanamycin	5
Marbofloxacin	2
Cotrimoxazole	5
Chloramphenicol	5

\*Number of strains tested

## 2.7 Chez le porc

La résistance aux antimicrobiens est un problème actuel et important de santé publique, et elle est généralement associée à la l'utilisation d'antimicrobiens en production animale.

**Serpa et al. (2019)** visait à évaluer le profil de sensibilité aux antimicrobiens chez les bactéries isolées de porcs présentant des signes respiratoires cliniques au Brésil.

Le contrôle de ces infections respiratoires chez les porcs est généralement effectué par l'administration d'antimicrobiens. L'utilisation inconsidérée de ces médicaments peut conduire à une sélection et à une diffusion rapide de la résistance parmi les agents pathogènes bactériens.

Cent soixante souches bactériennes isolées de porcs présentant des signes respiratoires cliniques de 51 élevages porcins au Brésil ont été étudiées, comme suit : *Pasteurella multocida* [78/160 (48,75 %)] *Streptococcus suis* [42/160 (26,25 %)], *Haemophilus parasuis* [18/160 (11,25 %)], *Actinobacillus pleuropneumoniae* [17/160 (10,62 %)] et *B. bronchiseptica* [5/160 (3,12 %)]. Des échantillons cliniques ont été collectés par des vétérinaires praticiens entre mai 2006 et novembre 2007.

La multirésistance aux médicaments (MDR) a été définie comme la résistance à trois groupes d'antimicrobiens ou plus (**Magiorakos et al., 2011**).

Les pourcentages d'isolats classés comme résistants, intermédiaires ou sensibles pour chaque antimicrobien sont présentés dans le **tableau 24**.

**Tableau 24** :Sensibilité aux antimicrobiens des agents pathogènes bactériens isolés de porcs présentant des signes cliniques respiratoires, entre mai 2006 et novembre 2007, Échantillons collectés dans neuf États différents du Midwest, du Sud-Est et du Sud du Brésil (Serpa et al., 2019).

Antimicrobials	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>			<i>Streptococcus suis</i>			<i>Bordetella bronchiseptica</i>			<i>Pasteurella multocida</i>			<i>Haemophilus parasuis</i>		
	<sup>a</sup> R%	<sup>b</sup> S%	<sup>c</sup> I%	R%	S%	I%	R%	S%	I%	R%	S%	I%	R%	S%	I%
Amoxicillin	0.00	88.24	11.76	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00	0.00	3.84	94.88	1.28	0.00	100.00	0.00
Penicillin	11.76	76.47	11.76	2.38	95.24	2.38	100.00	0.00	0.00	0.00	92.31	7.69	5.56	94.44	0.00
Ceftiofur	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00		<sup>d</sup> NT		1.28	97.44	1.28	0.00	100.00	0.00
Ciprofloxacin	11.76	88.24	0.00	30.95	50.00	19.05	0.00	80.00	20.00	2.56	96.16	1.28	0.00	100.00	0.00
Enrofloxacin	11.76	82.35	5.88	7.14	59.52	33.33	0.00	60.00	40.00	1.28	85.90	12.82	11.11	88.89	0.00
Chlortetracycline	0.00	81.82	18.18	73.08	7.69	19.23		NT		16.07	78.57	5.36	0.00	90.91	9.09
Doxycycline	0.00	94.12	5.88	28.57	38.10	33.33		NT		3.84	96.16	0.00	0.00	100.00	0.00
Oxytetracycline	36.36	18.18	45.45	57.69	30.77	11.54		NT		25.00	75.00	0.00	9.09	90.91	0.00
Tetracycline	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00		NT		18.18	54.55	27.27	0.00	42.86	57.14
Erythromycin	42.86	21.43	35.71	94.59	0.00	5.41	100.00	0.00	0.00	14.52	50.00	35.48	5.88	82.35	11.76
Tilmicosin	0.00	82.35	17.65	90.48	7.14	2.38	100.00	0.00	0.00	12.82	85.90	1.28	0.00	77.78	22.22
Florfenicol	0.00	100.00	0.00	11.90	88.10	0.00	0.00	100.00	0.00	2.56	97.44	0.00	0.00	100.00	0.00
Lincomycin	64.71	17.65	17.65	95.24	4.76	0.00		NT		61.54	15.38	23.07	0.00	61.11	38.89
Sulfadiazine + trimethoprim	11.76	88.24	0.00	40.48	57.14	2.38	100.00	0.00	0.00	20.51	69.23	23.07	0.00	61.11	38.89

<sup>a</sup>Resistant (R); <sup>b</sup>Intermediate (I); <sup>c</sup>Susceptible (S); <sup>d</sup>Not tested (NT).

