



HAL
open science

**Epidémiologie, évolution des profils de résistances,
facteurs de risque de résistance des infections
bactériennes urinaires chez le chat : Etude rétrospective
de 2004 à 2016**

Alexandre Ferembach

► **To cite this version:**

Alexandre Ferembach. Epidémiologie, évolution des profils de résistances, facteurs de risque de résistance des infections bactériennes urinaires chez le chat : Etude rétrospective de 2004 à 2016. Médecine vétérinaire et santé animale. 2018. dumas-04539484

HAL Id: dumas-04539484

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04539484v1>

Submitted on 9 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.




Open Archive Toulouse Archive Ouverte (OATAO)

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

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/> 23922

To cite this version:

Ferembach, Alexandre . *Epidemiologie, évolution des profils de résistances, facteurs de risque de résistance des infections bactériennes urinaires chez le chat : Etude rétrospective de 2004 à 2016*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2018, 149 p.

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

ANNEE 2018 THESE : 2018 – TOU 3 – 4059

EPIDEMIOLOGIE, EVOLUTION DES PROFILS DE RESISTANCES, FACTEURS DE RISQUE DE RESISTANCE DES INFECTIONS BACTERIENNES URINAIRES CHEZ LE CHAT : ETUDE RETROSPECTIVE DE 2004 A 2016

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

par

FEREMBACH Alexandre
Né, le 03 octobre 1992 à PARIS (75)

Directeur de thèse : Mme Rachel LAVOUE

JURY

PRESIDENT :
M. Éric OSWALD

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSEESSEURS :
Mme Rachel LAVOUE
M. Didier CONCORDET

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

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

Directrice : **Madame Isabelle CHMITELIN**

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*

PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

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

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

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

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
Mme **COSTES Laura**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Eric OSWALD,

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Directeur d'unité
Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse
Hommages respectueux

A Madame le Docteur Rachel LAVOUE,

Maitre de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores
Pour le choix du sujet et son encadrement au cours de la réalisation de ce travail,
cela aura été un réel plaisir de travailler avec toi à l'écrit comme à l'oral
Sincères remerciements

A Monsieur le Professeur Didier CONCORDET,

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Unité de recherche mixte, Statistiques
Pour avoir accepté l'assessorat de cette thèse
Sincères remerciements

SOMMAIRE

TABLE DES ABBREVIATIONS	11
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	12
INTRODUCTION	17
PREMIERE PARTIE : RAPPELS ET DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES	18
A. LES INFECTIONS URINAIRES ET LES AFFECTIONS DU BAS APPAREIL URINAIRE FELIN.....	19
1. LES AFFECTIONS DU BAS APPAREIL URINAIRE FELIN	19
a) Les affections métaboliques.....	19
b) Les traumatismes	22
c) Les affections anatomiques.....	22
d) Les infections du tractus urinaire	22
e) Les troubles nerveux de la miction.....	23
f) Les troubles comportementaux	25
g) La cystite idiopathique féline	25
2. RESISTANCE NATURELLE DU CHAT AUX INFECTIONS DU TRACTUS URINAIRE ET POPULATIONS A RISQUES.....	28
a) Mécanismes de défenses communs aux autres espèces	28
b) Mécanismes spécifiques au chat.....	30
c) Cas particuliers des populations à risque	31
d) Les facteurs interférant avec la miction	32
e) Anomalies du contrôle nerveux de la miction.....	32
f) Perturbation mécanique de la miction.....	32
g) Les traumatismes	33
h) Les maladies métaboliques systémiques	33
i) Cas particulier du chat âgé	34
3. CARACTERISTIQUES DE L'INFECTION DU TRACTUS URINAIRE	34
a) Bactériurie asymptomatique.....	34
b) Rôles des facteurs de virulence	35
c) ITU simple vs ITU compliquée	38
d) Germes responsables des infections bactériennes du tractus urinaire	40
B. LE PHENOMENE D'ANTIBIORESISTANCE	41
1. L'ANTIBIORESISTANCE : DEFINITION, ORIGINE ET MECANISMES	41

a)	Qu'est-ce que l'antibiorésistance ?	41
b)	Différentes mesures de la résistance aux antibiotiques	42
c)	Origine de l'antibiorésistance ?.....	43
d)	Les mécanismes de la résistance bactérienne	44
2.	TRANSMISSION ET EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE.....	46
a)	Transmission par mutation.....	46
b)	Transmission par transfert de matériel génétique.....	47
c)	Evolution des antibiorésistances	49
d)	Focus sur les résistances les plus importantes en médecine vétérinaire	50
e)	Contrôle de l'antibiorésistance	52
DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE DE CAS DE BACTERIURIES FELINES PRESENTES A L'ENVT ENTRE JANVIER 2004 ET DECEMBRE 2016		53
A.	OBJECTIFS	54
B.	MATERIELS ET METHODES	55
1.	Collecte de données	55
2.	Populations d'étude	56
a)	Description des populations.....	56
b)	Population source.....	56
c)	Variables étudiées et mise en forme.....	56
d)	Population témoin.....	61
3.	Etude statistique.....	62
C.	RESULTATS.....	63
1.	Populations.....	63
a)	Population source.....	63
b)	Population témoin.....	63
2.	Epidémiologie des populations	63
a)	Incidence annuelle des bactériuries.....	63
b)	Prévalence annuelle des bactériuries félines	64
c)	Age des animaux inclus	65
d)	Sexes des animaux inclus	66
e)	Statuts reproducteurs des animaux inclus	66
f)	Données anamnestiques et cliniques.....	67
g)	Sondage urinaire	72
h)	Affection prédisposante aux infections du tractus urinaire.....	73
3.	Epidémiologie des germes impliqués sur la période globale	76
a)	Populations bactériennes.....	76

b)	Evolution annuelle des prévalences	78
c)	Nombre d'isolats bactériens par culture	78
d)	Concentration bactérienne	79
e)	Profils de résistances	79
f)	Profils de résistance des principales espèces bactériennes	81
4.	Evolution des résistances aux antibiotiques	83
a)	Répartition des pourcentages de résistance propres à chaque antibiotique	83
b)	Le facteur impact	83
c)	Pénicilline	86
d)	Ampicilline	87
e)	Amoxicilline - acide clavulanique	88
f)	Céfalexine	90
g)	Ceftiofur	91
h)	Cefquinome	91
i)	Céfovécine	93
j)	Gentamicine	94
k)	Doxycycline	95
l)	Triméthoprimes Sulfamidés	97
m)	Enrofloxacin	98
n)	Marbofloxacin	99
5.	Facteurs de risque	101
a)	Bactériurie	101
b)	Résistance aux antibiotiques	103
D.	DISCUSSION	117
1.	Description épidémiologique de la population source et comparaison avec la population témoin.	117
a)	Prévalence/incidence	117
b)	Variables épidémiologiques	117
c)	Variables cliniques	118
2.	Bactéries	121
a)	Prévalence des espèces bactériennes	121
b)	Composition des cultures bactériologiques	122
3.	Susceptibilité aux agents antimicrobiens	122
a)	Profils de résistance des principaux agents bactériens	122
b)	Facteurs d'impact des antibiotiques	124
c)	Prévalence des multirésistances	127

4. Facteurs de risque	127
a) Bactériurie significative	128
b) Infection bactérienne multi-résistante (BMR).....	128
c) Résistance aux antibiotiques vétérinaires.....	129
5. Limites de l'étude	130
CONCLUSION	132
BIBLIOGRAPHIE.....	134

TABLE DES ABBREVIATIONS

ABAU	: affection du bas appareil urinaire
ADN	: acide desoxyribonucléique
AMC	: amoxicilline acide clavulanique
AUC	: aire sous la courbe
BMR	: bactérie multirésistante
BAS	: bactériurie asymptomatique
BLSE	: betalactamase à spectre étendu
BSC	: bactériurie subclinique
CIF	: cystite idiopathique féline
CMB	: concentration minimal bactéricide
CMI	: concentration minimale inhibitrice
CUM	: concentration urinaire moyenne
CaseHP	: cephalosporinase hyperproduite
ENVT	: Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
GAG	: glycosaminoglycane
Ig	: Immunoglobuline
ITU	: infection du tractus urinaire
MRC	: maladie rénale chronique
SUF	: syndrome urologique félin
MNC	: motoneurone central
MNP	: motoneurone périphérique
PLP	: protéines de liaison des pénicillines
RIQ	: réservoir intracellulaire quiescent
SARM	: <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
SRPM	: <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> résistants à la méthicilline
SUF	: syndrome urologique félin
TMPS	: triméthoprimes sulfamidés

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures :

Figure 1 : composition minérale des urolithes félines en 2012.....	20
Figure 2 : Distribution des urolithes félines : 1981-2007.....	21
Figure 3 : Coordination des différents acteurs de la phase de stockage de l'urine.	23
Figure 4 : Coordination des différents acteurs nerveux de la phase de vidange de l'urine ..	24
Figure 5 : Vessie normale avec les couches d'urothélium et de GAG intactes.....	26
Figure 6 : Schéma d'une vessie de chat atteint de CIF.	26
Figure 7 : Prévalence des différentes causes d'ABAU dans 8 études provenant des E-U, Europe et Thaïlande.	27
Figure 8 : Prévalence (en pourcentage) des principaux genres bactériens retrouvés dans de récentes études sur la bactériurie féline.	40
Figure 9 : Les 4 principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques (Boerlin et White 2013).....	45
Figure 10 : Les trois mécanismes de transfert horizontal de matériel génétique entre les bactéries.	47
Figure 11 : Diagramme méthodique de la création des populations d'étude et témoin.	55
Figure 12 : Répartition des animaux « doublons » selon leur fréquence de présentation à l'ENVT entre janvier 2004 et décembre 2016.....	63
Figure 13 : Incidence annuelle des bactériuries félines diagnostiquées à l'ENVT entre janvier 2004 et décembre 2016.	64
Figure 14 : Incidence annuelle des consultations félines à l'ENVT entre janvier 2004 et décembre 2016	64
Figure 15 : Prévalence annuelle des bactériuries félines à l'ENVT entre janvier 2004 et décembre 2016	65
Figure 16 : Distribution de l'âge en années des populations source et témoin sous forme de boîtes à moustaches.....	65
Figure 17 : Répartition des sexes au sein de la population source (en jaune, à gauche) et de la population témoin (en bleu, à droite).....	66
Figure 18 : Répartition des statuts de stérilisation au sein de la population source.	66
Figure 19 : Répartition du statut de reproduction au sein de la population témoin.	67
Figure 20 : Répartition des animaux symptomatiques et non symptomatiques au sein de la population source (en vert, à gauche) et de la population témoin (en rouge, à droite).....	67
Figure 21 : Evolution annuelle du pourcentage de chats, issus de la population source, ayant été exposés à des antibiotiques au cours des 6 mois précédant le prélèvement urinaire, entre 2004 et 2016.....	68
Figure 22 : Evolution annuelle du pourcentage de chats, de la population témoin, ayant été exposés à des antibiotiques au cours des 6 mois précédant le prélèvement urinaire, entre 2004 et 2016.....	69
Figure 23 : Evolution annuelle du pourcentage de chats de la population source ayant été hospitalisés au cours des 6 mois précédant le prélèvement urinaire, entre 2004 et 2016. ...	70

Figure 24 : Evolution annuelle du pourcentage de chats de la population témoin ayant été hospitalisés au cours du mois précédant le prélèvement urinaire, entre 2004 et 2016.....	71
Figure 25 : Evolution annuelle du pourcentage de chats de la population source ayant été sondés au cours des 6 mois précédant le prélèvement urinaire, entre 2004 et 2016.....	72
Figure 26 : Evolution annuelle du pourcentage de chats de la population témoin ayant été sondés au cours du mois précédant le prélèvement urinaire, entre 2004 et 2016	73
Figure 27 : Répartition des différentes classes d'affections prédisposantes, au sein de la population source.	74
Figure 28 : Répartition des différentes classes d'affections prédisposantes, au sein de la population témoin.....	75
Figure 29 : Répartition des principales espèces bactériennes retrouvées dans l'étude.	76
Figure 30 : Variations annuelles de la prévalence (en pourcentage) des principaux genres bactériens entre 2004 et 2016	78
Figure 31 : Répartition des différentes concentrations en UFC/mL des souches bactériennes identifiées.....	79
Figure 32 : Evolution annuelle de la prévalence des BMR à l'ENVT, entre 2004 à 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.	80
Figure 33 : Représentation statistique de l'évolution annuelle de la prévalence des BMR à l'ENVT, de 2004 à 2016.	80
Figure 34 : prévalence des BMR au sein des principaux agents bactériens.	81
Figure 35 : Sensibilité/résistance des principales espèces bactériennes aux antibiotiques de l'étude provenant des chats de la population source.....	82
Figure 36 : Statut de susceptibilité relatif à chaque antibiotique de l'étude.	84
Figure 37 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant à la pénicilline entre 2004 et 2016.....	86
Figure 38 : Evolution annuelle du facteur d'impact de la pénicilline, entre 2004 et 2016.	87
Figure 39 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant à l'ampicilline entre 2004 et 2016.....	87
Figure 40 : Evolution annuelle du facteur d'impact de l'Ampicilline, entre 2004 et 2016.	88
Figure 41 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant à l'AMC entre 2004 et 2016.....	89
Figure 42 : Evolution annuelle du facteur d'impact de l'amoxicilline – acide clavulanique, entre 2004 et 2016.....	89
Figure 43 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant à la céfalexine, entre 2004 et 2016.....	90
Figure 44 : Evolution annuelle du facteur d'impact de la céfalexine, entre 2004 et 2016.	91
Figure 45 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant à la cefquinome, entre 2006 et 2016.....	92
Figure 46 : Evolution annuelle du facteur d'impact de la cefquinome, entre 2006 et 2016... ..	92
Figure 47 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant à la céfovécine, entre 2007 et 2016.....	93
Figure 48 : Evolution annuelle du facteur d'impact de la céfovécine, entre 2007 et 2016. ...	94
Figure 49 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant à la gentamicine, entre 2004 et 2016.....	94

Figure 50 : Evolution annuelle du facteur d'impact de la gentamicine, entre 2004 et 2016. .	95
Figure 51 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant à la doxycycline, entre 2004 et 2016.....	96
Figure 52 : Evolution annuelle du facteur d'impact de la Pénicilline, entre 2004 et 2016.	96
Figure 53 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant aux Thriméthoprimes-Sulfamidés, entre 2004 et 2016.	97
Figure 54 : Evolution annuelle du facteur d'impact des thriméthoprimes-sulfamidés, entre 2004 et 2016.....	98
Figure 55 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant à l'enrofloxacin, entre 2004 et 2016.....	98
Figure 56 : Evolution annuelle du facteur d'impact de l'enrofloxacin, entre 2004 et 2016..	99
Figure 57 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant à la marbofloxacin, entre 2004 et 2016.....	100
Figure 58 : Evolution annuelle du facteur d'impact de la marbofloxacin, entre 2004 et 2016.....	100
Figure 59 : Facteurs de risque de développer une bactériurie significative chez le chat (n=943).	102
Figure 60 : Présentation des facteurs de risque de développer une BMR (n=391).....	104
Figure 61 : Description des facteurs de risque de développer une résistance à la Pénicilline (n=289).	105
Figure 62 : Description des différents facteurs de risque de développer une résistance à l'ampicilline (n=263).....	106
Figure 63 : Description des différents facteurs de risque de développer une résistance à l'amoxicilline acide-clavulanique (n=335).....	107
Figure 64 : Description des différents facteurs de risque de développer une résistance à la céfalexine (N=325).	108
Figure 65 : Description des différents facteurs de risque de développer une résistance à la cefquinome (n=347).	109
Figure 66 : Description des différents facteurs de risque de développer une résistance à la céfovécine (N=329)	110
Figure 67 : Description des différents facteurs de risque de développer une résistance à la gentamicine (n=374)	111
Figure 68 : Description des différents facteurs de risque de développer une résistance à la doxycycline (n=189)	112
Figure 69 : Description des différents facteurs de risque de développer une résistance aux triméthoprimes-sulfamidés (n=372).	113
Figure 70 : Description des différents facteurs de risque de développer une résistance à l'enrofloxacin (n=340)..	114
Figure 71 : Description des différents facteurs de risque de développer une résistance à la marbofloxacin (N=339).....	115
Figure 72 : Représentation des différents facteurs de risque de développer une résistance aux antibiotiques de l'étude.	116
Figure 73 : Comparaison des résultats de prévalence des genres bactériens (%) de la présente étude avec les données récentes de la littérature.	121

Tableaux :

Tableau 1 : principales causes d'ABAU Félines	27
Tableau 2 : Défenses naturelles du tractus urinaire du chat contre les infections	31
Tableau 3 : Facteurs de virulence de certaines bactéries uropathogènes (Osborne et Lee, 1995).....	37
Tableau 4 : Exemples de résistances intrinsèques (Boerlin et White 2013).	44
Tableau 5 : Liste non exhaustive de mécanismes de résistance aux principaux antibiotiques	46
Tableau 6 : Répartition de l'exposition antérieure aux antibiotiques parmi les chats de la population source.	68
Tableau 7 : Répartition de l'exposition antérieure aux antibiotiques parmi les chats de la population témoin.....	69
Tableau 8 : Répartition des chats ayant été hospitalisés au cours des mois précédents le prélèvement urinaire, au sein de la population source.	70
Tableau 9 : Répartition des chats sondés au sein de la population source.....	72
Tableau 10 : Détail des affections identifiées parmi les affections prédisposantes des chats de la population source.....	74
Tableau 11 : Détail des affections prédisposantes des chats de la population témoin.	75
Tableau 12 : Présentation des principaux genres et espèces bactériennes retrouvées dans l'étude.	77
Tableau 13 : Comparaison des prévalences des agents bactériens entre les chats symptomatiques et les chats asymptomatiques.	77
Tableau 14 : Répartition du nombre de souche(s) bactérienne(s) par culture.	78
Tableau 15 : Répartition des profils de résistance.	79
Tableau 16 : Facteur d'impact de chaque antibiotique entre 2004 à 2016.	85
Tableau 17 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une bactériurie .	103
Tableau 18 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une bactérie multirésistante.	104
Tableau 19 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance à la pénicilline.	105
Tableau 20 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance à l'ampicilline.	106
Tableau 21 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance à l'AMC.	107
Tableau 22 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance à la céfalexine.	108
Tableau 23 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance à la cefquinome.	109
Tableau 24 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance à la céfovécine.	110
Tableau 25 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance à la gentamicine.....	111

Tableau 26 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance à la doxycycline.....	112
Tableau 27 : statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance aux TMPS.....	113
Tableau 28 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance à l'enrofloxacin.....	114
Tableau 29 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance à la marbofloxacin.....	115

INTRODUCTION

Les infections bactériennes du tractus urinaire (ITU) représentent une affection fréquente chez l'Homme et le chien, avec plus de 150 millions de cas rapportés annuellement pour l'un et une prévalence décrite à 15% pour l'autre (Harding et Ronald 1994; Ling et al. 1984). Chez le chat, la prévalence des ITU est plus controversée dans la littérature. Des données anciennes indiquent une prévalence inférieure à 3% chez les chats présentant des signes d'affection du bas appareil urinaire (ABAU) (Kruger et al. 1991; Buffington et al. 1996; Lekcharoensuk, Osborne, et Lulich 2001). Cependant de plus récentes études ont mis en évidence des valeurs de prévalence plus importantes, de 8-33% chez les chats souffrant d'ABAU en Europe (Gerber et al. 2005; Eggertsdottir et al. 2007; Sævik et al. 2011). Qu'il y ait présence de signes d'ABAU ou non, les ITU sont plus fréquemment décrites chez les vieux chats (J.D. White et al. 2016), chez les chats présentant des modifications des mécanismes de défense du tractus urinaire ou bien chez les chats atteints d'une affection prédisposante (maladie rénale chronique, diabète sucré, hyperthyroïdie...) (Mayerroenne, Goldstein, et Erb 2007; Bailiff et al. 2006a).