La résistance des isolats a été observée principalement à la lincomycine, à l'érythromycine, à la sulfadiazine/triméthoprim et aux tétracyclines.

En effet, il a été observé des niveaux élevés de résistance chez *P. multocida* et principalement à la lincomycine et à la tétracycline (Serpa et al., 2019).

*S. suis* a montré des niveaux de résistance plus élevés que *P. multocida*, *A. pleuropneumoniae* et *H. parasuis*.

*S. suis*, à son tour, a montré aussi une résistance élevée à plusieurs médicaments (principalement des macrolides et des tétracyclines) et la moitié des isolats étaient des MDR (Serpa et al., 2019).

Des études réalisées par Portis et Lindeman, 2013 ; Jong et al., 2014) ont également révélé des niveaux élevés de résistance chez *S. suis*, principalement à la tétracycline.

Pour *H. parasuis*, une résistance a été observée principalement à la sulfadiazine/triméthoprim. Toutes les souches de *B. bronchiseptica* ont montré une résistance à cinq antimicrobiens (tableau 24) testés et classés comme MDR. Un total de 50 [50/160 (31,25 %)] de tous les isolats ont été considérés comme MDR.

Par rapport à d'autres espèces, *H. parasuis* a montré un profil de résistance différent étant très résistant à la sulfadiazine/triméthoprim.

Des résultats obtenus en Chine montrent un niveau élevé de résistance aux sulfamides (44,5%) a également été trouvé parmi les isolats cliniques de *H. parasuis* (**Zhou et al., 2010**). Ainsi qu'une haute résistance à la sulfadiazine/triméthoprimine trouvée par (**Zhao et al., 2018**). Des études réalisées en Chine, en Australie et en Europe (**Tang et al., 2009 ; Dayao et al., 2014 ; Jong et al., 2014**), suggérant que la résistance à la tétracycline et à la lincomycine est répandue chez les porcs.

## CONCLUSION

Les bactéries exposées aux antibiotiques évoluent et développent des mécanismes de défense qui leur permettent d'échapper à leur action. Ce phénomène touche aussi bien les bactéries à l'origine des infections (bactéries pathogènes) que les bactéries généralement inoffensives (bactéries dites commensales).

Lorsqu'une résistance se développe chez l'une ou l'autre de ces espèces bactériennes, elle peut être transmise à d'autres espèces, et ainsi contribuer à l'expansion du phénomène et à sa diffusion qui ne cesse d'augmenter.

Les antibiotiques deviennent ainsi inefficaces ; on ne peut plus lutter contre des infections à bactéries résistantes notamment les affections respiratoires.

Le problème majeur à l'origine du phénomène d'antibioresistance est l'utilisation inappropriée des antibiotiques ainsi que le manque de surveillance.

La surveillance de l'antibioresistance se positionne comme un élément essentiel de la lutte contre le phénomène : elle permet d'approcher la dynamique d'évolution de la résistance, d'évaluer les stratégies de maîtrise par la caractérisation des résistances des bactéries pathogènes chez les animaux, ces recherches répondent bien à l'objectif général qui leur était assigné.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**Álvarez-Narváez, S.; Berghaus, L.J.; Morris, E.R.A.; Willingham-Lane, J.M.; Slovis, N.M.; Giguere, S.; Cohen, N.D.** A Common Practice of Widespread Antimicrobial Use in Horse Production Promotes Multi-Drug Resistance. *Sci. Rep.* 2020, 10, 911.

**Anastasi.E., Giguere, S. Berghaus, L.J. Hondalus, M.K. Willingham-Lane, J.M. MacArthur, I. Cohen, N.D. Roberts, M.C. Vazquez-Boland, J.A.** Novel transferable erm (46) determinant responsible for emerging macrolide resistance in *Rhodococcus equi*. *Antimicrob Chemother* 2015; 70: 3184–3190 doi:10.1093/jac/dkv279 Advance Access publication 16 September 2015.

**Anonyme1.** *Antimicrob Chemother* 2015; 70: 3184–3190 doi:10.1093/jac/dkv279 Advance Access publication 16 September 2015.