Par ailleurs, les infections urinaires représentent un des contextes principaux, avec les affections dermatologiques, de prescription d'antibiotiques en médecine vétérinaire. Depuis leur découverte il y a moins d'un siècle, les antibiotiques ont occupé une place de plus en plus importante dans l'arsenal thérapeutique médical, humain comme vétérinaire. Leur importante utilisation a néanmoins entraîné l'émergence de résistances bactériennes à l'égard d'une grande partie de ces antibiotiques. L'apparition de bactéries multi-résistantes (BMR) est un problème grandissant de santé publique, compliquant de plus en plus le traitement de certaines infections.

Chez l'Homme et le chien, l'hospitalisation et la prise d'antibiotiques, durant l'année précédent l'infection, constituent des facteurs de risques de développer des BMR (Cardoso et al. 2012) [Dahan 2014]. Chez le chat, deux récentes études ont mis en évidence l'importance de la prise d'antibiotiques ou d'une hospitalisation au préalable, dans le développement d'*Escherichia coli* (*E.coli*) multirésistants (Hernandez et al. 2014; Saputra et al. 2017). Cependant, aucune étude n'a été publiée à ce jour sur les facteurs de risque de développer une BMR ou une antibiorésistance spécifique.

Les objectifs de la présente étude sont dans un premier temps de décrire les chats souffrant de bactériurie significative et d'étudier les facteurs de risques de présenter une bactériurie significative. Dans un second temps, ce travail a pour but d'analyser les facteurs de risque pour une bactériurie d'être secondaire à un germe multirésistant ou de présenter une antibiorésistance spécifique, et de décrire l'épidémiologie et l'évolution annuelle de ces diverses résistances.

**PREMIERE PARTIE : RAPPELS ET DONNEES
BIBLIOGRAPHIQUES**

A. LES INFECTIONS URINAIRES ET LES AFFECTIONS DU BAS APPAREIL URINAIRE FELIN

1. LES AFFECTIONS DU BAS APPAREIL URINAIRE FELIN

Anciennement appelées syndrome urologique félin (SUF), les affections du bas appareil urinaire (ABAU) félin regroupent une multitude d'affections bien distinctes : agents infectieux, bouchons urétraux, urolithes, tumeurs, malformations anatomiques ou bien traumatismes. Si aucune cause n'est identifiée, un diagnostic de cystite idiopathique féline (CIF) est souvent établi. Le tableau clinique est homogène avec des symptômes peu spécifiques évoquant un phénomène inflammatoire du bas appareil urinaire : dysurie, strangurie, pollakiurie, hématurie. (Sævik et al. 2011; Gunn-Moore 2003; C A. Osborne, M. Kruger, et P. Lulich 1996).

Parmi les animaux atteints, une dichotomie est faite entre les chats présentés pour obstruction urétrale (principalement des individus mâles) dont la prise en charge est urgente et ceux ne présentant pas d'obstruction.

Les ITUs peuvent intervenir dans un contexte d'ABAU en tant que cause primaire ou bien en tant qu'infection secondaire à une cause primitive sous-jacente. (Sævik et al. 2011; Gunn-Moore 2003; C A. Osborne, M. Kruger, et P. Lulich 1996).

a) *Les affections métaboliques*

Les causes les plus connues d'ABAU féline sont les affections métaboliques qui se manifestent par la présence d'urolithes ou de bouchons urétraux dans la vessie et/ou les voies urinaires excrétrices, pouvant provoquer une obstruction.

(1) Les urolithes

Les urolithes, ou calculs, se forment lorsque les cristaux se retrouvent dans l'urine en conditions de sursaturation. Selon leur structure, ils peuvent être qualifiés de simples (un seul type de minéral le constitue), de composés (plusieurs types de minéraux le composent, disposés en couches concentriques) ou de mixtes (les différents minéraux ne forment pas de couches distinctes). Plusieurs facteurs interviennent dans la formation des urolithes : le pH urinaire, l'excrétion rénale de minéraux, la présence de promoteurs et/ou l'absence d'inhibiteurs de cristallisation, une infection urinaire concomitante ou un phénomène inflammatoire associé éventuel (Hostutler, Chew, et DiBartola 2005).

Une étude rétrospective sur les urolithes retrouvés chez les chiens et chats entre 1994 et 2004 au sein des pays du Benelux a mis en évidence une augmentation du nombre d'urolithiases diagnostiquées chez les chats (Picavet et al. 2007). Des études récentes ont démontré que 7-28% des chats avec des signes cliniques d'ABAU présentaient des urolithiases (Dorsch et al. 2014; Sævik et al. 2011; Kerr 2013).

Parmi l'ensemble des calculs trouvés chez le chat, les plus couramment identifiés sont les calculs d'oxalates de calcium (voir figure n° 1) et les calculs de struvites (aussi

appelés calculs de phosphates ammoniaco-magnésiens : PAM). Les calculs de purine représentent environ 5% des cas, avec environ 7% des calculs composés d'autres substances comme de la matrice, des phosphate de calcium ou des caillots sanguins (V Hunprasit, J Lulich, CA Osborne et al, 2014).

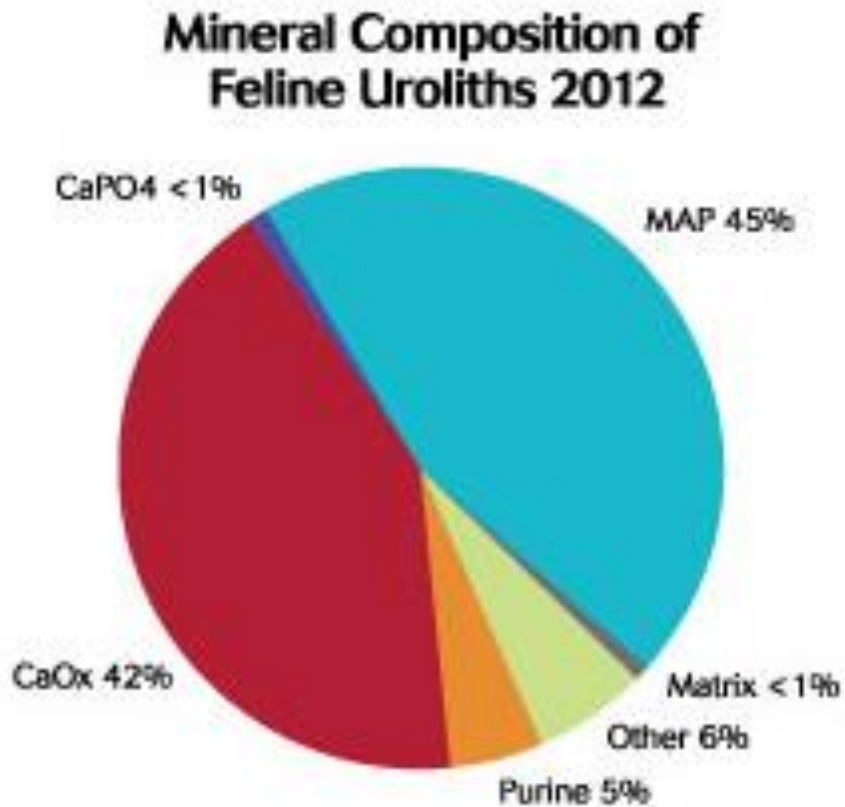


Figure 1 : composition minérale des urolithes félines en 2012 ; CaOx = oxalate de calcium ; MAP = struvite ; CaPO4 = phosphate de calcium (V Hunprasit, J Lulich, CA Osborne et al, 2014)

D'importantes études ont mis en évidence, au cours de ces dernières décennies, une modification dans la fréquence d'apparition des divers urolithes chez le chat (Carl A. Osborne et al. 2009; Houston et Moore 2009). La prévalence des calculs de struvite a diminué, contrairement à celle des calculs d'oxalate de calcium qui a augmenté (voir figure 2).

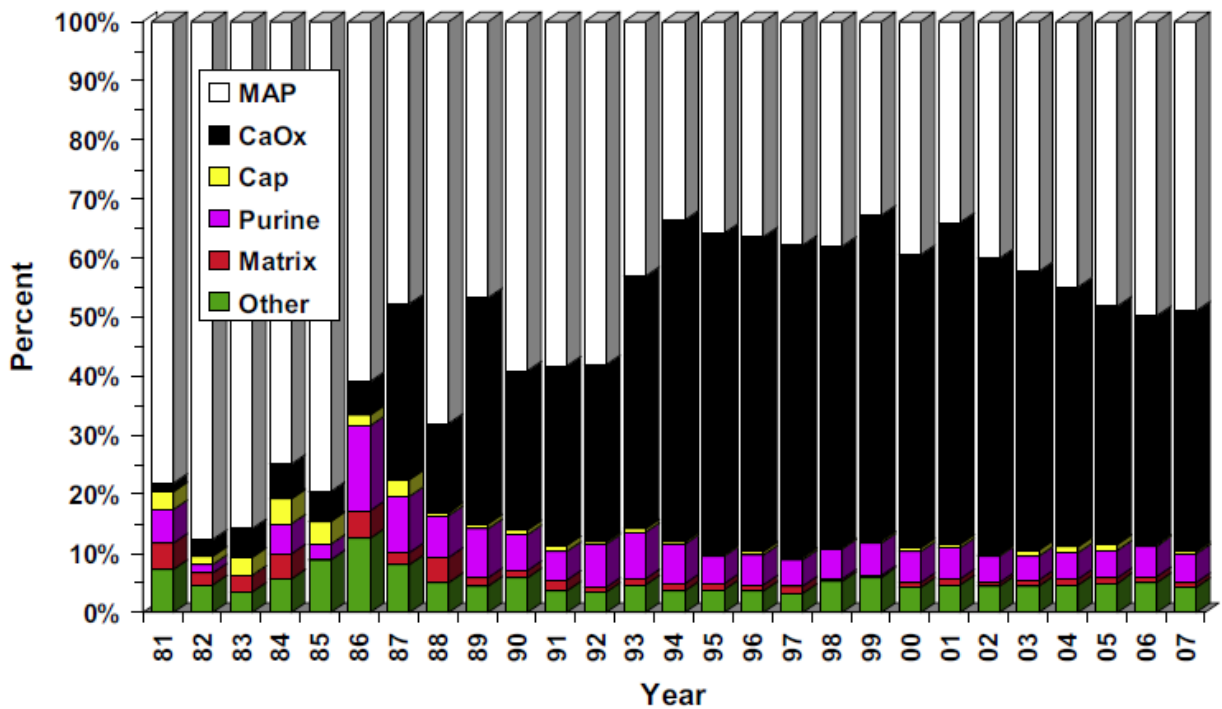


Figure 2 : Distribution des urolithes félines : 1981-2007. MAP = struvite ; CaOx = oxalate de calcium (Carl A. Osborne et al. 2009)

Cette tendance à l'augmentation de la prévalence des calculs d'oxalate a été marquée aux Etats-Unis où ces calculs sont devenus majoritaires. Depuis quelques années, néanmoins, il semblerait qu'une nouvelle tendance se dessine et que ces deux types de calculs soient identifiés en proportions équivalentes. En Europe, l'évolution a été plus relative mais des résultats similaires ont été retrouvés (Picavet et al. 2007).

(2) Les bouchons urétraux

Comparativement aux calculs, les bouchons urétraux sont constitués d'une importante quantité de matrice protéique et de cristaux (de struvite principalement) (Carl A. Osborne et al. 2009). Ils sont retrouvés dans 10-21% des chats atteints d'ABAU (Sævik et al. 2011; Lekcharoensuk, Osborne, et Lulich 2001)

L'étude des bouchons urétraux au microscope électronique montre que la partie non cristalline est constituée de mucoprotéines (protéines de Tamm-Horsfall), de cellules des lignées blanche et rouge, de cellules épithéliales, de spermatozoïdes, de particules virus-like et de bactéries, le tout enveloppé dans un matériel amorphe. La diversité de la composition des bouchons urétraux suggère que de multiples facteurs interviennent dans leur formation (Carl A. Osborne, M. Kruger, et P. Lulich 1996).

b) Les traumatismes

Des traumatismes de nature et de gravité variables atteignent l'appareil urinaire, allant de la simple inflammation à la rupture de certaines structures : urétrite, cystite, hématome vésical, rupture de l'urètre. Ils sont la cause d'ABAU dans 2% des cas (Lekcharoensuk, Osborne, et Lulich 2001).

Ils peuvent être iatrogéniques, *ie* acquis dans une structure vétérinaire, dans 0,6% des ABAU (Lekcharoensuk, Osborne, et Lulich 2001). Ils sont généralement secondaires à un cathétérisme urétral, un sondage à demeure, une cystographie, une cystocentèse, une urétrostomie ou autre intervention diagnostique ou thérapeutique concernant l'appareil urinaire.

Ils peuvent être non iatrogéniques suite à un accident de la voie publique, une chute, un coup/trauma, un coït, etc.

L'inflammation générée et l'altération des structures provoquent chez l'animal des modifications de la miction, avec de l'hématurie, de la dysurie, de la strangurie et/ ou de la pollakiurie. La douleur associée à ces lésions peut être à l'origine d'une rétention urinaire volontaire de la part de l'animal.

c) Les affections anatomiques

Une modification de l'anatomie de l'appareil urinaire peut être à l'origine d'une ABAU. Ces anomalies anatomiques peuvent être congénitales : uretères ectopiques urétérocèles, agénésie/hypoplasie vésicale, aplasie/hypoplasie urétral, fistules uretro-rectales, striction urétrale... Elles peuvent aussi être acquises, secondairement à une intervention chirurgicale de l'appareil urinaire (cystotomie, urétrostomie) ou bien à un trauma.

Les tumeurs urétérales, vésicales, urétrales et prostatiques, qu'elles soient bénignes ou malignes, peuvent également entraîner des déformations de l'appareil urinaire, allant parfois jusqu'à une obstruction des voies excrétrices. Ces tumeurs sont rares, retrouvées dans 0,3% des ABAU (Lekcharoensuk, Osborne, et Lulich 2001), la plus fréquemment rencontrée étant le carcinome à cellules transitionnelles (Gunn-Moore 2003).

d) Les infections du tractus urinaire

Différents types d'agents infectieux peuvent coloniser l'appareil urinaire, provoquant une inflammation et une réaction immunitaire. Ces derniers peuvent être de nature bactérienne, virale, fongique ou bien parasitaire. Une large étude américaine les a recensées chez 12% des chats atteints d'ABAU (Lekcharoensuk, Osborne, et Lulich 2001).

Les bactéries sont les agents pathogènes responsables d'ITU les plus cités et les plus fréquemment retrouvés. Elles sont mises en évidence lors de l'observation directe d'un échantillon d'urine au microscope (avec et sans coloration) et/ou par analyse bactériologique, avec identification des espèces bactériennes et dénombrement des colonies (en UFC/mL).

Les autres agents infectieux, moins connus et moins fréquents, sont rarement envisagés par le praticien et ne font presque jamais l'objet d'une recherche. Leur prévalence n'est pas rapportée dans la littérature.

Contrairement aux bactéries, les mycoses urinaires sont toujours pathogènes. Ainsi, une infection est diagnostiquée dès lors qu'elles sont mises en évidence, qu'il y ait des symptômes associés ou non (Bartges 2004). Ces agents peuvent être à l'origine d'obstructions urétrales lorsqu'ils forment des bégards dans les voies excrétrices.

L'isolement occasionnel d'herpesvirus, de calicivirus ou du virus syncytial félin chez des chats présentant de la dysurie et de l'hématurie, avec ou sans obstruction urinaire, a soulevé l'hypothèse d'une cause primitive virale à certaines MBAUF. Cependant l'implication de ces virus dans les ABAU demeure floue (Lulich, Osborne, et Kruger 1996).

Enfin, les parasites sont rarement mis en évidence comme agent causal dans les ABAU du chat. Seul un seul nématode, *Capillaria feliscati*, a été identifié mais la plupart de ses infections semblent asymptomatiques. Ces parasites étant généralement peu nombreux et ne s'attachent que superficiellement à la paroi vésicale (Lulich, Osborne, et Kruger 1996).

e) Les troubles nerveux de la miction

Le but premier du bas appareil urinaire est de stocker l'urine et de faciliter son élimination au moment approprié. La vessie accumule l'urine 99% du temps et passe en phase de vidange 1% du temps. La coordination du stockage et de la vidange implique une interaction complexe entre les systèmes nerveux somatique et autonome, ainsi que le bon fonctionnement des organes et tissus impliqués. La miction est donc un mécanisme finement contrôlé, faisant intervenir le cortex, le diencéphale, le tronc cérébral, le cervelet et des faisceaux nerveux de la moelle épinière (voir figures 3 et 4)(Byron 2015; Fischer et Lane 2014).

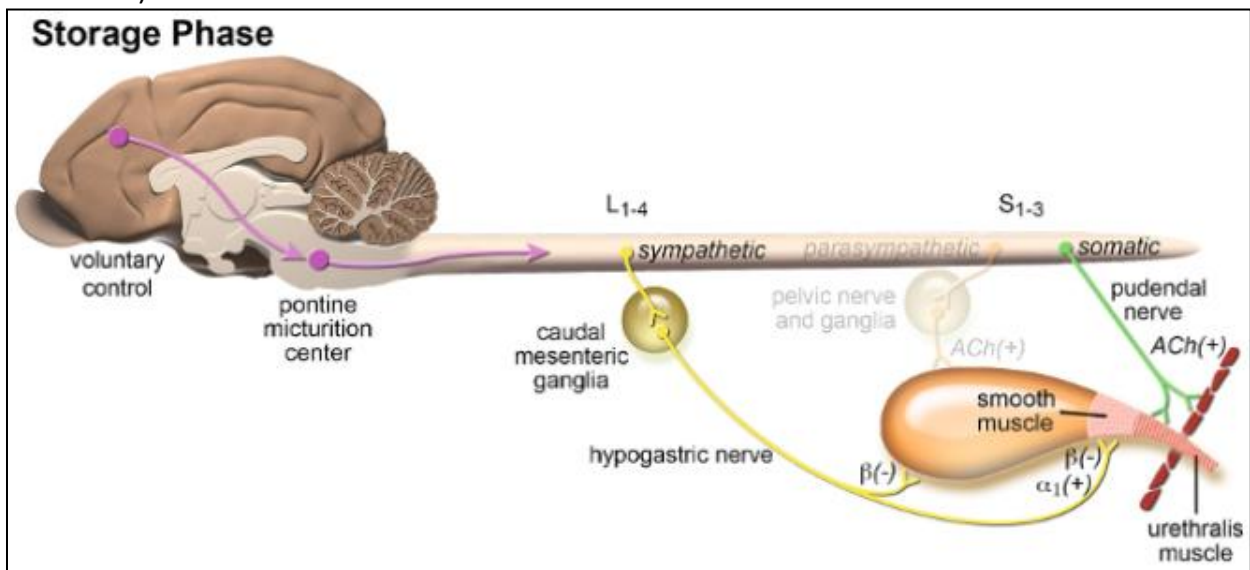


Figure 3 : Coordination des différents acteurs de la phase de stockage de l'urine. Le symbole (+) indique la stimulation d'une contraction musculaire, et le (-) indique l'inhibition d'une contraction musculaire. ACh : récepteurs à l'acétylcholine ; α : récepteurs alpha-adrénergiques ; β : récepteurs beta-adrénergiques ; L1-4 : segment spinal lombaire de L1 à L4 ; S1-3 : segment spinal sacral de S1 à S3 (Byron 2015).

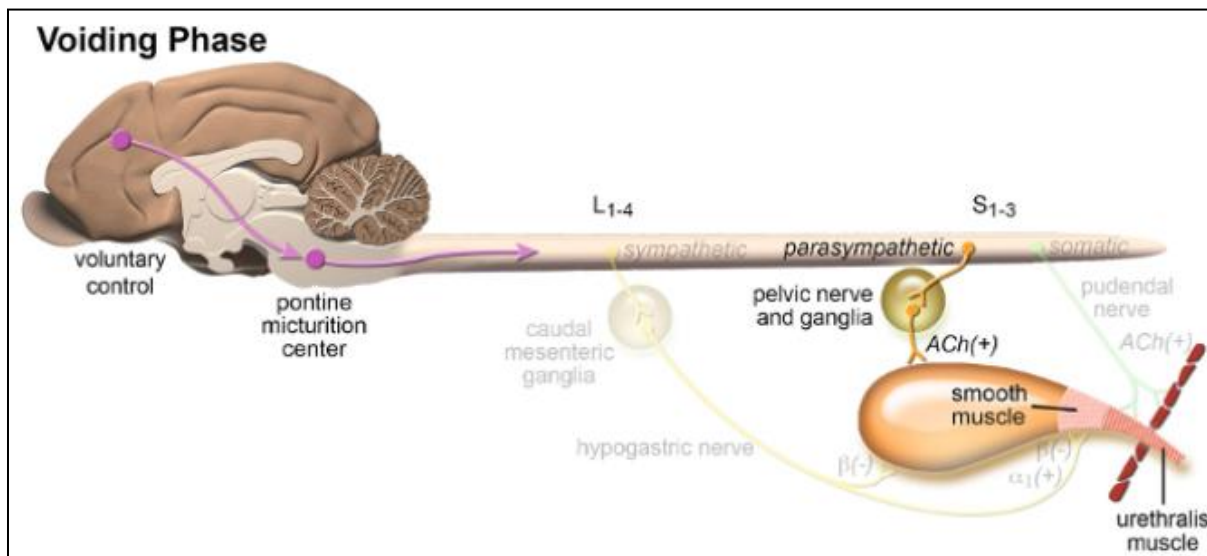


Figure 4 : Coordination des différents acteurs nerveux de la phase de vidange de l'urine (Byron 2015)

Une lésion ou un dysfonctionnement de ces structures a pour conséquence une perturbation de la miction. Trois troubles nerveux sont principalement rencontrés chez le chat (Fischer et Lane 2014; Byron 2015) :

-La vessie de type « motoneurone central » (MNC) : aussi appelée vessie spastique/automatique. Elle est cliniquement caractérisée par une incontinence urinaire à vessie pleine et sphincter fermé. Sur un plan lésionnel, les vessies de type MNC sont, en théorie la conséquence de lésions médullaires localisées en amont du segment médullaire L2, en pratique en amont de L7 (le rapport des tonus sympathique et parasympathique étant en faveur de ce dernier). Les lésions corticales, du tronc cérébral, du cervelet et des lésions médullaires sont les atteintes les plus fréquemment à l'origine d'une vessie de type MNC. L'incontinence urinaire n'est en général qu'une partie du tableau clinique.

-La vessie de type « motoneurone périphérique » (vessie de type MNP) : aussi appelée vessie autonome/flasque. Elle se manifeste par une incontinence urinaire dont les caractéristiques cliniques sont variables selon la lésion causale. Cependant, la vessie présente toujours une atonie de degré variable. Les lésions responsables d'une vessie de type MNP sont toujours localisées sur l'arc réflexe sacré. Ces atteintes peuvent siéger dans la moelle (segments S1-S3) ou sur le trajet des nerfs pelviens et honteux internes, dans le plexus hypogastrique ou dans la paroi vésicale. Les causes en sont multiples : principalement traumatiques (fractures, luxations), plus rarement tumorales (tumeurs vertébrales, vésicales), dégénératives (syndrome de Key- Gaskell) ou liées à des malformations congénitales (du sacrum et de la moelle sacrée). L'incontinence urinaire est fréquemment associée à d'autres signes cliniques : parésie des membres postérieurs, incontinence fécale, paralysie de la queue.

- La dyssynergie vésico-sphinctérienne : Elle consiste en la levée intermittente de l'inhibition du tonus urétral, au cours de la miction. Ces contractions sont la conséquence d'une mauvaise coordination vésico-sphinctérienne. Cliniquement, le chat présente une miction entrecoupée de pauses péri-mictionnelles, accompagnées de dysurie. Sont à l'origine de cette dyssynergie : des causes neurologiques primitives (lésions partielles de

type MNC) ou des lésions périphériques urétrales (inflammatoires) déclenchant secondairement les anomalies neurologiques.

f) Les troubles comportementaux

Les troubles comportementaux ne sont pas à proprement parler des ABAU. Néanmoins, chez le chat, ces troubles peuvent se manifester par des symptômes évoquant une inflammation urinaire. Le chat est un animal très sensible à son environnement. Toute modification de son habitat (déménagement), de son mode de vie (arrivée de nouveaux animaux) ou du climat peut être source de stress. Le mal-être ressenti par l'animal s'exprime alors par une réduction d'activité, une diminution de la miction, une modification des habitudes alimentaires et une fragilisation des défenses de l'organisme. L'ensemble de ces facteurs contribue à l'apparition de troubles urinaires (Buffington, Dennis, et DiBartola 1996; Hostutler, Chew, et DiBartola 2005).

g) La cystite idiopathique féline

Pour identifier la cause de l'affection et mettre en place une stratégie thérapeutique adaptée, la réalisation de nombreux examens complémentaires est parfois nécessaire : analyses d'urine (bandelette, densité, analyse du culot et examen bactériologique), radiographie et échographie abdominales. Néanmoins, l'étiologie reste inconnue chez 50-60% des chats présentés pour ABAU (Lekcharoensuk, Osborne, et Lulich 2001; Sævik et al. 2011; Forrester et Towell 2015). Le diagnostic de la cystite idiopathique féline se fait donc par exclusion.

La présentation clinique de la CIF peut être comparée à la cystite interstitielle de la femme. En effet des signes cliniques similaires sont retrouvés chez le chat. La douleur ressentie par l'animal se traduit par une augmentation de la fréquence de toilettage de la région génitale et de l'abdomen caudal ainsi qu'une augmentation de la fréquence de miction avec des besoins urgents d'uriner se manifestant par une malpropreté urinaire. Concernant la pathogénie, plusieurs hypothèses ont été avancées (modification de la perméabilité de la muqueuse vésicale, participation des mastocytes, phénomène auto-immun) mais les causes et la pathogénie de cette affection restent encore non connues et font l'objet d'études (Hostutler, Chew, et DiBartola 2005; Forrester et Towell 2015).

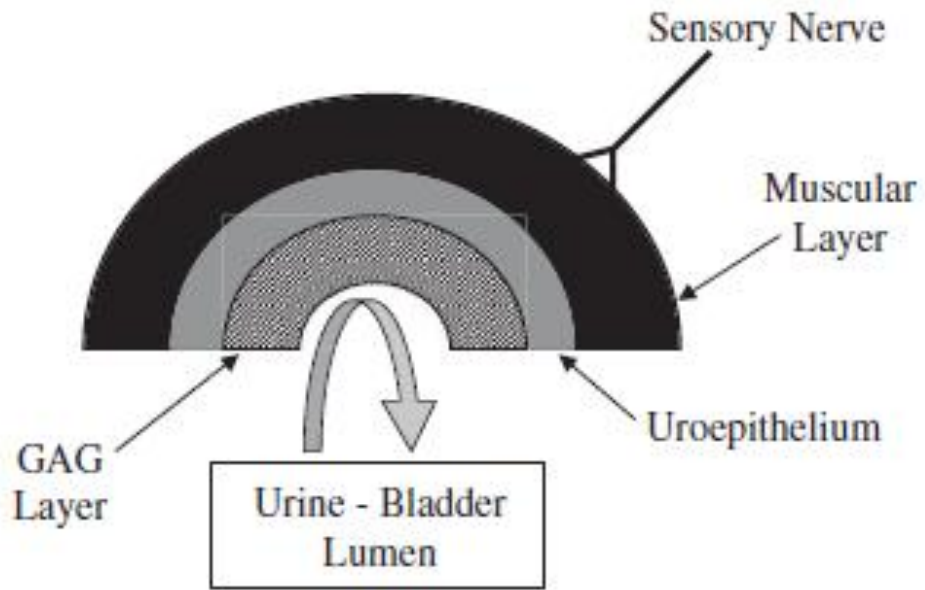


Figure 5 : Vessie normale avec les couches d'urothélium et de GAG intactes.

En conditions physiologiques, l'urothélium et la couche de glycoaminoglycane (GAG) forment une barrière naturelle protégeant les sous-couches et les nerfs sensitifs de l'urine (voir figure 5). Le mécanisme supposé de la CIF fait intervenir une perte de l'intégrité de l'urothélium et de la couche de GAG, entraînant le recrutement de nerfs sensitifs, le recrutement et l'activation de mastocytes et une modification au niveau du système nerveux central qui aboutirait aux signes cliniques présentés dans la CIF (voir figure 6)(Hostutler, Chew, et DiBartola 2005). Ainsi une inflammation urétrale, un spasme musculaire urétral, une dyssinergie reflexe, une accumulation intraluminaire de cellules inflammatoires et/ou la formation de bouchons urétraux (lors de cristallurie concomitante) pourraient aboutir à un phénomène d'obstruction.

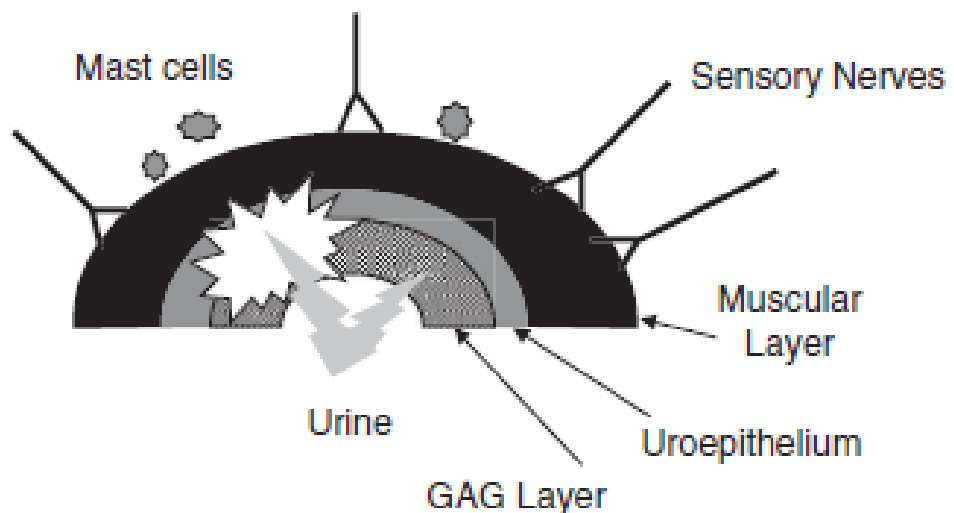


Figure 6 : Schéma d'une vessie de chat atteint de CIF.

Le tableau 1 et la figure 7 reprennent les principales causes retrouvées dans les ABAU félines ainsi que leur prévalence.

Tableau 1 : principales causes d'ABAU Félines (Osborne et coll 1996 ; Lekcharoensuk, Osborne, et Lulich 2001)

AFFECTIONS METABOLIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Urolithiasis • Bouchons urétraux
AFFECTION IDIOPATHIQUE	
TROUBLES COMPORTEMENTAUX TRAUMATISMES	<ul style="list-style-type: none"> • Non iatrogéniques • Iatrogéniques
MODIFICATIONS ANATOMIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalies anatomiques congénitales • Néoplasies
INFECTIONS DU TRACTUS URINAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Bactériennes • Virales • Fongiques • Parasitaires
TROUBLES NERVEUX DE LA MICTION	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertonie urétrale • Hypotonie/atonie vésicale • Dyssinergie vésico-sphinctérienne

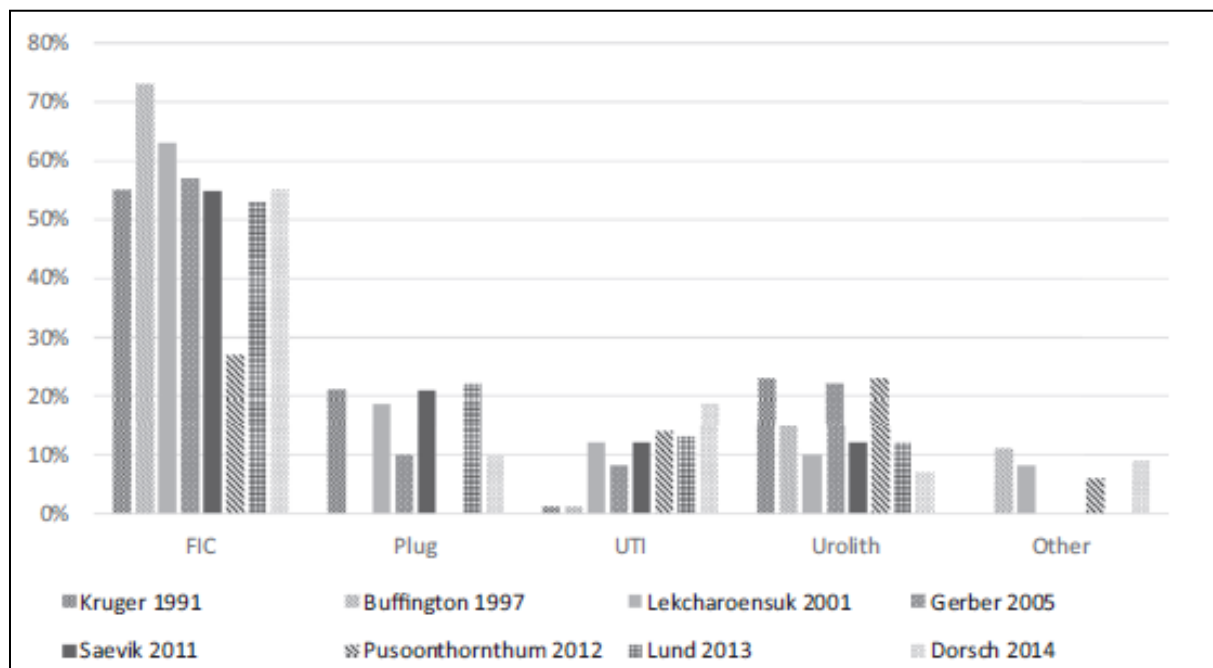


Figure 7 : Prévalence des différentes causes d'ABAU dans 8 études provenant des E-U, Europe et Thaïlande. Other = trauma, néoplasie, anomalie anatomique, incontinence urinaire, inflammation chimique ou médicamenteuse, causes neurologiques ; Plug = bouchon urétral ou obstruction ; UTI = infection du tractus urinaire ; FIC = cystite idiopathique féline. (Forrester et Towell 2015)

2. RESISTANCE NATURELLE DU CHAT AUX INFECTIONS DU TRACTUS URINAIRE ET POPULATIONS A RISQUES

Dans les conditions physiologiques, le tractus urinaire est stérile, à l'exception du tiers distal de l'urètre. La composition de l'urine elle-même, mais aussi l'anatomie et la physiologie de l'appareil urinaire félin constituent une défense très efficace contre la colonisation par des bactéries pathogènes.

a) *Mécanismes de défenses communs aux autres espèces*

Les mécanismes de défense de l'hôte comprennent une combinaison de facteurs anatomiques et physiologiques qui ont un rôle majeur dans la prévention des ITU. Ils seront déterminants dans le résultat de prise en charge d'une ITU. Une antibiothérapie adaptée va au mieux stériliser le tractus urinaire mais ce sont les mécanismes de défense de l'hôte qui vont prévenir les ITU récurrentes après l'arrêt de l'antibiothérapie. Ainsi l'identification d'une atteinte d'un de ces mécanismes peut permettre d'expliquer certains échecs thérapeutiques.