**Anonyme2.** <https://lemedicamentveterinaire.simv.org/antibiotiques-et-alternatives>.

**Anses-ANMV.** Index des Médicaments vétérinaires autorisés en France. 2017. In : Index des RCP. Available : <http://www.ircp.anmv.anses.fr/>.

**Appel, M.J.,** Canine infectious tracheobronchitis (kennel cough) a status report. 1981. *Comp. Cont. Ed. Pract. Vet.* 3(1), 70-80.

**Arora, A. K., Virmani, S. K. J. and Oberoi, M. S.** Isolation, characterization and antibiogram of *Pasteurella multocida* isolates from different animal species. (2005). *Indian J. Anim. Sci.*, 75: 749-752.

**Atere, V. A, Bamikole A.M. Oluyeye, A. O., Ajurojo O.A., 2, Alo O.S.** Prevalence and antibiotic resistance of *Pasteurella multocida* isolated from chicken in Ado Ekiti metropolis. 2016. *International Journal of Scientific World*, 4 (2) p40-42.

**Atere, V. A, Bamikole, A. M. and Ajurojo, O. A.** Antibiotic Susceptibility of Bacteria Isolated from Poultry Feeds Sold in Ado Ekiti, Nigeria. (2015) *Journal of Advancement in Medical and Life Sciences* V3I2.

**Banaiee N, Bobadilla-Del-Valle M, Bardarov S, Riska PF, Small PM, Ponce-De-Leon A, et al.** Luciferase reporter mycobacteriophages for detection, identification, and antibiotic susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in Mexico. *J Clin Microbiol.* 2001;39: 3883–3888. doi:10.1128/JCM.39.11.3883-3888.2001.

**Berghaus LJ, Giguere S, Guldbach K Et al.** Comparison of Etest, disk diffusion, and broth macrodilution for in vitro susceptibility testing of *Rhodococcus equi*. 2015. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 31.8.

**Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV.** Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13: 42–51.

**Boucher S., Nouaille L.** Manuel pratique des maladies des lapins. 2002. France Agricole, 272.

**Bronzwaer, S. L., Cars, O., Buchholz, U. Molstad, S., Goettsch, W., Veldhuijzen, K. I., Kool, J. L., Sprenger, M. J. and Degener, J. E.** European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. (2002). *Emerging Infectious Diseases*, 8: 278-282. <http://dx.doi.org/10.3201/eid0803.010192>.

**Brown DF, Brown L.** Evaluation of the E test, a novel method of quantifying antimicrobial activity. *J Antimicrob Chemother*1991; 27: 185–190.

**Cai HY, Archambault M, Gyles CL, Prescott JF.** Molecular genetic methods in the veterinary clinical bacteriology laboratory: current usage and future applications. 2003. *Anim Health Res Rev.* **73 93**.

**Carattoli A.** Resistance plasmid families in Enterobacteriaceae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009; **53 (6)**: 2227- 2238.

**CA-SFM.** Recommandations 2013 du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. 2013 p. 60.

**Cazeau G, Chazel M, Jarrige N, Sala C, Calavas D, Gay E.** Utilisation des antibiotiques par les éleveurs en filière bovine en France. 17ème journées. 2010 ;3 :08.

**Citron DM, Ostovari MI, Karlsson A, Goldstein EJ.** Evaluation of the E test for susceptibility testing of anaerobic bacteria. *J Clin Microbiol.* 1991 ;29: 2197–2203.

**Cochetti I, Tili E, Mingoia M, Varaldo PE, Montanari MP.** erm(B)-carrying elements in tetracycline-resistant pneumococci and correspondence between Tn1545 and Tn6003. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 ;52 : 1285–1290. Doi :10.1128/AAC.01457-07.

**Cohen Y, Jacquot C.** Pharmacologie. Elsevier Masson; 2008 p. 516. collaborative study. *Acta Pathol Microbiol Scand [B] Microbiol Immunol.* 1971;217: Suppl.

**Correia S, Poeta P, Hébraud M, Capelo JL, Igrejas G.** Mechanisms of quinolone action and resistance: where do we stand? *J Med Microbiol.* 2017;66: 551–559.

**D’Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WWL, Schwarz C, et al.** Antibiotic resistance is ancient. *Nature.* 2011;477: 457–461. doi:10.1038/nature10388.