(1) La miction et les propriétés antibactériennes de l'urine

L'urine, via sa composition chimique, possède une activité bactériostatique voir bactéricide selon la composition. Les facteurs inhibiteurs les plus importants sont une très haute ou très basse osmolarité urinaire, une concentration en urée élevée, un pH urinaire bas, une concentration élevée en acides organiques (Smee, Loyd, et Grauer 2013a).

La miction est un flux unidirectionnel. Exerçant un phénomène de chasse urodynamique, elle permet d'évacuer l'urine qui entraîne avec elle les germes qui ont tendance à progresser vers l'urètre proximal.

En temps normal, la vidange vésicale est complète, avec une fréquence adaptée. Elle permet ainsi d'éviter le phénomène de stase urinaire, qui est propice au développement bactérien. Dans cette logique, tout évènement provoquant une rétention urinaire favorise le développement d'infection urinaire (Smee, Loyd, et Grauer 2013a). Une étude sur des rats infectés par *E.coli* a identifié deux phases d'élimination bactérienne durant la vidange vésicale. La première s'étend sur 0-4 heures après l'instillation des bactéries et la deuxième 4-24 heures après. Durant la première phase, 99% des bactéries ont été éliminées de la vessie. La population bactérienne a continué de diminuer dans la seconde phase, tant que l'urothélium était sain (Harrison et al. 1988).

Les cellules tubulaires rénales ont la particularité de sécréter des protéines, nommées protéines de Tamm-Horsfall. Les propriétés biochimiques de ces protéines et leur forte présence dans l'urine font d'elles de bons facteurs de défense d'hôte qui semblent être impliquées dans l'élimination des bactéries du tractus urinaire. Plus précisément, ces protéines riches en mannose limitent l'adhésion à l'épithélium urinaire des bactéries possédant des adhésines mannose-sensible, telles qu'*Escherichia coli*. Ainsi les germes captés par les protéines de Tamm-Horsfall sont éliminés lors de la miction (Raffi et al.

2005). L'étude de Raffi en 2005 sur l'implication des protéines de Tamm-Horsfall dans les infections du tractus urinaire a permis de mettre en évidence l'importance du rôle de défense joué par ces protéines. Ils se sont penchés sur la sensibilité de souris modifiées génétiquement ainsi privées de ces protéines envers différentes espèces bactériennes. Après inoculation trans-urétrale de *Klebsiella pneumoniae* et/ou de *Staphylococcus saprophyticus*, ils ont observé une bactériurie plus sévère et une inflammation plus marquée du tractus urinaire chez les souris modifiées par rapport aux souris possédant des protéines de Tamm-Horsfall. Ils en ont conclu que ces protéines jouaient bien un rôle dans l'élimination de certaines bactéries et agissent comme un facteur de défense général contre les ITUs.

(2) Les structures anatomiques

Les infections urinaires sont essentiellement ascendantes. Cela signifie que les bactéries colonisent l'appareil urinaire à partir de l'urètre distal. L'urètre semble ainsi jouer un rôle important dans la défense de l'appareil urinaire. Du fait même de sa longueur, l'urètre est un facteur limitant les infections urinaires ascendantes. Il est plus court chez les femelles, elles sont ainsi plus exposées aux cystites infectieuses que les mâles. Chez ces derniers, l'urètre s'abouche également plus loin de l'anus, diminuant ainsi les risques de contamination de l'appareil urinaire par la flore digestive.

La progression des bactéries est stoppée essentiellement par le flux d'urine unidirectionnel. Ce dernier est permis grâce à l'association du péristaltisme urétral, des zones de haute pression (surtout chez le mâle), et du clapet urétéro-vésical (qui protège le rein contre une possible infection vésicale, assurant ainsi un flux urétral unidirectionnel) (Cari A. Osborne, Klausner, et Lees 1979).

(3) Mécanismes de défense de l'urothélium

L'urothélium recouvre la lumière du tractus urinaire depuis le bassinot à l'urètre et prévient le passage d'eau, d'ions, de solutés et de macromolécules entre le plasma et la lumière du tractus urinaire (et *vice versa*). Un urothélium sain prévient l'adhérence des bactéries.

Dans les conditions physiologiques, l'urine présente dans la vessie est stérile. Des germes peuvent remonter le tractus urinaire depuis l'urètre, mais n'entraînant pas nécessairement une adhésion et une prolifération bactérienne. En effet, la muqueuse vésicale, comme l'épithélium urétral, produit une couche de glycosaminoglycanes qui la recouvre et empêche ainsi l'adhésion des bactéries. Ces dernières sont alors éliminées au cours de la miction (Hurst 1994; Parsons 2007) .

Les détériorations chimiques ou traumatismes mécaniques (sondage urinaire, interventions chirurgicales, cristaux ou calculs vésicaux) peuvent dégrader la couche de GAG, entraînant une possible adhésion des bactéries.

Dans certains cas, L'adhérence de bactéries à l'uroépithélium peut mener à une internalisation cellulaire des bactéries. Ces bactéries sont alors protégées du système immunitaire de l'hôte et servent alors de réservoir pour des infections récurrentes. Les individus immunodéprimés sont prédisposés à l'internalisation de bactéries (Smee, Loyd, et Grauer 2013a).

Un autre mécanisme de défense implique la flore normale occupant l'uroépithélium distal. La flore du tractus urogénital distal rentre en compétition avec de potentiels agents pathogènes pour les nutriments et les sites de récepteurs épithéliaux. Les bactériocines sont des antibiotiques naturels produits par la plupart des bactéries (Riley et Wertz 2002). Ces bactériocines produites par la flore normale ont une activité inhibitrice et/ou bactéricide contre certains agents pathogènes (Braude et Sieminski 1968).

(4) Les mécanismes immunitaires

Lors d'ITU, des immuno-globulines (Ig) sont secrétées par le rein, l'urètre et le tissu prostatique. Cette réponse sérologique (sous forme d'IgG ou IgM) ne se met en place que lors d'atteinte du parenchyme rénal, de pyélonéphrite, de cystite grave ou bien de prostatite. Dans l'urine ces anticorps (IgA, IgG, IgM) se fixent sur la bactérie responsable de l'infection et peuvent être révélés par immunofluorescence directe. Chez l'homme, une étude a montré que la recherche d'anticorps fixés sur les bactéries présentes dans l'urine, associé à l'étude de la cinétique des anticorps sériques, permettaient de distinguer une ITU basse (vessie, urètre) caractérisée par l'absence d'anticorps sur les bactéries urinaires et de séroconversion vis-à-vis du germe isolé dans l'urine, d'une ITU haute (rein) où on retrouve des anticorps urinaires et une séroconversion (Virginia Thomas, 1974). Chez le chien cette technique est controversée (Ling, Ackerman, et Ruby 1980) et aucune étude sur le chat à ce sujet ne semble avoir été effectuée.

En plus des mécanismes de défense du tractus urinaire contre les infections communs aux différentes espèces, le chat possède des caractéristiques propres qui lui confèrent une résistance exceptionnelle.

b) Mécanismes spécifiques au chat

Le chat tire son exceptionnelle résistance aux infections urinaires des propriétés chimiques de son urine. L'urine de chat, par sa composition chimique, possède un pouvoir antibactérien remarquable, capable d'inhiber voire de détruire les agents pathogènes. La densité urinaire, l'osmolarité, la concentration en urée et acides organiques, et le pH urinaires sont les principaux rouages de cette défense spécifique (Lees, Osborne, et Stevens 1979).

Le chat a la particularité de posséder une urine très concentrée avec une densité urinaire (DU) généralement comprise entre 1.035 et 1.060. Chez le chien, l'intervalle des valeurs usuelles est plus large, avec des DU comprises entre 1,001 et 1,050. La DU reflète la capacité du rein à concentrer les urines ainsi que la présence globale de toutes les substances dissoutes. Elle dépend ainsi du nombre de particules de substances dissoutes, mais aussi de leur poids moléculaire (Rishniw et Bicalho 2015).

L'urine du chat est particulièrement riche en urée et divers acides organiques, avec une osmolarité élevée, supérieure à 1500 mOsm/L. De ce fait, elle inhibe la croissance de nombreuses espèces bactériennes, telles qu'*Escherichia coli* (Lees, Osborne, et Stevens 1979).

L'ensemble de ses mécanismes de protections, spécifiques ou non, confère au chat une résistance particulière aux infections urinaires (voir tableau 2). Ces dernières ne se déclarent que chez des individus sensibilisés, lors d'une altération des défenses physiologiques de leur appareil urinaire.

Tableau 2 : Défenses naturelles du tractus urinaire du chat contre les infections (Cari A. Osborne, Klausner, et Lees 1979)

<p>MICTION NATURELLE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volume urinaire adéquat • Mictions fréquentes • Mictions complètes <p>STRUCTURES ANATOMIQUES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zone de haute pression urétrale • Caractéristique de l'épithélium urétral • Péristaltisme urétral • Longueur de l'urètre • Valvules urétéro-vésicales • Péristaltisme urétéral <p>BARRIERES MUQUEUSES DE DEFENSE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Production d'anticorps • Couche de surface (glycosaminoglycanes hydrophiles) • Propriétés antimicrobiennes intrinsèque de la muqueuse • Exfoliation cellulaire • Flore bactérienne commensale : interférences bactériennes <p>PROPRIETES ANTIMICROBIENNES DE L'URINE (propre au chat)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperosmolarité • Forte concentration en urée • Acides organiques • Mucoprotéines de Tamm-Horsfall <p>IMMUNOCOMPETENCE SYSTEMIQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunité à médiation cellulaire • Immunité à médiation humorale
--

c) Cas particuliers des populations à risque

Les infections du tractus urinaire se classent généralement en deux catégories : les ITU simples, dont on ne peut pas identifier de cause sous-jacente et les ITUs compliquées secondaires à une affection identifiable interférant avec les mécanismes de défense. Ces infections récidivent fréquemment. L'altération des défenses consiste en des lésions de l'arbre urinaire, des modifications de la composition de l'urine, des perturbations de la miction et des baisses de l'immunocompétence. Les signes cliniques de l'ITU sont souvent le premier symptôme de l'anomalie sous-jacente congénitale ou acquise.

d) Les facteurs interférant avec la miction

La miction, dans les conditions physiologiques, permet l'élimination de la quasi-totalité des bactéries présentes dans la vessie et l'urètre proximal, si elles n'ont pas adhéré à l'urothélium. Ainsi tout obstacle (urolithes, bouchons urétraux, néoplasies, polypes) à la vidange vésicale a pour conséquence une diminution de l'évacuation des germes pathogènes. De plus, la persistance d'un résidu vésical post-mictionnel favorise le développement d'infections urinaires puisque les bactéries ne sont pas éliminées et peuvent ainsi adhérer et se multiplier. La miction peut aussi être perturbée lors d'atteintes neurologiques.

e) Anomalies du contrôle nerveux de la miction

La vessie a une innervation complexe, faisant intervenir les systèmes ortho et parasympathique, une innervation intrinsèque, ainsi que des centres volontaires de la miction. Les atteintes de cette innervation, majoritairement dues à des lésions de la moelle épinière et des nerfs pelviens suite à des traumatismes, entraînent des perturbations de la miction, principalement des rétentions urinaires (Fischer et Lane 2014; Byron 2015).

Les lésions médullaires et des nerfs pelviens sont relativement fréquentes, le plus souvent d'origine traumatique, causées par des accidents de la voie publique, des chutes et des morsures. Elles peuvent être la conséquence de luxations, sub-luxations et fractures vertébrales, ainsi que de fractures du bassin.

Plus rarement, le contrôle nerveux de la miction peut être altéré par des phénomènes infectieux, de type ostéomyélite vertébrale.

f) Perturbation mécanique de la miction

Elles s'observent au niveau de la vessie et de l'urètre.

Plusieurs causes peuvent être à l'origine d'obstruction ou de sténose urétrale. Parmi elles, les plus fréquemment rencontrées chez le chat sont les calculs urétraux et les sténoses cicatricielles après un sondage. Un phénomène inflammatoire, qui concerne l'urètre lui-même ou les structures proches, peut provoquer un rétrécissement de la lumière urétrale. Plus rarement, des masses urétrales, péri-urétrales ou prostatiques (néoplasie, kyste, abcès) sont diagnostiquées.

Concernant la vessie, des malformations congénitales ou acquises sont à l'origine d'une diminution de l'efficacité de l'effet de chasse urinaire. Les malformations congénitales doivent être suspectées lors d'infections urinaires chez le chaton. Si les plus couramment rencontrées sont le diverticule du canal de l'ouraque et la vessie pelvienne, ces atteintes restent néanmoins rares. Les malformations acquises concernent la paroi vésicale. Les phénomènes inflammatoires consécutifs à un traumatisme (calculs, sondage, choc) prédominent par rapport aux tumeurs vésicales.

g) Les traumatismes

Toute altération de l'urothélium facilite l'adhésion des bactéries et le développement d'une infection urinaire. De plus, les inflammations et les douleurs lors de la miction qui en résultent sont à l'origine de rétentions urinaires, facteurs favorisant la colonisation bactérienne. Les agents physiques sont les principales causes de traumatismes de l'épithélium urinaire. Les calculs provoquent une abrasion des épithélia pyélique, urétéral, vésical et urétral. L'urolithiase est une maladie à prendre particulièrement en compte, de part sa fréquence relativement importante (7-28%) (Forrester et Towell 2015) et d'autant plus qu'elle peut être à l'origine d'obstruction urétérale urétrale chez le mâle.

Les infections nosocomiales représentent également une part importante des infections urinaires. Les traumatismes iatrogéniques, comme le cathétérisme urétral ou les chirurgies de l'appareil urinaire (urétrostomie, chirurgie vésicale) sont souvent à l'origine de lésions de l'urothélium.

Il arrive aussi que des agents chimiques provoquent des lésions de l'arbre urinaire et favorisent ainsi l'apparition d'infections urinaires. Par exemple, en chimiothérapie, la cyclophosphamide, plus précisément ses produits de dégradation dans l'urine, sont réputés pour être très irritants pour la paroi vésicale et provoquer ainsi des cystites hémorragiques. Primitivement stériles, les cystites peuvent facilement se compliquer d'infections.

h) Les maladies métaboliques systémiques

La composition de l'urine du chat et le phénomène de chasse vésicale sont les deux principales défenses du tractus urinaire contre les infections. Les maladies systémiques capables de modifier l'un et/ou l'autre de ces éléments constituent un facteur favorisant le développement d'infections urinaires.

Une étude sur des chats atteints d'insuffisance rénale chronique, de diabète sucré ou d'hyperthyroïdie a montré que ces derniers développent plus fréquemment une bactériurie significative. Plus précisément, 12% des chats hyperthyroïdiens, 12% des chats diabétiques et 22% des chats insuffisants rénaux ont présenté, dans l'étude, une bactériurie significative (Mayerroenne, Goldstein, et Erb 2007).

Une diminution de la fréquence des mictions entraîne une stase urinaire favorable à la prolifération de bactéries dans la vessie. Une oligurie est notamment rencontrée lors de certaines insuffisances rénales aiguës. Inversement, une dilution de l'urine est également favorable au développement d'une ITU. La baisse de la densité et de l'osmolarité urinaire qui en résulte, permet la croissance bactérienne, d'autant plus qu'elle s'accompagne parfois d'une alcalinisation du pH urinaire. Une telle dilution se manifeste principalement lors d'insuffisance rénale chronique et hyperthyroïdie chez le chat. Enfin, une glycosurie facilite la croissance bactérienne (le glucose étant un élément nutritif utile au métabolisme bactérien) et favorise donc les infections urinaires. La principale maladie générale associée est le diabète sucré.

Une étude californienne rétrospective, menée entre 1995 et 2002, s'est intéressée à la prévalence des infections urinaires chez les chats diabétiques et à l'identification des facteurs prédisposant ces chats à ce type d'infections. Treize pourcent des chats diabétiques de l'étude et 11% des chats diagnostiqués comme diabétiques pour la première fois au moment de l'examen cytbactériologique, présentent une ITU (Bailiff et al. 2006a). Le

diabète peut se compliquer de lésions rénales, de neuropathies et d'une baisse de l'immunité générale, favorisant elles aussi l'installation d'une infection urinaire.

De manière générale, toute immunodéficience est un facteur favorisant des ITUs. Celle-ci va en effet entraîner un déséquilibre entre l'hôte et sa flore commensale située dans l'urètre distal et affaiblir les défenses immunitaires locales et générales. Ces déficits immunitaires sont le plus souvent d'origine virale (FeLV et FIV), iatrogénique (corticothérapie immunosuppressive) ou métabolique (urémie), plus rarement d'origine néoplasique ou endocrinienne (diabète sucré).

i) Cas particulier du chat âgé

Si la prévalence des ITU reste assez controversée selon les études, une partie d'entre elles s'accordent sur le fait que l'on retrouve plus fréquemment d'ITU chez le chat âgé (J.D. White et al. 2016; J D White et al. 2013; Mayerroenne et al. 2007; Bailiff et al. 2006a; Litster et al. 2009).

Cette tendance à une prévalence plus importante chez les individus plus âgés peut s'expliquer par plusieurs phénomènes. D'une part par l'altération du péristaltisme urétral et la perte de tonicité de la zone périnéale (principalement chez les femelles, chez lesquelles l'urètre est plus court) ; d'autre part par l'altération des moyens de défense de la muqueuse vésicale (diminution de la production d'anticorps protecteurs et de la synthèse de glycosaminoglycanes). Enfin par l'apparition plus fréquente de maladies prédisposantes telle que la maladie rénale chronique, l'hyperthyroïdie ou encore le diabète sucré, ainsi qu'une probable plus forte exposition à des médicaments (glucocorticoïdes, diurétiques, progestatifs de synthèse) qui modifient la composition urinaire et altèrent les défenses locales et générales de l'organisme (J.D. White et al. 2016).

3. CARACTERISTIQUES DE L'INFECTION DU TRACTUS URINAIRE

a) Bactériurie asymptomatique

L'ITU se définit traditionnellement par l'invasion d'un organisme, qui adhère, persiste et se multiplie dans le tractus urinaire. De récentes observations en médecine humaine et vétérinaire ont montré que la présence d'une bactériurie n'équivaut pas au diagnostic d'une ITU. Toutes les bactériuries ne sont pas associées avec des signes cliniques d'ABAU tels qu'une douleur abdominale caudale, de la pollakiurie, strangurie, hématurie et dysurie. En médecine humaine les cas de bactériurie persistante sans signe clinique équivoque sont appelés bactériurie asymptomatique (BAS)(Nicolle et al. 2005). Pour chiens et chats, reconnaître les signes d'ITU demeure un défi, les termes de bactériurie subclinique (BSC) et bactériurie asymptomatique (BAS) sont utilisés. (Weese et al. 2011a).

Chez l'homme, il y a peu de circonstances où il est recommandé de traiter une BAS car son élimination n'empêche pas une recolonisation du tractus urinaire plus tardive (Colgan et al. 2006) , et la présence de souches de BAS apporte, hypothétiquement, une protection supérieure contre la colonisation du tractus urinaire par une bactérie plus virulente (Cai et al. 2012). Les bénéfiques d'une BAS n'ont pas été démontrés en médecine

vétérinaire ; cependant quelques études ont quantifié la prévalence de BAS : 2.1-8.9% chez le chien (S. Y. Wan et al. 2014)(McGhie et al. 2014) et 10-28.8% chez le chat (Litster et al. 2009a), avec *E.coli* et *Enterococcus faecalis* les bactéries le plus couramment identifiées. Chez le chat, les données de prévalence rapportées dans la littérature varient de plus selon la présence ou non d'affection prédisposante (Eggertsdóttir et al. 2011; Bailiff et al. 2006a; Mayerroenne et al. 2007).

b) Rôles des facteurs de virulence

Les facteurs de virulence sont les éléments qui confèrent aux bactéries leur capacité à infecter et à provoquer une maladie dans une espèce donnée. Ces facteurs sont très divers et leur existence conditionne le pouvoir pathogène du germe.

Ainsi, les bactéries uropathogènes possèdent des facteurs de virulence spécifiques, qui permettent leur adhésion, leur colonisation et leur multiplication au sein de l'appareil urinaire.

(1) Facteurs d'adhésion : reconnaissance de l'hôte et fixation aux cellules.

Les bactéries uropathogènes colonisent généralement le tractus urinaire à partir de l'urètre distal, par voie ascendante. Seules les espèces bactériennes capables d'adhérer à l'urothélium peuvent provoquer une infection urinaire, en envahissant le tractus en dépit des actions mécaniques de nettoyage du flux urinaire.

L'adhésion des bactéries à l'urothélium est rendue possible par la coexistence de deux structures :

-le facteur d'attachement présent à la surface des bactéries, comme les pili ou fimbriae ; retrouvés chez *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* (Dhakal et al. 2008).

-le récepteur, présent sur l'urothélium de l'hôte, séquence moléculaire spécifique reconnue par le facteur d'attachement (Dhakal et al. 2008 ; Osborne et Lee, 1995).

(2) L'uréase : lésion de l'épithélium urinaire

Certaines espèces bactériennes, comme *Proteus spp* ou *Klebsiella spp*, possèdent une enzyme, l'uréase, capable de transformer l'urée en ammoniac. Ce phénomène a pour conséquence d'augmenter pH urinaire et de favoriser ainsi la multiplication des bactéries.

De plus, l'ammoniac lèse directement l'épithélium urinaire, diminuant ainsi son intégrité et favorisant l'adhésion bactérienne (Osborne et Lee, 1995).

(3) Les systèmes de captation du fer : croissance bactérienne

Les bactéries ont besoin de fer pour leur métabolisme et doivent en trouver sur le lieu de l'infection. Chez les animaux, le fer est présent en grande quantité dans l'organisme mais sous forme non disponible pour les bactéries, soit stocké dans les cellules, soit lié à des protéines de très forte affinité telles que la lactoferrine et la transferrine.

Certaines bactéries ont développé des systèmes de captation du fer, des mécanismes permettant d'exploiter le fer chélaté à leur profit. L'un de ces chélateurs est l'aérobactine, sidérophore de haute affinité pour le fer, permettant d'extraire celui-ci de la lactoferrine et de la transferrine (Osborne et Lee, 1995).

(4) Sécrétion d'hémolysine : désorganisation du système immunitaire

L'hémolysine est une protéine toxique pour les cellules de l'hôte. Par son action cytotoxique sur les fibroblastes et les leucocytes, elle aggrave le phénomène inflammatoire et affaiblit les défenses de l'hôte.

Cet effet cytotoxique se répercute également sur l'urothélium qui voit alors son intégrité atteinte et son pouvoir de protection du tractus urinaire diminué.

Enfin, l'hémolysine contribue à l'apport en fer à la bactérie, en libérant le fer hémique (Osborne et Stevens, 1995)

(5) Les capsules bactériennes : inhibition du système immunitaire de l'hôte

Plusieurs espèces bactériennes, comme *Escherichia coli*, possèdent une capsule polysaccharidique, dont les propriétés permettent d'inhiber la phagocytose ainsi que l'activité bactéricide à médiation par le complément. Plus résistants à l'inflammation, ces germes ont une plus grande persistance tissulaire.

De plus, certaines de ces capsules possèdent des antigènes qui agiraient en diminuant le pouvoir immunogène de la bactérie. C'est le phénomène de camouflage. Aux facteurs de virulence cités précédemment s'ajoutent également des facteurs capables d'augmenter la résistance des germes aux antibiotiques. Le plasmide R a été identifié comme la structure conférant cette propriété aux agents pathogènes.

Les espèces bactériennes impliquées dans les ITUs possèdent des capacités spécifiques qui sont conditionnées par leurs facteurs de virulence. Ces facteurs confèrent aux bactéries leur pouvoir d'adhésion, de multiplication et de colonisation au sein du tractus urinaire.

Ces facteurs n'existent pas simultanément dans toutes les espèces bactériennes. Le tableau 3 répertorie les facteurs de virulence principaux identifiés chez les bactéries uropathogènes les plus fréquemment isolées.

Tableau 3 : Facteurs de virulence de certaines bactéries uropathogènes (Osborne et Lee, 1995)

ESCHERICHIA COLI

Certains antigènes O (somatique)

- Portion externe polysaccharidique de l'enveloppe bactérienne
- Colonies lisses morphologiquement sur la gélose
- Marqueurs indirects de virulence

Certains antigènes K (capsulaires)

- Peut inhiber la phagocytose et l'activité bactéricide à médiation par le complément
- L'augmentation de la résistance à l'inflammation favorise la persistance tissulaire des bactéries

***Fimbriae* adhérents (*pili*)**

- Organelles filamenteuses protéinacées qui font saillie à la surface de la bactérie
- Des types spécifiques de *fimbriae* (*p-fimbriae*) augmentent la capacité d'adhérence de la bactérie sur l'épithélium urinaire, en dépit de l'action de nettoyage du système urinaire

Hémolysine

- Augmente la quantité de fer libre disponible pour la croissance bactérienne
- Peut provoquer des lésions tissulaires

Aérobactine

- Protéine liant le fer
- Facilite la croissance bactérienne

Plasmide R

- Favorise la résistance aux antibiotiques

Résistance à l'activité bactéricide sérique

Temps de multiplication court dans l'urine

PROTEUS, STAPHYLOCOCCUS, CERTAINS KLEBSIELLA

Facteurs d'adhérence

Uréase

- Enzyme bactérienne qui hydrolyse l'urée en ammoniac
- L'ammoniac lèse directement l'épithélium
- L'uréase favorise la production de calculs urinaires phospho-ammoniaco-magnésiens

Plasmide R

Production de biofilms protecteurs

Production de nucléases et protéases

PSEUDOMONAS

Capsule de polysaccharides

- Evite le recouvrement par les anticorps

Plasmide R

c) *ITU simple vs ITU compliquée*

(1) L'ITU simple

L'ITU simple se définit comme une infection vésicale qui n'apparaît pas plus qu'une fois tous les 6 mois, chez un chien relativement en bonne santé avec un tractus urinaire fonctionnel et sans anomalie anatomique. Les chiens mâles non castrés et les chats échappent à cette définition : les infections de ces individus particuliers doivent être considérées comme compliquées, du fait de la possible prostatite concurrente chez le chien non castré et que chez le chat les infections sont généralement liées à des maladies prédisposantes (Bailiff et al. 2006b; Weese et al. 2011a).

(2) ITU compliquée

Les ITU compliquées impliquent une anomalie d'ordre anatomique, fonctionnelle ou métabolique sous-jacente ou la présence d'une comorbidité, empêchant la bonne guérison d'une infection ou permettant une réinfection. Trouver la cause primaire et la localisation d'une colonie bactérienne permet d'éviter l'échec thérapeutique ou une ITU récurrente.

(a) *Les infections persistantes*

Les infections persistantes apparaissent lorsque l'antibiothérapie échoue à stériliser les urines. Supposant que l'antibiotique a été correctement choisi et administré à la bonne dose et dans la bonne durée, une infection persistante indique l'antibiorésistance de la bactérie infectante, l'altération du système immunitaire du patient ou que la concentration urinaire moyenne (CUM) de l'antibiotique n'est pas au moins 4 fois supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) du développement bactérien (Ling et al. 1984).

Il est nécessaire de pouvoir estimer les modifications d'excrétion médicamenteuse urinaire pour éviter les infections persistantes, étant donné la difficulté à mesurer les concentrations médicamenteuses urinaires. En effet, une baisse de l'absorption intestinale des médicaments oraux, une modification de la perfusion du tissu infecté, un métabolisme médicamenteux altéré ou encore une diminution de la capacité à concentrer les urines entraîne la réduction de la CUM d'un antibiotique. Somme toute, les infections persistantes demandent une exploration approfondie des systèmes immunitaire, rénal, hépatique et gastro-intestinal. Lorsqu'une cause primaire n'a pas été identifiée ou corrigée, il est recommandé d'ajuster la dose thérapeutique afin de maximiser la CUM ou de changer d'antibiotique.

Avec l'augmentation de l'incidence des bactéries multi-résistantes (BMR) ces dernières années, une part grandissante de la population présente des infections dont les germes ne sont pas sensibles aux antibiotiques de première ou seconde intention. L'utilisation d'amoxicilline acide-clavulanique à haute dose représente une des techniques qui utilise la capacité à concentrer les urines pour traiter les BMR. Une autre approche a été testée chez le chien : elle outrepassé les étapes d'absorption, de métabolisation et d'excrétion en injectant directement dans la vessie des antibiotiques de la famille des

amynoglycosides (J. Wan et al. 1994; van Nieuwkoop et al. 2010) mais cela n'a pas encore été testé chez le chat.

(b) *Les infections récurrentes*

Ce sont des infections où l'on retrouve le même agent bactérien que dans une infection diagnostiquée dans les 6 mois précédents. Ces infections récurrentes surviennent plus tôt que les réinfections, généralement quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du précédent traitement (Weese et al. 2011a).

Les ITU récurrentes sont souvent associées à une inefficacité du traitement (mauvais choix de molécule, de dose, de durée de traitement ou bien mauvaise observance du propriétaire), à l'apparition d'agents pathogènes antibiorésistants, ou bien à l'échec d'éliminer la ou les cause(s) prédisposantes qui altèrent les mécanismes de défense de l'hôte, permettant ainsi la persistance de la bactérie (Smee et al. 2013b; Weese et al. 2011a).

Lors d'une rechute, l'urine peut être stérilisée d'une infection mais le réservoir bactérien reste présent permettant une recolonisation avec le même agent quelques jours à quelques semaines plus tard. Les sites potentiels de réservoir bactérien sont les reins, la prostate, les urolithiases, le vagin et possiblement l'urothélium.

Les rechutes dues à la formation de communautés bactériennes intracellulaires sont le seul exemple d'ITU compliquée, chez le chat et le chien, dont l'importance clinique reste inconnue. Des expériences ont montré que les bactéries exprimant *fimbriae* type 1 tels qu'*E. coli* et *Klebsiella pneumoniae*, migrent rapidement dans le secteur intracellulaire lors d'une infection (Garofalo et al. 2007; Rosen et al. 2008). De petites collections de bactéries intracellulaires peuvent former des réservoirs intracellulaires quiescents (RIQ) qui recensent la vessie des semaines à mois plus tard lors de la desquamation des cellules urothéliales (Mysorekar et Hultgren 2006; Mulvey, Schilling, et Hultgren 2001). Les antibiothérapies à durée prolongée ne fonctionnent pas contre les RIQ (Schilling, Lorenz, et Hultgren 2002); cependant une étude, sur des souris avec une infection intra-urothéliale, a montré une amélioration lors de l'administration intravésicale et intrapéritonéale de forskolin, produit par la plante *Coleus forskohlii* (Bishop et al. 2007). L'efficacité clinique du forskolin n'a jamais été prouvée ainsi il faut attendre plus de preuves pour recommander ce traitement en cas d'ITU récidivantes.

(c) *Les réinfections*

Les réinfections correspondent à une nouvelle infection, 6 mois après le dernier traitement considéré comme efficace, par une bactérie différente (Weese et al. 2011a; Smee et al. 2013b).

Les réinfections apparaissent lorsque les défenses de l'hôte sont modifiées et permettent à une nouvelle souche bactérienne de coloniser le tractus urinaire des semaines à des mois après une première ITU. Il est difficile de faire la distinction entre une réinfection et une récurrence lorsqu'on retrouve la même bactérie avant et après stérilisation des urines. On pourrait se baser sur le comparatif des antibiogrammes cependant des bactéries différentes peuvent présenter les mêmes profils de sensibilité et des bactéries d'une même souche peuvent présenter des variations de sensibilité, rendant cette méthode peu fiable

(Freitag et al. 2006; Drazenovich, Ling, et Foley 2004). Le génotypage à électrophorèse pulsée amène la distinction réinfection/récidive (Drazenovich, Ling, et Foley 2004). Il est important de bien catégoriser une réinfection d'une récidive, étant donnée les différences de physiopathologie et de traitement entre ces deux types d'infection.

d) Germes responsables des infections bactériennes du tractus urinaire

Dans la majorité des cas, les ITU sont des infections ascendantes, causées par des bactéries opportunistes issues de la microflore génitale, intestinale et cutanée. Chez le chat, comme chez le chien, l'orifice urétral est la porte d'entrée majeure de ces agents uropathogènes.

Les principaux genres bactériens retrouvés dans les ITU sont par ordre d'importance : *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp*, *Enterococcus spp* et *Streptococcus spp*. De nombreuses études se sont intéressées, directement ou indirectement, aux ITU/bactériuries chez le chat. La figure 8 présente les résultats de ces quelques études (Litster et al. 2007, 2009a; Martinez-Ruzafa et al. 2012; Marques et al. 2016; Dorsch, von Vopelius-Feldt, et al. 2014).

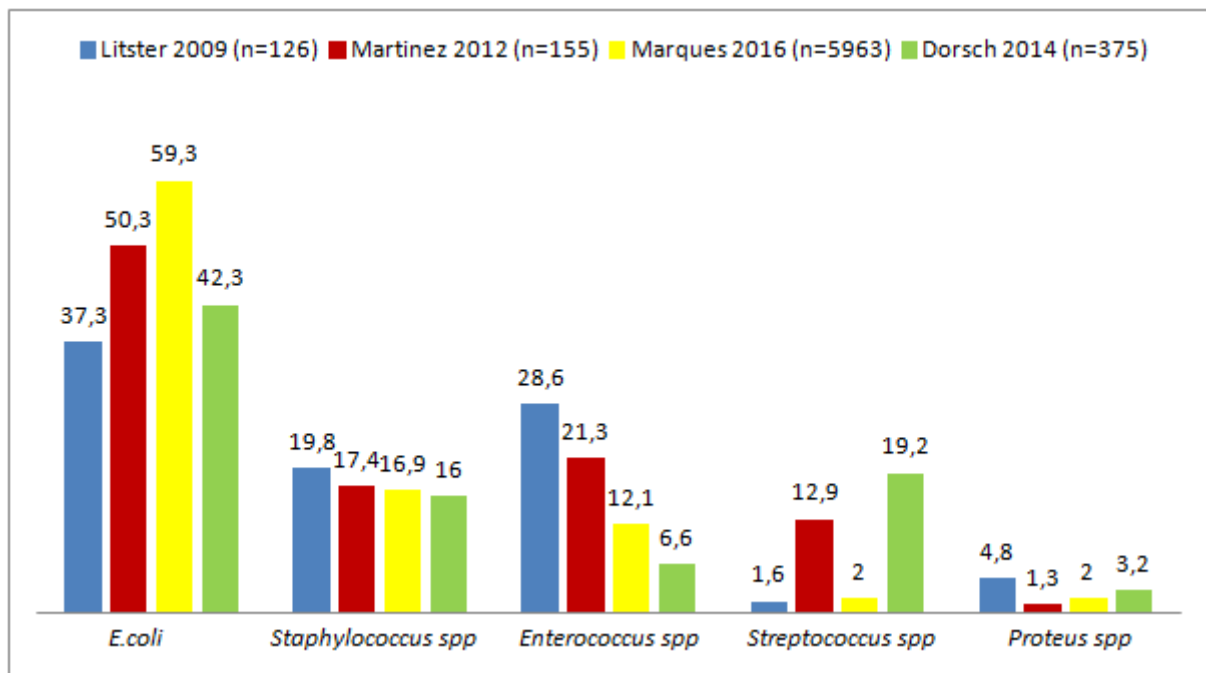


Figure 8 : Prévalence (en pourcentage) des principaux genres bactériens retrouvés dans de récentes études sur la bactériurie feline.

Les ITU chez le chat sont majoritairement monomicrobiennes. Elles représentent environ 85% des infections urinaires. Les infections polymicrobiennes sont rares. De ce fait, lors de l'identification de plusieurs espèces bactériennes dans un même échantillon urinaire, la présence parmi elles d'un ou plusieurs agents pathogènes contaminants doit être suspectée (Litster et al. 2007).

Enfin, les germes GRAM+ et GRAM- sont retrouvés généralement dans des proportions équivalentes (Dorsch et al. 2016).

B. LE PHENOMENE D'ANTIBIORESISTANCE

Les antibiotiques sont utilisés chez les animaux, les humains et les végétaux dans le but de prévenir des infections bactériennes et d'améliorer le rendement dans le secteur des animaux de rente. Ces médicaments sont parmi les outils les plus importants de l'arsenal de la médecine moderne.