**Dashe, Y. D., Raji, M. A., Abdu, P. A., Oladele, B. S. and Sugun, M. Y. (2013).** Multidrug Resistant *Pasteurella multocida* Strains Isolated from Chickens with Cases of Fowl Cholera in Jos, Nigeria. *Int. J. Poult. Sci.,* 12 (10): 596-600. <http://dx.doi.org/10.3923/ijps.2013.596.600>.

**Dayao DAE, Gibson JS, Blackall PJ, Turni C.** Antimicrobial resistance in bacteria associated with porcine respiratory disease in Australia. *Vet Microbiol.* 2014 ;171(1-2) :232-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.03.014>. PMID :24726505.

**De Lima Procópio RE, da Silva IR, Martins MK, de Azevedo JL, de Araújo JM.** Antibiotics produced by *Streptomyces*. *Braz J Infect Dis.* 2012 ;16: 466–471.

**Dieb.A.** Multi-Drug Resistant *Pasteurella multocida* and *Mannheimia haemolytica* Strains Isolated from Different Hosts Affected by Pneumonic Pasteurellosis in Egypt Article in *Advances in Animal and Veterinary Sciences* · January 2020.

**Dwight C. Hirsh, D.V.M., Ph.D., Spencer S. Jang, B.A.** Antimicrobial Susceptibility of Bacterial Pathogens from Horses. *Clinical Pharmacology. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*-Vol. 3, No. 1, April 1987.

**Emam, M. Mohamed Hashem, Y. El-Hariri, M. El-Jakee, J.** Détection et résistance aux antibiotiques de *Mycoplasma gallisepticum* et *Mycoplasma synoviae* dans les troupeaux de poulets en Egypte. *Monde vétérinaire.* Juillet 2020 ; 13(7) : 1410-1416. Publié en ligne le 23 juillet 2020. Doi : 10.14202/vetworld.2020.1410-1416.

**Ericsson HM, Sherris JC.** Antibiotic sensitivity testing. Report of an international.

**Everlon, C. R., Patrick, J. B., Renato, P. M. and Fernando, A. Á.** Identification and antimicrobial susceptibility patterns of *Pasteurella multocida* isolated from chickens and Japanese quails in Brazil. 2013. *Brazilian Journal of Microbiology* 44 (1): 161-164.  
<http://dx.doi.org/10.1590/S1517-83822013000100023>

**Fehlberg LCC, Nicoletti AG, Ramos AC, Rodrigues-Costa F, de Matos AP, Girardello R, et al.** In vitro susceptibility of *Burkholderia cepacia* complex isolates: comparison of disk diffusion, Etest®, agar dilution, and broth microdilution methods. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016 ;86: 422–427. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.08.015.

**Ferreira, T.S., Felizardo, M.R., Senade Gobbi, D.D., Gomes, C.R., Nogueira Filsner, P.H., Moreno, M.,** 2012. Virulence genes and antimicrobial resistance profiles of *Pasteurella multocida* strains isolated from rabbits in Brazil. *Science World Journal*, 1-6.

**Fuhrmann, C. and C. Lammler.** [Characterization of *Rhodococcus equi* isolates from horse and man]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, 1997, 110(2): p. 54-9.

**Garedew L, Ayelet G, Yilma R, Zeleke A, Gelaye E.** Isolation of diverse bacterial species associated with maedi-visna infection of sheep in Ethiopia. *African Journal of Microbiology Research* 2010; 4 (1): 14-21.

**Giguere S, Jacks S, Roberts GD et al.** Retrospective comparison of azithromycin, clarithromycin, and erythromycin for the treatment of foals with *Rhodococcus equi* pneumonia. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 568–73.

**Giguere S, Lee E, Williams E Et al.** Determination of the prevalence of antimicrobial resistance to macrolide antimicrobials or rifampin in *Rhodococcus equi* isolates and treatment outcome in foals infected with antimicrobial-resistant isolates of *R. equi*. *J Am Vet Med Assoc* 2010; 237: 74–81.

**Giguere, S. and J.F. Prescott.** Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention of *Rhodococcus equi* infections in foals. *Vet Microbiol*, 1997, 56(3-4) : p. 313-34.

**Guler, L., Gunduz, K., Sarishahin, A.S.,** 2013. Capsular typing and antimicrobial susceptibility of *Pasteurella multocida* isolated from different hosts. *Kafkas University Veterinary Faculties Dergisi* 19, 843-849.