La répercussion de leur arrivée dans la médecine humaine et vétérinaire a été sans précédent. Cependant peu de temps après la diffusion de leur utilisation, il a été observé que la sensibilité des bactéries envers ces antibiotiques pouvait varier entre différentes espèces et même au sein d'une espèce. Les mécanismes de résistance peuvent être intrinsèques ou bien acquis à travers divers moyens génétiques. Cette variabilité des sensibilités aux antibiotiques est devenue un des principaux facteurs d'échec thérapeutique dans les infections bactériennes.

Il est classiquement compris, que les seules les bactéries ciblées sont visées par les antibiotiques, cependant la flore commensale de l'hôte est tout autant atteinte. Bien que la résistance de ces bactéries commensales ne soit pas propre aux bactéries d'un hôte, ces organismes peuvent entraîner des maladies chez d'autres hôtes et toutes les bactéries résistantes peuvent servir de réservoir de gènes de résistance (Morley et al. 2005).

Les conséquences du développement de résistances aux antibiotiques ne sont pas bien connues chez l'Homme et les animaux. La baisse de l'efficacité des principaux antibiotiques rendrait leur utilisation plus imprévisible et dans les pires cas, ces molécules ne permettraient plus de traiter certaines infections.

Bien que la problématique soit débattue, davantage de recherche sur les risques de l'antibiorésistance, en médecine humaine et vétérinaire, doit être effectuée.

1. L'ANTIBIORESISTANCE : DEFINITION, ORIGINE ET MECANISMES

a) *Qu'est-ce que l'antibiorésistance ?*

(1) Définition de l'antibiorésistance

Selon les auteurs et leur discipline (médecine clinique, pharmacologie, microbiologie, épidémiologie), la définition d'antibiorésistance peut varier. Pour le clinicien par exemple, il y a résistance dès lors que le traitement n'est pas efficace tandis que pour l'épidémiologiste, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si elle a une concentration minimale inhibitrice significativement différente de celles de sa population normale (Danan 2006).

Les différents points de vue influencent donc les aspirations à la lutte contre l'antibiorésistance de même qu'une définition commune peut aider à ce que la majorité des acteurs se sente concernée.

Il a été proposé une définition consensuelle reprenant les priorités mises en avant dans chaque domaine. Cette définition indique qu' « une bactérie est résistante à un antibiotique lorsqu'elle supporte des concentrations inhibitrices de cet antibiotique supérieures aux concentrations que l'on peut obtenir dans l'organisme sans atteindre les doses toxiques » (Ferron, 1994).

Une étude de 2011 a travaillé sur l'analyse de gènes vieux de 30 000 ans codant des résistances aux bêta-lactamases, aux tétracyclines et à des glycopeptides. En les comparant à des gènes plus récents, les chercheurs ont pu mettre en évidence la similarité, la complexité et l'ancienneté de ces gènes, à l'origine des mécanismes de résistance. (D'Costa et al. 2011).

Il est important de comprendre que le contact avec un antibiotique n'est pas ce qui entraîne directement une bactérie à muter ou à développer de nouveaux types de résistance.

La mutation génétique est un processus qui apparaît à une fréquence de 1 pour 1 million de bases par division cellulaire. Du fait du nombre conséquent de bactéries produites pendant la réplication et du court intervalle de temps entre chaque génération, la mutation est considérée comme un événement commun. La plupart des mutations sont délétères pour l'organisme en question, mais par moment cette mutation apporte un avantage sélectif aux bactéries exposées à un antibiotique, ce qui favorise à terme la survie de souches moins sensibles à cet antibiotique (Morley et al. 2005). C'est donc bien la pression de sélection de ces mutations qui est augmentée par la présence de l'antibiotique.

Il faut donc comprendre que la résistance est une réponse physiologique des bactéries à tout usage d'antibiotique, réponse liée à des « gènes de résistance » qui existaient bien avant la découverte et l'utilisation des antibiotiques et à des mécanismes acquis au hasard des mutations.

b) Différentes mesures de la résistance aux antibiotiques

Toutes les bactéries ne réagissent pas de la même manière face à un antibiotique donné. Il est possible d'étudier *in vitro* les effets des antibiotiques sur une population bactérienne. Plusieurs tests ou techniques sont classiquement utilisés :

- Les calculs de la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) et de la CMB (Concentration Minimale Bactéricide) sont des tests statiques permettant de mesurer biologiquement *in vitro* la résistance d'une bactérie. La CMI se définit comme la première concentration en antibiotique pour laquelle aucune croissance bactérienne n'est observée. La CMB, quant à elle, représente la concentration ayant réduit d'un facteur 1000 une population bactérienne. La concentration prévenant l'apparition de mutants (CPM) se définit comme la première croissance en antibiotiques sans l'apparition de mutants résistants au sein d'un inoculum. Des indicateurs sont calibrés et standardisés pour des conditions de culture précises afin de pouvoir comparer les valeurs des souches étudiées en limitant les biais. (Danan 2006).

- La réalisation d'un antibiogramme dont l'interprétation repose sur l'évaluation de la CMI en fonction du diamètre d'inhibition. Il permet de classer les souches selon les trois groupes sensibles (S), intermédiaires (I) et résistantes (R). Les souches « S » représentent celles pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est forte (lors d'un traitement systémique associé à la posologie recommandée dans le résumé des caractéristiques du

produit (RCP)). Les souches « R » représentent celles dont la probabilité d'échec thérapeutique est forte, quelque soit le type de traitement et la dose associée. Enfin les souches « I » se caractérisent par le résultat imprévisible du traitement thérapeutique. Ces dernières regroupent plusieurs profils : celles qui présentent un faible taux de résistance *in vitro* mais un mécanisme de résistance *in vivo* plus important et celles plus proches de la catégorie « R » mais dont l'effet thérapeutique peut être atteint dans des conditions particulières (fortes concentrations locales ou posologies accrues).

- Le calcul de l'aire sous la courbe (AUC) est un test dynamique reposant sur l'évolution de la population bactérienne au cours du temps. Il étudie la cinétique de bactéricidie de l'antibiotique sur la souche et l'effet post antibiotique, qui détermine le temps nécessaire à une population bactérienne pour recroître d'un log après exposition à des concentrations d'antibiotiques et retrait de cet antibiotique (Danan 2006).

- L'approche pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) permet d'étudier les indicateurs *in vivo* de l'efficacité de l'antibiotique. Les indicateurs sont plus ou moins intéressants en fonction de la famille de l'antibiotique (rapport concentration sérique maximale (C_{max}) / CMI, le temps au-dessus de la CMI, AUC_{24h} / CMI avec l'AUC calculée sur 24h à l'état d'équilibre). (Danan 2006; Bousquet-Mélou, Ferran, et Toutain 2012)

- Le recours à l'étude moléculaire par PCR (Polymerase Chain Reaction) permettant de mettre en évidence l'acquisition de gènes de résistance ou les mutations des gènes impliqués dans la résistance bactérienne. (Danan 2006)

c) *Origine de l'antibiorésistance ?*

L'antibiorésistance est donc une réponse physiologique de la bactérie. Cette réponse peut être naturelle ou acquise au cours du temps.

(1) La résistance naturelle

Certaines bactéries sont naturellement résistantes à des antibiotiques. Cette résistance est dite innée, naturelle ou intrinsèque. Elle peut être consécutive à la structure de la bactérie (par exemple, l'absence de paroi chez les mycoplasmes les rend insensibles aux bêtalactamines) ou à l'impossibilité pour l'antibiotique d'atteindre sa cible (les bactéries Gram – négatif sont insensibles à la vancomycine grâce à leur membrane externe). Ces résistances sont retrouvées dans l'ensemble des souches d'une même famille d'antibiotiques et représentent donc le spectre d'activité naturel des familles et sous-familles d'antibiotiques. Des exemples de résistance naturelle sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Exemples de résistances intrinsèques (Boerlin et White 2013).

Organism	Intrinsic Resistance(s)
Most Gram-negative bacteria (<i>Enterobacteriaceae Pseudomonas</i> spp., or <i>Campylobacter</i> spp.)	Penicillin G, oxacillin, macrolides, lincosamides, streptogramins, glycopeptides, bacitracin
<i>Klebsiella</i> spp.	Ampicillin
<i>Proteus vulgaris</i>	Ampicillin, cephalosporins I, polymyxins
<i>Proteus mirabilis</i>	Tetracycline, polymyxins
<i>Serratia marcescens</i>	Ampicillin, amoxicillin-clavulanate, cephalosporins I, polymyxins
<i>Enterobacter</i> spp.	Ampicillin, amoxicillin-clavulanate, cephalosporins I, cefoxitin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampicillin, cephalosporins I and II, ceftriaxone, kanamycine, tetracycline, chloramphenicol, trimethoprim, quinolones
<i>Haemophilus</i> spp.	(Streptomycin, kanamycin), macrolides
<i>Campylobacter jejuni</i> and <i>Campylobacter coli</i>	Cephalosporins I, trimethoprim
Most Gram-positive bacteria	Polymyxins, quinolones
<i>Streptococcus</i> spp.	Aminoglycosides (low level)
<i>Enterococcus</i> spp.	Oxacillin, cephalosporins, aminoglycosides (low level), sulfonamides (<i>in vivo</i>), trimethoprim (<i>in vivo</i>)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Oxacillin, cephalosporins, lincosamides
<i>Bacillus anthracis</i>	Cephalosporins, sulfonamides, trimethoprim
<i>Anaerobes</i> (including <i>Clostridium</i> spp.)	Aminoglycosides

(2) La résistance acquise

La résistance acquise entraîne la résistance à un ou plusieurs antibiotiques auxquels la bactérie était sensible auparavant. Cette résistance peut survenir *via* une mutation (directement sur le chromosome bactérien) ou plus fréquemment par acquisition de matériel génétique mobile (plasmides, transposons, intégrons) permettant dans les deux cas de contourner l'effet délétère de l'antibiotique (Hawkey 1998).

En général, les mutations permettent aux bactéries de se doter d'une résistance à un antibiotique ou une famille d'antibiotiques, alors que, *via* un plasmide, elles peuvent acquérir simultanément une résistance pour plusieurs antibiotiques ou plusieurs familles d'antibiotiques.

Par ailleurs les populations bactériennes peuvent présenter une certaine tolérance aux propriétés bactéricides des antibiotiques sans pour autant exprimer de mécanisme de résistance. Les rouages moléculaires de cette tolérance sont inconnus mais ce phénomène est consécutif à la présence de germes particuliers, appelés « persisters ». Chez certaines espèces bactériennes, ces germes peuvent représenter jusqu'à 1% de la population bactérienne et leur présence serait inhérente à la haute tolérance des biofilms bactériens aux antibiotiques (Keren et al. 2004; Lewis 2001).

d) Les mécanismes de la résistance bactérienne

De nombreux mécanismes de résistance ont été identifiés chez les bactéries et plusieurs de ces mécanismes peuvent être responsables de la résistance d'une espèce bactérienne envers un antibiotique.

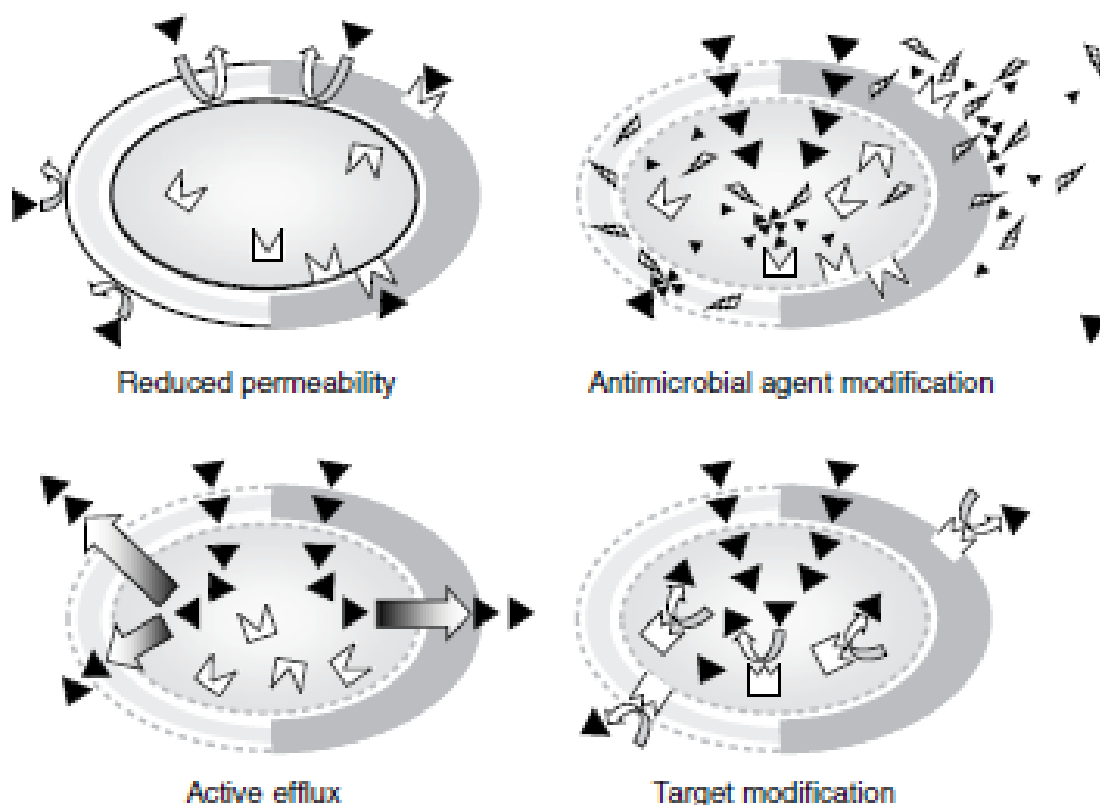


Figure 9 : Les 4 principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques (Boerlin et White 2013)

Il existe quatre principales catégories de mécanisme de résistance (voir Figure 9) (Boerlin et White 2013) :

Par réduction de la perméabilité membranaire, l'antibiotique ne parvient pas à atteindre sa cible. Cela peut concerner la membrane externe (diminution de la quantité de porines chez les GRAM-négatifs) ou bien la membrane cellulaire (par exemple la diminution du transport actif de l'aminoglycoside en conditions anaérobies).

Par expulsion de l'antibiotique de la cellule, à travers des mécanismes de pompes à efflux. L'antibiotique peut être expulsé au niveau de l'espace périplasmique (par exemple la tétracycline chez les *Enterobacteriaceae*) ou directement dans le milieu extérieur.

Par inactivation (modification ou dégradation) de l'antibiotique, avant ou après sa pénétration dans la cellule. Ce mécanisme peut avoir lieu après l'entrée de l'antibiotique dans la cellule (par exemple l'acétylation du chloramphénicol par l'enzyme CAT), au niveau de l'espace périplasmique (par exemple la séparation de l'anneau betalactame par les betalactamase chez les *Enterobacteriaceae*) ou encore à l'extérieur de la bactérie (bétalactamases produites par *Staphylococcus aureus*) avant que l'antibiotique ait atteint sa cible à la surface de la bactérie.

Par modification ou protection de la cible par une autre molécule, empêchant l'antibiotique de l'atteindre. Ce mécanisme a été décrit pour les cibles de surface (par exemple les modifications du peptidoglycane dans les entérocoques résistants à la

vancomycyne) et pour les cibles intracellulaires (par exemple lors de la méthylation ribosomale entraînant une résistance aux macrolides dans les bactéries Gram-positif). Cela constitue un des mécanismes de résistance aux bêta-lactamines. L'action antibactérienne des bêta-lactamines est liée à leur capacité de fixation aux PLP (protéine de liaison des pénicillines, enzymes responsables de la synthèse du peptidoglycane). Deux variantes de résistance se distinguent ici. D'une part, une mutation peut modifier la structure des PLP (exemple avec *Staphylococcus pneumoniae* qui devient alors résistant aux pénicillines) et d'autre part on peut avoir la production d'une enzyme alternative (PLP2a), en plus de l'enzyme PLP, qui va venir bloquer l'antibiotique. Ce dernier est le mécanisme reconnu du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (MRSA)(Hawkey 1998).

D'autres exemples de ces mécanismes de résistance sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Liste non exhaustive de mécanismes de résistance aux principaux antibiotiques (Boerlin et White 2013)

Antimicrobial Agent	Resistance Mechanism	Examples of Genetic Determinant
Tetracycline	2. Inducible efflux of tetracycline in <i>E. coli</i> and other <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>tet(A)</i> , <i>tet(B)</i> , <i>tet(C)</i>
Chloramphenicol	4. Ribosomal protection in Gram-positive bacteria 2. Efflux in <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Tet(O)</i> , <i>tet(M)</i> <i>cmlA</i> , <i>floR</i>
Beta-lactams	3. Acetylation in <i>Enterobacteriaceae</i> 3. Beta-lactamases in <i>Enterobacteriaceae</i> , and <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>catA</i> <i>bla_{TEM}</i> , <i>bla_{CTX-M}</i> , <i>bla_{CMV}</i> , <i>bla_{NDM}</i> , <i>bla_Z</i>
Oxacillin, methicillin	4. Alternate penicillin-binding proteins in <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>mecA</i>
Imipenem	1. Decreased porin formation in <i>Enterobacter aerogenes</i> and <i>Klebsiella</i> spp.	Mutations
Aminoglycosides	3. Phosphorylation, adenylation, and acetylation of aminoglycosides in Gram-negative and -positive bacteria	Numerous genes with a broad variety of specificities
Streptomycin	4. Modification of ribosomal proteins or of 16S rRNA in <i>Mycobacterium</i> spp.	Mutations
Macrolides, lincosamides, streptogramins	4. Methylation of ribosomal RNA in Gram-positive organisms	<i>emA</i> , <i>emB</i> , <i>emC</i>
Macrolides, streptogramins	2. <i>Staphylococcus</i> spp.	<i>vga(A)</i> , <i>msr(A)</i>
Fluoroquinolones	2. Active efflux 4. DNA topoisomerase with low affinity to quinolones 4. Target protection	<i>qepA</i> Mutations in <i>gyrA</i> , <i>gyrB</i> , <i>parC</i> , <i>parE</i> Diverse <i>qnr</i> genes
Sulfonamides	4. Bypass of blocked pathway through additional resistant dihydropteroate synthase in Gram-negative bacteria	<i>sul1</i> , <i>sul2</i> , <i>sul3</i>
Trimethoprim	4. Bypass of blocked pathway through additional resistant dihydrofolate reductase	Diverse <i>dhfr</i> genes

2. TRANSMISSION ET EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE

Nous avons vu que les bactéries peuvent acquérir des résistances. Plusieurs mécanismes existent et sont mis en œuvre pour les acquérir puis les garder au sein d'une population bactérienne.

a) Transmission par mutation

Comme dit précédemment l'évènement mutationnel ne rend compte que d'un faible pourcentage de souches résistantes rencontrées en clinique. Ce type de résistance est

caractérisé par sa spontanéité, sa rareté, sa spécificité et sa stabilité. L'antibiotique agit comme sélecteur de la souche mutante et la diffusion de la résistance est liée à celle de la souche bactérienne.