**Guillot J.F** Apparition et évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Annales de Recherches Vétérinaires, INRA Éditions, 1989, 20 (1), pp.3-16. Ffhal-00901839

**Hanan M.S., Riad E.M., El-Khouly N.A.** Antibacterial efficacy and pharmacokinetic studies of ciprofloxacin on *Pasteurella multocida* infected rabbits. 2000. Dtsch. Tierarztl. Wochenschr., 107, 151-155.

**Harisberger M, Gobeli S, Hoop R, Dewulf J, Perreten V, Regula G.** Antimicrobial resistance in Swiss laying hens, prevalence and risk factors. Zoonoses Public Health. 2011;58: 377–387. doi:10.1111/j.1863-2378.2010.01376.

**Hillidge CJ.** Use of erythromycin-rifampin combination in treatment of *Rhodococcus equi* pneumonia. Vet Microbiol 1987; 14 : 337–42.

**Hong YH, Kwon JS, Lee HJ, Song CS, Lee SW.** Éradication de *Mycoplasma synoviae* dans un élevage de poulets de chair de plusieurs âges utilisant une antibiothérapie. Poulet. Sci. 2015; 94 (10) : 2364-2368.

**Hooper DC.** Fluoroquinolone resistance among Gram-positive cocci. Lancet Infect Dis. 2002;2: 530–538.

**Howell M, Wirz D, Daniels AU, Braissant O.** Application of a microcalorimetric method for determining drug susceptibility in mycobacterium species. J Clin Microbiol. 2012;50: 16–20. doi:10.1128/JCM.05556 11.

**Huang MB, Baker CN, Banerjee S, Tenover FC.** Accuracy of the E test for determining antimicrobial susceptibilities of staphylococci, enterococci, *Campylobacter jejuni*, and gram-negative bacteria resistant to antimicrobial agents. J Clin Microbiol. 1992 ;30 : 3243–3248.

**Jabeen, A., Khattak, M., Munir, S., Jamal, Q., Hussain, M.,** 2013. Antibiotic susceptibility and molecular analysis of bacterial pathogen *Pasteurella multocida* isolated from cattle. Journal of Applied Pharmaceutic Science 3, 106-110.

**Jacks S, Giguere S, Nguyen A.** In vitro susceptibilities of *Rhodococcus equi* and other common equine pathogens to azithromycin, clarithromycin and 20 other antimicrobials. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1742–5.

**Jong A, Thomas V, Simjee S, Moyaert H, El Garch F, Maher K, Morrissey I, Butty P, Klein U, Marion H, Rigaut D, Vallé M.** Antimicrobial susceptibility monitoring of respiratory tract pathogens isolated from diseased cattle and pigs across Europe: The VetPath study. *Vet Microbiol.* 2014;172(1-2):202-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.04.008>. [PMid:24837878](#)

**Jorgensen JH, Ferraro MJ.** Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009;49: 1749– 1755. Doi :10.1086/647952.

**Khalili, I., Ghadimipour, R., Ghaderi, R., Shokri, GH., Jabbari, A.R., Razmaraii, N., Ebrahimi, M.** Isolation, identification, and monitoring of antibiotic resistance in *Pasteurella multocida* and *Mannheimia haemolytica* isolated from sheep in East Azerbaijan province, Iran archives of razi institute vol.71 no3. (2016) 153-160.

**Kowalski, J.** Bacterial and mycotic infections, in *Equine internal medicine*, S.M. Reed, Editor. 1998, W.B. Saunders Compagny. p. 61-74.

**Ladron N, Fernandez M, Aguero J et al.** Rapid identification of *Rhodococcus equi* by a PCR assay targeting the choE gene. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3241–5.

**Langan G.P., Lohmiller J.J., Swing S.P., Wardrip C.L.** 2000. Respiratory diseases of rodents and rabbits. *Vet. Clin. North Anim. Pract.*, 30, 1309-1335.

**Lavoie, J.P., L. C.; Higgins, R; Laverty, S.** Aerobic bacterial isolates in horses in a university hospital, 1986-1988. *Can Vet J*, 1991, 32: p. 292-4.

**Lhermie, G.; La Ragione, R.M.; Weese, J.S.; Olsen, J.E.; Christensen, J.P.; Guardabassi, L.** Indications for the use of highest priority critically important antimicrobials in the veterinary sector. *J. Antimicrobial. Chemother.* 2020, 75, 1671–1680.

**Linz B, Mukhtar N, Shabbir MZ, Rivera I, Ivanov YV et al.** Virulent epidemic pneumonia in sheep caused by the human pathogen *Acinetobacter baumannii*. *Frontiers in Microbiology* 2018; 9: 2616. doi: 10.3389/fmicb.2018.02616.

**Liu H, Wang Y, Yan J Et al.** Appearance of multidrug-resistant virulent *Rhodococcus equi* clinical isolates obtained in China. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 703.

**Llosa M, Gomis-Rüth FX, Coll M, de la Cruz Fd F.** Bacterial conjugation: a two-step mechanism for DNA transport. *Mol Microbiol.* 2002 ;45: 1–8].

**Lobanovska M, Pilla G.** Penicillin's discovery and antibiotic resistance: lessons for the future? *Yale J Biol Med.* 2017;90: 135–145.

**Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL.** Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2011 ;18(3) :268-81. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>. PMID :21793988.

**Maillard, R.** (2002). "Antibiothérapie respiratoire." *La Dépêche Vétérinaire* 80(Suppl.) : 15-17.

**Martin R, Chabbert Y, Sureau B.** Combinations of antibiotics ; their bacteriostatic and bactericide potency ; clinical applications. *Presse Med.* 1953 ;61 : 168–171.

**Martino P.A., Luzi F.** BACTERIAL INFECTIONS IN RABBIT AS COMPANION ANIMAL: A SURVEY OF DIAGNOSTIC SAMPLES IN ITALY. Department of Veterinary Pathology, Hygiene and Public Health, Section of Microbiology and Immunology, Faculty of Veterinary Medicine, via Celoria 10, 20133 Milano, Italy. 9th World Rabbit Congress – June 10-13, 2008 – Verona – Italy.

**McCandlish, I.A.P., Thompson, H., Cornwell, H.J.C., Wright, N.G., 1978.** A study of dogs with kennel cough. *Vet. Rec.* 102, 298-301.

**McKellar, Q. (2001).** Pharmacokinetic and dosage regimen of antimicrobials. *Compte-rendu des actualités en buiatrie*, Paris, Société Française de Buiatrie.

**Meunier D., Acar J.F., Martel J.L., Kroemer S., Vallé M.** 2004. A seven-year survey of susceptibility to marbofloxacin of pathogenic strains isolated from pets. *Int. J. Antimicrobial Agents*, 24, 592-598.

**Moemen, A. M., Mohamed-Wael, A. M., Ahmed, I. A., Awad, A. I. and Mohamed, S. A.** (2012). *Pasteurella multocida* in backyard chickens in Upper Egypt: incidence with polymerase chain reaction analysis for capsule type, virulence in chicken embryos and antimicrobial resistance. *Veterinaria Italiana*, 48 (1): 77-86.

**Montanari MP, Cochetti I, Mingoia M, Varaldo PE.** Phenotypic and molecular characterization of tetracycline- and erythromycin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47: 2236–2241.

**Moore, R.M.** Antimicrobial therapy in horses, in *Equine medicine and surgery*. 1999, p. 163-171.

**Moore, R.M., R.K. Schneider, J. Kowalski et al.** Antimicrobial susceptibility of bacterial isolates from 233 horses with musculoskeletal infection during 1979-1989. *Equine Vet J*, 1992, 24(6): p. 450-6.

**Naglaa, F.S. Awad<sup>1</sup> and Marwa, I. Abd El-Hamid.** Department of Avian and Rabbit Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Zagazig University, Zagazig, Sharkia, 44519, Egypt  
<sup>2</sup>Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Zagazig University, Zagazig, Sharkia, 44519, Egypt. Coexistence of Virulence and Antibiotic Resistance Genes in *Pasteurella multocida* Isolated from Diseased Rabbits. Accepted: 25/1/2019.

**Norrby SR, Nord CE, Finch R,** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health. *Lancet Infect Dis.* 2005 ;5 : 115–119. Doi :10.1016/S1473-3099(05)01283-1.

**OIE.** Méthodes de laboratoire utilisées pour les essais d'antibiorésistance. Manuel terrestre de l'OIE 2008. 2008. pp. 61–71.

**Paterson DL, Bonomo RA.** Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases : à clinical update. *Clinical Microbiology Reviews* 2005 ; 18 (4) : 657-686.

**Peyrou.M.** antibioresistance des souches bactériennes d'origine équine : étude bibliographique et exemple de l'hôpital vétérinaire de st-hyacinthe Toulouse, 2001.

**Portis E, Lindeman C.** Antimicrobial susceptibility of porcine *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis*, and *Actinobacillus pleuropneumoniae* from the United States and Canada, 2001 to 2010. *J Swine Health Prod.* 2013;21(1):30-41.

**Prescott JF, Sweeney CR:** Treatment of *Corynebacterium equi* pneumonia of foals: A review. *J Am Vet Med Assoc* 187:725---728, 1985.

**Prescott, J.F., V.P. Gannon, G. Kittler and G. Hlywka.** Antimicrobial drug susceptibility of bacteria isolated from disease processes in cattle, horses, dogs and cats. *Can Vet J*, 1984, 25: p. 289-92.

**Riesenberg A, Feßler AT, Erol E et al.** MICs of 32 antimicrobial agents for *Rhodococcus equi* isolates of animal origin. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1045–9.

**Rosenthal K.L. 2004.** Therapeutic contraindications in exotic pets. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, 13(1), 44-48.

**Roudebush, P., Fales, W.H., 1981.** Antibacterial susceptibility of *Bordetella bronchiseptica* isolates from small companion animals with respiratory disease. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 17, 793-797.

**Rougier S., Galland D., Boucher S., Boussarie D., Vallé M.** 2006. Epidemiology and susceptibility of pathogenic bacteria responsible for upper respiratory tract infections in per rabbits. *Vet. Microbiol.*, 115, 192-198.

**Sanders P.** L'antibiorésistance en médecine vétérinaire : enjeux de santé publique et de santé animale Antibiotic resistance in veterinary medicine : impact on public health and animal healthle. 20 janvier 2005).

**Sanders P, Bousquet-Mélou A, Chauvin C, Toutain P-L.** Utilisation des antibiotiques en élevage et enjeux de santé publique. *INRA Productions Animales*. 2011 ;24(2):199-204.

**Schwarz S, Silley P, Simjee S, Woodford N, van Duijkeren E, Johnson AP, et al.** Assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animals. *Vet Microbiol.* 2010;141: 1–4. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.12.013.

**Schwarz, S. and E. Chaslus-Dancla (2001).** "Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance." *Vet Res* 32(3-4): 201-25. ///.

**Schwarz, S., C. Kehrenberg, et al. (2001).** "Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production." *Int J Antimicrob Agents* 17(6): 431-7.

**SCOTT G. (2009)** Antibiotic resistance. *Medicine (Baltimore)* 37(10), 551 556

**Sengelov G., Agero Y., Halling-Sorensen B., et al.** (2003) Bacterial antibiotic resistance levels in Danish farmland as a result of treatment with pig manure slurry. *Environ. Int.* 28(7), 587-595.

**Sengupta S, Chattopadhyay MK, Grossart H-P.** The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Front Microbiol.* 2013 ;4: 47.

**Serpa.M.; Nascimento.J.A. F; Alves.M. F; Guedes.M.M.C; Reis.A. T; Heinemann.M. B; Lage.A.P. Lobato.Z.I.P.; Dorneles.E.M.S.** Antimicrobial resistance in bacteria isolated from pigs with respiratory clinical signs in Brazil. Universidade Federal de Lavras, Departamento de Medicina Veterinária, Lavras - MG, Brasil ISSN Online 1678-4456. Article Approved: October 16, 2019.

**Shivachandra, S. B., Kumar, A. A., Biswas, A., Ramakrishnan, M. A., Singh, V. P. and Srivastava, S. K.** (2004). Antibiotic sensitivity patterns among India strains of avian *Pasteurella multocida*. *Trop. Anim. Health Product.* 36: 743-750. <http://dx.doi.org/10.1023/B:TROP.0000045950.35070.7f>.

**Shivachandra, S.B. Kumar, A.A. Biswas, A. Ramakrishnan, M.A. Vijendra P. S and Srivastava S.K.** Antibiotic Sensitivity Patterns among Indian Strains of Avian *Pasteurella multocida*. Division of Bacteriology and Mycology, Indian Veterinary Research Institute, 2004. Izatnagar 243122 (U.P.) India.

**SINGH, F. SONAWANE, G, G. KUMAR, J. DIXIT, S.K, MEENA, R, K. TRIPATHI, B, N.** Antimicrobial resistance and phenotypic and molecular detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases among extra intestinal *Escherichia coli* isolated from pneumonic and septicemic sheep and goats in Rajasthan, India *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences.* (2019) 43: 754-760. <http://journals.tubitak.gov.tr/veterinary///>.

**Singhal N, Kumar M, Kanaujia PK, Viridi JS.** MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis. *Front Microbiol.* 2015 ;6: 1–16.

**Snyder, J.R., J.R. Pascoe and D.C. Hirsh.** Antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from equine orthopedic patients. *Vet Surg,* 1987, 16(3): p. 197-201.

**Speakman, A.J., Binns, S.H., Dawson, S., Hart, C.A., Gaskell, R.M., 1997a.** Antimicrobial susceptibility of *Bordetella bronchiseptica* isolates from cats and a comparison of the agar dilution and E-test methods. *Vet. Microbiol.* 54, 63±72.

**Speakmana. A.J. Dawsonb, S, Corkillc.J. E, Binnsd.S.H, Hartc.C.A. Gaskella.R.M.** Antibiotic susceptibility of canine *Bordetella bronchiseptica* isolates. *Veterinary Microbiology* 71 (2000) 193±200.[www.elsevier.com/locate/vetmic](http://www.elsevier.com/locate/vetmic).

**Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al.** The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2008;46: 155–164. doi:10.1086/524891.

**Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al.** The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2008;46: 155–164. doi:10.1086/524891.

**Sweeney, C.R., S.J. Holcombe, S.C. Barningham et al.** Aerobic and anaerobic bacterial isolates from horses with pneumonia or pleuropneumonia and antimicrobial susceptibility patterns of the aerobes. *J Am Vet Med Assoc,* 1991, 198(5): p. 839-42.

**Tang X, Zhao Z, Hu J, Wu B, Cai X, He Q, Chen H.** Isolation, antimicrobial resistance, and virulence genes of *Pasteurella multocida* strains from swine in China. *J Clin Microbiol.* 2009;47(4):951-8. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02029-08>. PMID:19158260.

**Thrusfield, M.V., Aitken, C.G.G., Muirhead, R.H., 1991.** A field investigation of kennel cough: incubation period and clinical signs. *J. Small Anim. Pract.* 32, 215±220.

**van Belkum A, Dunne WM.** Next-generation antimicrobial susceptibility testing. *J Clin Microbiol.* 2013;51: 2018–2024. doi:10.1128/JCM.00313-13.

**Ventola CL.** The antibiotic resistance crisis. *Pharm. Ther.* 2015 ;40 : 277–283.).

**Veysièrè.A** La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires état des lieux en 2019. *Sciences du Vivant [q-bio].* 2019. [ffdumas02432394](https://doi.org/10.1051/science/201902432394)).

**Waksman SA.** What is an antibiotic or an antibiotic substance? *Mycological*. 1947 ;39: 565–569.

**Walk ST, Mladonicky JM, Middleton JA, Heidt AJ, Cunningham JR, Bartlett P, et al.** Influence of antibiotic selection on genetic composition of *Escherichia coli* populations from conventional and organic dairy farms. *Appl Environ Microbiol*. 2007 ;73 : 5982–5989.

**White, D. G., Zhao, S., Simjee, S., Wagner, D. D. and McDermott, P.F.** (2002). Antimicrobial resistance of foodborne pathogens. *Microbial. Infect.* 4: 405-412. [http://dx.doi.org/10.1016/S1286-4579\(02\)01554-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1286-4579(02)01554-X).

**Wiegand I, Hilpert K, Hancock REW.** Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nat Protoc*. 2008 ;3 : 163–175. Doi :10.1038/nprot.2007.521.

**Wright, N.G., Thompson, H., Taylor, D., Cornwell, H.J.C., 1973.** *Bordetella bronchiseptica*: a reassessment of its role in canine respiratory disease. *Vet. Rec.* 93, 486±487.

**Xiao X, Sun J, Yang T, Fang X, Cheng J, Xiong YQ, Liu YH** Profils pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de la tiamuline dans un modèle expérimental d'infection intratrachéale de *Mycoplasma gallisepticum*. *Vétérinaire avant. Sci.* 2016; 3: 75

**Zhao Y, Guo L, Li J, Huang X, Fang B.** Characterization of antimicrobial resistance genes in *Haemophilus parasuis* isolated from pigs in China. *PeerJ*. 2018 ;6(e4613) :1-17. <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.4613>. PMID :29666765.

**Zhou X, Xu X, Zhao Y, Chen P, Zhang X, Chen H, Cai X.** Distribution of antimicrobial resistance among different serovars of *Haemophilus parasuis* isolates. *Vet Microbiol*. 2010 ;141(1-2):168-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.05.012>. PMID :19564084.