Si la mutation est viable, elle est alors transmise aux cellules filles par reproduction bactérienne. La transmission est alors exclusivement héréditaire et ne concerne généralement qu'un seul antibiotique (Morley et al. 2005). Néanmoins, cette mutation n'est un avantage pour la bactérie que si elle est en présence d'antibiotique. En effet, les mutants sont souvent plus fragiles et perdent de leur virulence. On parle de « coût biologique » qui serait dû à une synthèse supplémentaire de protéines *a priori* non essentielles en absence d'antimicrobien (Boerlin et White 2013)

Cette transmission verticale représente moins de 20% de la résistance rencontrée en clinique. Présence d'antibiotique ou non, la bactérie peut compenser ce coût biologique à travers des mutations lui permettant de s'affranchir de ce fardeau et de retrouver sa compétitivité. Ainsi une utilisation non raisonnée des antibiotiques (mauvaise posologie, traitement tardif ou bien précoce) (Boerlin et White 2013).

b) Transmission par transfert de matériel génétique

Cette transmission via des gènes de résistance *via* du matériel génétique mobile met en jeu trois types de transferts : la transformation, la transduction et la conjugaison (voir figure 10).

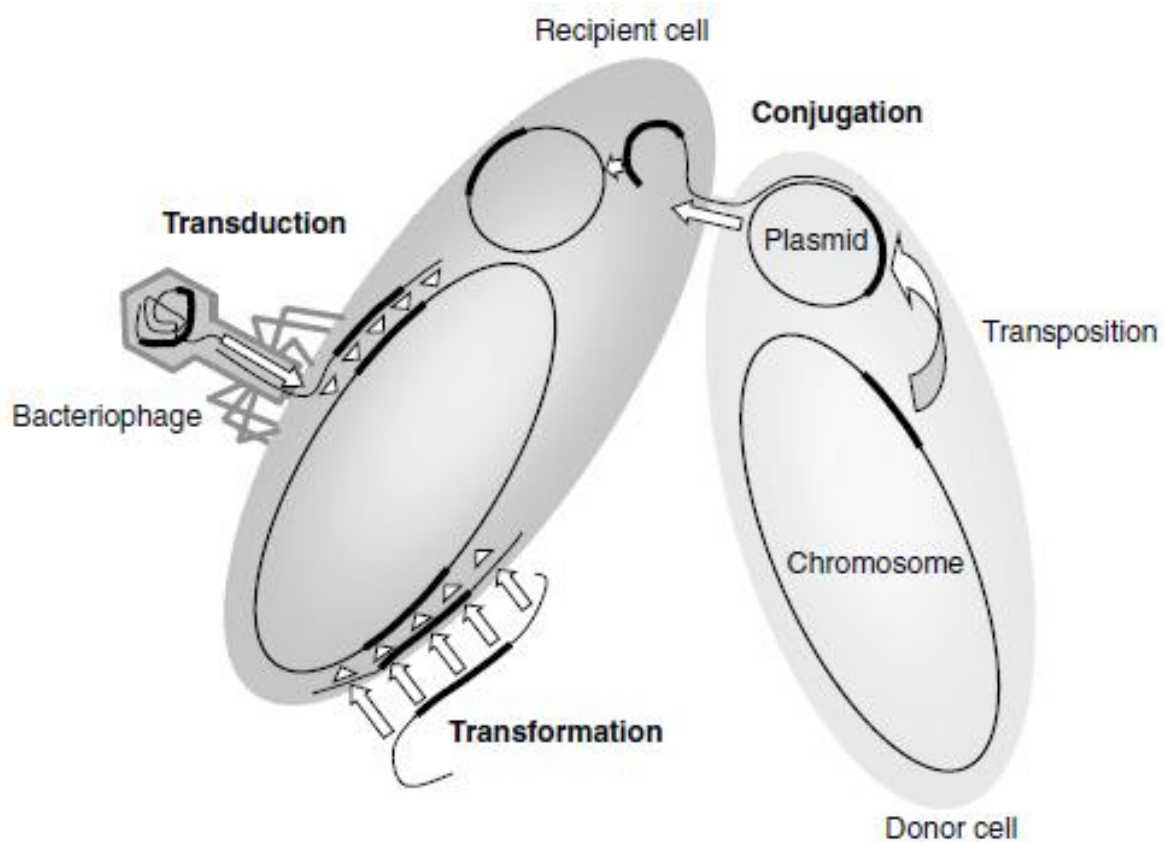


Figure 10 : Les trois mécanismes de transfert horizontal de matériel génétique entre les bactéries. Les flèches blanches indiquent le mouvement de matériel génétique et les événements de recombinaison. Les segments noirs représentent le gène de résistance à un antibiotique (Boerlin et White 2013).

La transformation représente le transfert le plus limité (<1% du génome bactérien transféré), il correspond à un transfert passif d'ADN d'une bactérie à une autre. Cela nécessite une bactérie dite receveuse et seules les espèces bactériennes proches en sont capables. Ce transfert apparaît à une fréquence de l'ordre de 10^{-4} à 10^{-6} mais lorsqu'il y a un transfert, la bactérie receveuse acquiert de nouveaux caractères génétiques stables et transmissibles (Danan 2006).

La transduction est un mécanisme lié aux bactériophages (virus spécifiques des bactéries). Ces virus sont capables d'insérer leur génome dans la bactérie pour qu'elle le réplique et le traduise. Soit il y a une multiplication importante du génome viral entraînant une lyse cellulaire (cycle lytique) soit l'ADN viral est inséré dans le génome bactérien (cycle lysogénique). Lors de la lyse cellulaire, l'ADN génomique est morcelé, et il arrive que des fragments d'ADN soient encapsidés dans des capsides virales. On obtient alors un phage recombinant, qui, s'il infecte une nouvelle bactérie, ne créera pas de cycle viral, mais permettra une recombinaison homologue par exemple. Des gènes de résistance aux antibiotiques peuvent ainsi être transférés de bactéries à bactéries via des phages communs.

Ce type de transfert est plus efficace que la transformation mais moins que la conjugaison. En effet la fréquence d'apparition de ce phénomène est proche de 10^{-6} et représente un échange d'à peu près 1 à 2% du génome bactérien. (Danan 2006)

La conjugaison est un transfert qui peut être chromosomique ou extra-chromosomique.

La conjugaison chromosomique permet le transfert d'ADN entre les bactéries d'une même espèce. La conjugaison extra-chromosomique fait intervenir un plasmide (élément génétique indépendant et mobile présent ou non dans le cytoplasme des bactéries) sur lequel se situe un gène appelé le facteur F. Ce facteur va synthétiser des *pili* qui vont permettre à la bactérie donneuse de s'accrocher à la bactérie receveuse. Le plasmide va ensuite être répliqué et une copie sera transmise à la bactérie receveuse, copie qui pourra soit s'intégrer au chromosome de la bactérie soit rester libre dans le cytoplasme (pour éventuellement être transmis à son tour) (Danan 2006; Boerlin et White 2013).

Ce transfert *via* des plasmides, rencontré dans 80% des cas, concerne souvent plusieurs familles d'antibiotiques et possède un fort pouvoir de dissémination. De la même manière que les mutations chromosomiques, le plasmide entraîne un coût biologique, pour la bactérie hôte, délétère quant à la multiplication de la souche bactérienne. Cependant ces plasmides peuvent aussi transmettre des gènes de virulence à ces bactéries, les rendant plus efficaces, en plus de leurs gènes de résistance (Andremont 2000; Davison, Woolhouse, et Low 2000).

Ce mécanisme est réversible car les bactéries peuvent perdre spontanément ces plasmides et le nombre de copies de ceux-ci est régulé par des phénomènes bactérie-dépendant (Smith et Lewin 1993). Ces mécanismes contrôleraient un temps la dissémination des résistances. Néanmoins, une fois que la résistance est apparue, et de par son fort pouvoir de dissémination, il est très difficile de s'en débarrasser au sein d'une population (Danan 2006; Neely et Holder 1999).

c) *Evolution des antibiorésistances*

(1) Définitions des différentes catégories de résistance

Comme détaillé ci-avant, une bactérie peut développer des résistances de manière indépendante à la présence d'antibiotique dans son milieu. Seulement, l'utilisation de ces derniers pourrait être un facteur d'augmentation de cette résistance par sélection des germes résistants. Ainsi, une bactérie résistante à un antibiotique peut devenir, à terme, multi résistante (Neely et Holder 1999). Les bactéries qui développent plusieurs résistances sont souvent classées en trois catégories : les bactéries multirésistantes (BMR), les bactéries dites XDR (« extensively drug-resistant » = bactérie hautement résistantes) qui résistent à tous les antibiotiques excepté un ou deux et les bactéries dites PDR (« pan drug resistant » = bactéries pan-résistantes) qui sont résistantes à tous les antibiotiques (Magiorakos et al. 2012).

Les BMR sont classiquement définies comme des bactéries résistantes à au moins un antibiotique dans 3 familles d'antibiotiques différentes, et selon les considérations de la littérature, ces familles d'antibiotiques sont différentes en fonction du germe en question (Magiorakos et al. 2012). La méthodologie permettant de définir une souche comme multirésistante est disponible en Annexe 2.

Dans d'autres cas une BMR peut-être une bactérie résistante à 1 ou plusieurs familles d'antibiotiques clés (Siegel et al. 2007). Cette définition est souvent utilisée pour les souches bactériennes d'une grande importance en santé publique. Leur résistance est très souvent accompagnée de phénomènes de résistances croisées ou de Co-résistances.

Enfin il existe le cas particulier du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) qui est considéré comme une BMR (Magiorakos et al. 2012).

(2) Evolution des résistances et des BMR

Deux phénomènes contribuent grandement à l'apparition et à la diffusion des multi-résistances.

Un gène peut coder pour un mécanisme de résistance aux antibiotiques. Quand cette résistance concerne plusieurs molécules appartenant à la même famille ou à des familles différentes, on parle de résistance croisée. Par exemple la résistance à la méticilline des staphylocoques, citée précédemment, est une résistance croisée envers toutes les molécules de la famille des beta-lactamines. Cela implique que n'importe quel antibiotique de la classe peut sélectionner dans le milieu des bactéries résistantes à tous les autres antibiotiques de cette classe alors même qu'elles n'ont jamais été exposées à ces molécules (Neely et Holder 1999; Morley et al. 2005; Boerlin et White 2013).

Lorsque plusieurs gènes de résistance à différentes molécules ou familles d'antibiotiques s'accumulent dans une structure génétique comme le plasmide, le transposon ou l'intégron, on parle de co-résistance aux antibiotiques. Si ces résistances sont transférables, elles le sont ensemble généralement. Par exemple *E.coli* présente une co-résistance aux céphalosporines, pénicillines, au chloramphénicol, aux tétracyclines et aux fluoroquinolones. De la même manière que pour la sélection croisée, l'utilisation d'un

antibiotique auquel la bactérie résiste va permettre la co-sélection de toutes les résistances portées par le même plasmide.

Un facteur essentiel dans la dissémination et le développement de la résistance aux antibiotiques est la capacité de certains gènes de muter en des formes encore plus résistantes, comme par exemple les beta-lactamases.

Dans les années 1960, après l'introduction de l'ampicilline, les premières beta-lactamases ont été décrites (TEM1 beta-lactamase), ces enzymes là n'hydrolysaient pas les céphalosporines. Plus tard, dans les années 1980, suite à une forte pression d'utilisation, ces enzymes spécifiques ont évolué conférant ainsi une résistance aux céphalosporines. Les cliniciens ont contourné ce problème via l'utilisation d'inhibiteurs des beta-lactamases (l'acide clavulanique ou le sulbactame) malheureusement des résistances à ces inhibiteurs ont fait leur apparition peu de temps après. Enfin, l'apparition de bactéries produisant des carbapénèmases chez les animaux de compagnie est un phénomène récent qui est activement surveillé (Abraham et al. 2014), de part le risque de transmission entre animal et Homme des gènes de résistance, ce qui constituerait dans ce cas précis un problème majeur de santé publique.

Cet exemple met en lumière la capacité d'évolution des résistances bactériennes (Neely et Holder 1999).

(3) Infections nosocomiales et antibiorésistance dans les centres hospitaliers vétérinaires

La forte pression de sélection exercée par l'utilisation massive d'antibiotiques dans les hôpitaux humains a entraîné l'émergence de complications vis-à-vis des bactéries associées aux infections nosocomiales. Les cliniques et hôpitaux vétérinaires, et leur unité de soins intensifs, ne cessent de croître en taille. En parallèle, la médecine des animaux de compagnie est de plus en plus sophistiquée et intensive. En conséquence, les situations d'antibiorésistance se sont développées de la même manière que dans les hôpitaux humains. Cependant, peu de publications sont sorties sur les infections nosocomiales associées à des agents pathogènes multirésistants chez les animaux. Ces dernières rejoignent ce qui a été mis en évidence en médecine humaine, à savoir que l'utilisation massive d'antibiotiques dans les unités de soins intensifs est associée à l'augmentation du phénomène d'antibiorésistance (Ogeer-Gyles, Mathews, Sears, et al. 2006), que les BMR sont répandues dans les cliniques vétérinaires et dans les milieux hospitaliers (Murphy et al., 2010) et que les dispositifs invasifs (comme les sondes à demeure) et les procédures chirurgicales sont des sources majeures d'infections nosocomiales (Ogeer-Gyles et al. 2006; Bubenik et al. 2007; Marsh-Ng et al 2007; Jones et al. 2009).

d) *Focus sur les résistances les plus importantes en médecine vétérinaire*

Un cas largement étudié par la communauté scientifique concerne les bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) chez les entérobactéries. Ces dernières représentent une grande famille d'enzymes retrouvées chez un nombre conséquent d'espèces

bactériennes d'importance clinique notoire : *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*, *Salmonella spp*, *Klebsiella spp* (Sanchez et al. 2002; M. Haenni et al. 2012; Poirel et al. 2013). L'espèce la plus étudiée est *Escherichia coli* car elle provoque des maladies nosocomiales et communautaires.

Les bêta-lactamases sont des enzymes codées par un gène de résistance qui permet à la bactérie de détourner la plupart des bêtalactamines en thérapeutique (sauf pour les carbapénèmes qui sont réservés aux traitements de dernier recours en médecine humaine). Ces gènes peuvent rapidement diffuser à l'intérieur d'une population mais ils peuvent également se transmettre entre bactéries animales et humaines. L'émergence des infections nosocomiales dans les cliniques vétérinaires représente l'une des sources principales de développement et de transmission à l'Homme de ces (Wieler et al. 2011).

Cette transmission est très inquiétante car, de récentes études ont mis en évidence l'apparition de carbapénémases chez les animaux de compagnie, et sous entendent même que cette émergence est sous-estimée (les laboratoires vétérinaires ne testent pas la sensibilité des agents pathogènes aux carbapénèmes) (Abraham et al. 2014; Stolle et al. 2013; Shaheen et al. 2013).

Un autre cas particulièrement important en médecine vétérinaire concerne les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM). Le rôle des animaux dans la transmission des SARM a été grandement étudié pour les animaux de rente mais l'intérêt porté sur les SARM et les animaux de compagnie est d'actualité de par l'émergence des infections nosocomiales, similaires aux milieux hospitaliers humains, dans les cliniques et centres vétérinaires (Wieler et al. 2011; Haenni et al. 2017).

Les staphylocoques sont des bactéries commensales de la peau mais elles peuvent également devenir des pathogènes opportunistes et être à l'origine d'infections urinaires chez le chat (Litster et al. 2007). Ces derniers ont été décrits comme porteurs de staphylocoques coagulase-positif et coagulase-négatif et des résistances associées (Morris et al. 2006; Duquette et al. 2004; Qekwana et al. 2017). De plus, une étude récente a mis en évidence le lien étroit de transmission de ces bactéries entre les chats et leurs propriétaires (Bierowiec, et al. 2016).

L'utilisation de bêtalactamines est le traitement de première intention face à ces germes. La méticilline fait partie de la famille des bêta-lactamines. A force d'utilisation, la résistance à cet antibiotique a évolué par vagues au cours du temps. Cette résistance est conférée par l'acquisition d'une cassette chromosomique codant une protéine membranaire dont l'affinité avec les bêtalactamines est faible. Ainsi, les staphylocoques peuvent acquérir une résistance à toutes les molécules de la famille des bêta-lactamines (French 2010). Ces résistances ont récemment été rapportées chez le chat (Bierowiec et al. 2016; Wieler et al. 2011).

Récemment l'émergence des *Staphylococcus pseudintermedius* résistants à la méthicilline (SRPM) représente un nouveau défi dans le mode vétérinaire (van Duijkeren et al. 2011). Ces organismes semblent être résistants à une plus grande variété d'antibiotiques et de classes d'antibiotiques, rendant le traitement de ces infections encore plus compliqué que celui des SARM (Steen 2011; Himsworth et al. 2013)

e) *Contrôle de l'antibiorésistance*

L'apparition et l'utilisation de nouveaux antibiotiques semblent être restreintes à la médecine humaine et des considérations économiques limitent le développement de nouveaux antibiotiques pour les animaux. Ainsi le panel d'antibiotiques disponibles en médecine vétérinaire restera le même qu'aujourd'hui. Il est donc nécessaire de faire des efforts afin de préserver au maximum l'efficacité de ces antibiotiques. Dans ce but, plusieurs associations professionnelles, agences gouvernementales ou comités internationaux développent, ou ont mis à disposition, des guides de bonne pratique sur l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire (Boerlin et White 2013).

**DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE DE CAS DE
BACTERIURIES FELINES PRESENTES A L'ENVT ENTRE
JANVIER 2004 ET DECEMBRE 2016**

A. OBJECTIFS

Une étude rétrospective, de Janvier 2004 à Décembre 2016, des cas d'infection du tractus urinaire chez le chat, admis en consultation à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse a été réalisée.

Les objectifs de cette étude sont multiples :

- 1)** Décrire les chats souffrant de bactériurie significative et d'étudier les facteurs de risques de présenter une bactériurie significative et d'étudier les facteurs de risques de présenter une bactériurie significative.
- 2)** Analyser les facteurs de risque pour une bactériurie d'être secondaire à un germe multirésistant ou de présenter une antibiorésistance spécifique et de décrire l'épidémiologie et l'évolution annuelle de ces diverses résistances.

B. MATERIELS ET METHODES

1. Collecte de données

Le logiciel informatique Clovis® utilisé à l'ENVT est une base de données informatisée dans laquelle sont entrées toutes les consultations, les examens complémentaires, les analyses ou les soins effectués lors d'hospitalisation. Chacun des actes réalisés ou des observations faites doivent être intégrés au dossier du patient correspondant : les comptes-rendus sont rédigés par les étudiants de 3/4/5ème année ayant participé à la consultation et à la prise en charge de l'animal, relus par l'interne ou l'assistant en charge du cas puis validés par les cliniciens.

Une recherche a été effectuée afin de récupérer les résultats de bactériologie urinaire des chats présentés à l'ENVT entre le 1er janvier 2004 et le 31 décembre 2016. Les bactériologies « positives » et les bactériologies « négatives » ont été réparties et classées en deux groupes distincts.

Les données complémentaires, utilisées pour l'étude ont été récupérées via le logiciel Clovis® de l'ENVT. A l'aide des informations de type « nom du propriétaire » « nom de l'animal », disponibles sur les antibiogrammes récupérés, une recherche de toutes les consultations et informations liées d'un animal a été possible.

L'ensemble des données récupérées grâce aux antibiogrammes et au logiciel Clovis® ont permis d'affiner la sélection des individus de l'étude pour obtenir une population d'étude constituée de 303 chats (350 cultures urinaires et 391 germes identifiés) et une population témoin constituée de 596 chats (voir figure 11).

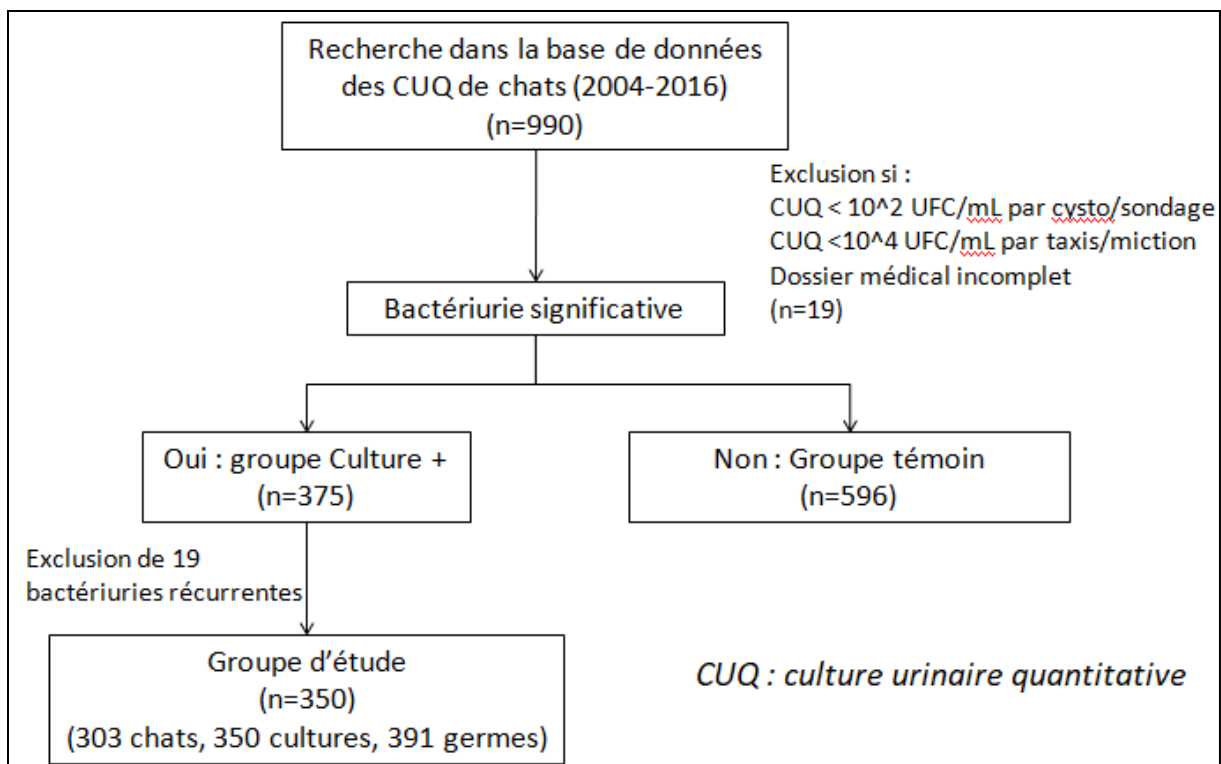


Figure 11 : Diagramme méthodique de la création des populations d'étude et témoin.

2. Populations d'étude

a) *Description des populations*

La population cible est la population pour laquelle la généralisation des résultats obtenus dans cette étude est souhaitée. Elle correspond dans la présente étude aux chats souffrant d'ITU et susceptibles d'être présentés en consultation à l'ENVT entre janvier 2004 et décembre 2016.

La population source permet la réalisation pratique de l'étude. Elle regroupe ici les individus souffrant d'ITU pour lesquels les données étaient disponibles en vue de leur analyse suite à leur présentation en consultation à l'ENVT entre janvier 2004 et décembre 2016.

La population témoin présente les mêmes caractéristiques que la population source à l'exception de la maladie étudiée. Elle fait office de référence à laquelle comparer les données de la population source. La population témoin utilisée dans cette étude sera décrite dans la suite de ce travail.

b) *Population source*

(1) Critères d'inclusion

Toutes les analyses de bactériologie urinaires félines positives dont les résultats des antibiogrammes étaient disponibles ont été initialement incluses. Les données récupérées sur le logiciel Clovis® associées à celles présentes sur les antibiogrammes ont ensuite été exportées sous forme de tableur Excel. Les résultats ont ensuite été triés afin d'éviter toute redondance.

(2) Critères d'exclusion

Les chats avec une bactériurie strictement inférieure à 10^{2^2} UFC/mL lors de prélèvement par cystocentèse ou par sondage urinaire, et inférieure à 10^{4^4} UFC/mL lors de prélèvement par taxis ou miction spontanée ont été exclus.

Les animaux dont le dossier médical était incomplet ont également été exclus.

Les cas de bactériurie récurrente correspondent à une bactériurie impliquant le même germe retrouvé plus de 3 fois par an sur le même patient et/ou bien dans un espace/temps inférieur à 6mois. Seules les données initiales des individus concernés par ces bactériuries récurrentes ont été gardées.

c) *Variables étudiées et mise en forme*

Les données ont été regroupées dans un tableur Excel : chaque ligne correspond à germe identifié, lié à un animal signalé par son numéro de dossier Clovis® et son numéro de dossier bactériologie. Un même animal peut être sur plusieurs lignes s'il a été présenté plus

d'une fois en consultation à l'ENVT avec un diagnostic d'infection urinaire à chaque fois ou bien si un animal présente une infection urinaire polybactérienne (c'est à dire avec au moins 2 souches différentes d'agents bactériens identifiées dans la culture urinaire). Chaque colonne correspond à une donnée d'intérêt.

Les données qualitatives ont été transformées en variable semi-quantitative par l'utilisation de code, lorsque cela était possible ; à l'exception des données relatives à l'antibiogramme, la présence de la variable est notée 1 et son absence 0. Pour les données relatives à l'antibiogramme, les variables « sensible », « intermédiaire » et « résistant », relatives au statut de sensibilité d'un agent bactérien à un antibiotique donné, ont été reportés respectivement par les chiffres 1,2 ou 3. Les données quantitatives ont été reportées à l'identique.

(1) Données épidémiologiques

Le sexe, le statut de stérilisation, la date de naissance et la date du prélèvement ont été enregistrés pour chaque animal. Les codes suivants ont été attribués :

-Sexe : M = mâle, MC = Mâle castré ; F = femelle, FS = femelle stérilisée.

L'âge au prélèvement a été calculé à partir de la date de prélèvement et de la date de naissance de chaque animal.

(2) Caractérisation de l'animal

La colonne « nombre de culture » permet de quantifier le nombre de cultures urinaires bactériologiques au sein de la population d'étude.

Hormis les cultures polybactériennes, à chaque case est attribué un « 1 ». Pour les cultures polybactériennes, un « 1 » est inscrit dans la case correspondant au premier agent bactérien identifié sur l'antibiogramme puis un 0 est inscrit dans la/les case(s) de la/des agents supplémentaires.

La colonne « nombre de polybactérien » est faite pour quantifier le nombre de cultures polybactériennes au sein de la population d'étude.

Une culture polybactérienne est représentée par un 1 sur la première des lignes qui la constitue, et par un 0 sur les autres lignes correspondant à cette culture.

La colonne « nombre d'animaux » permet de quantifier les individus de cette étude. Un 1 est attribué lors de la première apparition d'un animal et un 0 est attribué lorsqu'un animal réapparaît ou bien pour lignes supplémentaires des animaux dont la culture est polybactérienne.

La colonne « doublons » caractérise le nombre de fois qu'un animal a été présenté dans l'étude. Un 1 est attribué à chaque animal lors de sa première présentation puis si un animal réapparaît, il lui sera attribué un 2 dans la case correspondante, et ainsi de suite. Un

zéro est attribué aux lignes supplémentaires des animaux dont la culture est polybactérienne.

(3) Caractérisation de l'agent pathogène

La concentration des souches bactériennes est représentée par sa valeur quantitative en colonies formées par unités (UFC) par millilitre (mL).

Le statut BMR « Bactérie multirésistante » a été défini suivant le consensus établi par (Magiorakos et al. 2012). La méthode détaillée est présentée dans la partie Annexes (voir annexe 2). Ce statut a été retranscrit semi-quantitativement par 1 lors de présence de BMR ou 0 dans le cas contraire, dans le tableur Excel.

Le statut BLSE « Bétalactamase à spectre étendu » d'une souche bactérienne (défini en partie bibliographique B.2.d.) a été retranscrit par un 1 ou un 0 dans le tableur Excel. Les données relatives à la présence ou non d'une bactérie à BLSE étaient indiquées sur les antibiogrammes.

Le statut CaseHp « Céphalosporinase hyper produite » d'une souche bactérienne correspond à la présence de l'enzyme cephalosporinase dont le gène est naturellement présent dans le chromosome de certaines espèces bactériennes. La production accrue de cette enzyme, capable d'hydrolyser certaines céphalosporines, se traduit par une élévation considérable du niveau de résistances aux céphalosporines.

Il a été retranscrit par un 1 ou un 0 dans le tableur Excel. Les données relatives à la présence d'une bactérie à CaseHp étaient indiquées sur les antibiogrammes.

Le statut Pen S « phénotype sauvage » d'une souche bactérienne est défini pour les souches bactériennes n'exprimant que des résistances naturelles. Il a été retranscrit par un 1 ou un 0 dans le tableur Excel. Les données relatives à la présence d'une souche bactérienne au « phénotype sauvage » étaient indiquées sur les antibiogrammes.

Un germe est caractérisé par son identité, sa concentration en UFC/mL, son statut « BMR », « BLSE », « CaseHP » et/ou « Phen S »(a définir avant) ainsi que par son statut de sensibilité vis-à-vis des antibiotiques de l'étude.

(4) Caractérisation de l'antibiotique

Pour chaque antibiogramme récupéré, les données inhérentes au statut de sensibilité des antibiotiques sélectionnés dans cette étude ont été retranscrites dans le tableur Excel.

La liste des antibiotiques l'étude comprend les antibiotiques les plus utilisés en médecine vétérinaire et qui le sont toujours actuellement. Ils sont les suivants :

- Pénicilline, Ampicilline, Amoxicilline/acide clavulanique, Céfalexine, Ceftiofur, Cefquinome, Céfovécine, Gentamicine, Doxycycline, Triméthoprimes Sulfamidés, Enrofloxacin, Marbofloxacin.

Le statut de sensibilité d'un germe vis-à-vis d'un antibiotique a été codé de la manière suivante : 1 = sensible, 2 = intermédiaire, 3 = résistant.

(5) Le facteur d'impact

Le facteur d'impact représente la probabilité qu'un agent pathogène, ici du tractus urinaire, soit sensible à un antibiotique précis, basé sur une culture in vitro et un antibiogramme. Pour chaque antibiotique et sur une période donnée, il a été calculé en utilisant la formule suivante (Blondeau et Tillotson 1999).

Le facteur d'impact total d'un antibiotique F_s est défini comme la somme des facteurs d'impact de chaque agent pathogène(i) impliqué dans les infections bactériennes du tractus urinaire sur une période donnée :

$$F_s = \sum_{i=1}^n P_{\text{pathogen}(i)} \times S_{\text{antimicrobial}} \times 100$$

Où :

F_s : Facteur d'impact total

$P_{\text{pathogen}(i)}$: prévalence d'une espèce bactérienne sur une période donnée

$S_{\text{antimicrobial}}$: proportion des isolats de cette espèce sensible à l'antibiotique étudié

Seules les espèces bactériennes ayant une prévalence supérieure ou égale à 2% ont été incluses et seuls les antibiotiques testés pour au moins 100 germes cultivés ont été inclus dans l'analyse du groupe total.

(6) Anamnèse et antécédents médicaux

A l'aide du logiciel Clovis®, une recherche de l'historique médical de chaque animal a été effectuée afin d'établir une liste de paramètres cliniques pour caractériser les chats de l'étude. Ces derniers sont :

- la présence ou non de signes d'affection du bas appareil urinaire (ABAU) au moment ou dans les 5 jours précédents le prélèvement,
- une exposition dans les 6 mois au préalable à au moins un antibiotique,
- une hospitalisation (supérieure à 48h) dans les 6 mois précédents le prélèvement,
- la réalisation d'un sondage urinaire dans les 6 mois précédents le prélèvement,
- la présence ou non d'une affection connue pour prédisposer au développement d'ITU.

Les signes d'ABAU recherchés ont été les suivants : anurie, dysurie, hématurie, pollakiurie et périurie. La présence de l'un ou plusieurs d'entre eux est traduite par un 1 dans la colonne « ABAU » et leur absence par un 0.

L'exposition préalable aux antibiotiques (représentée par 1 ou 0) est répartie sur 4 colonnes :

- Est-ce que l'animal a été exposé à des antibiotiques entre 1 mois et le jour du prélèvement urinaire (ATB 0-1) ?
- Est-ce que l'animal a été exposé à des antibiotiques entre 3 mois et 1 mois avant le jour du prélèvement urinaire (ATB 1-3) ?
- Est-ce que l'animal a été exposé à des antibiotiques entre 6 mois et 3 mois avant le jour du prélèvement urinaire (ATB 3-6) ?

Une 4^{ème} colonne a été créée à des fins statistiques, elle correspond à l'exposition à des antibiotiques lors des 6 mois précédant le prélèvement urinaire (« ATB final »).

Les noms des antibiotiques identifiés (les données manquantes ont été signalées par un point) ont été reportés dans les colonnes associées à la période mais non utilisés dans l'étude.

Pour le paramètre « hospitalisation » (représenté par 1 ou 0), les mêmes intervalles de temps ont été utilisés, à savoir s'il ya eu au moins une hospitalisation entre - 6 et 3 mois ; 3 et 1 mois ; 1 mois avant - le jour du prélèvement.

Une 4^{ème} colonne a été créée à des fins statistiques, elle correspond à si un animal a été hospitalisé au cours des 6 mois précédant le prélèvement urinaire (« hospit final »).

Pour le paramètre « sondage urinaire », les mêmes intervalles de temps ont été utilisés, à savoir s'il ya eu au moins un sondage urinaire entre - 6 et 3 mois ; 3 et 1 mois ; 1 mois avant - le jour du prélèvement.

Une 4^{ème} colonne a été créée à des fins statistiques, elle correspond à si un animal a été sondé lors des 6 mois précédant le prélèvement urinaire (« sondage final »).

La présence ou non d'une affection prédisposante a demandé une recherche rigoureuse dans l'historique de chaque animal.

Toutes les informations pertinentes ont été reportées dans la colonne « commentaires » et transformées par un code dans la colonne « maladie prédisposante ». Lorsqu'une affection prédisposante est identifiée, cela se traduit par 1 tandis que les données inexistantes ou non pertinentes sont retranscrites par un 0.

d) *Population témoin*

Afin de pouvoir mettre en évidence des facteurs de risques de développer une ITU, une population témoin a été constituée, dont les caractéristiques médicales sont le plus proche possible de celles des animaux de la population source.

Cette population témoin est donc constituée des chats, présentés en consultation à l'ENVT entre janvier 2004 et décembre 2016, suspectés d'être atteints d'une ITU et dont la bactériologie urinaire est revenue négative.

(1) Animaux

Les chats dont le dossier médical était trop incomplet et ceux ayant un jour, passé ou futur, présenté une ITU ont été exclus. Une attention particulière a été donnée pour éviter toute redondance avec les chats de la population d'étude et au sein même de la population témoin.

(2) Variables étudiées et mise en forme

Les données récupérées via le logiciel Clovis® ont été regroupées dans un tableur Excel : chaque ligne correspond à un animal signalé par son numéro de dossier Clovis®. Chaque colonne correspond à une donnée d'intérêt. Les données qualitatives ont été transformées en variable semi-quantitative par l'utilisation de code. La présence d'une variable qualitative a été notée 1 et son absence notée 0. Les données quantitatives ont été reportées à l'identique.

(3) Données épidémiologiques

Le sexe/le statut reproducteur, l'âge au prélèvement ont été enregistrés pour chaque animal. Les codes suivants ont été attribués :

-Sexe : M = mâle ; MC = mâle castré ; F = femelle ; FS = femelle stérilisée.

L'âge au prélèvement a été calculé à partir de la date de prélèvement et de la date de naissance de chaque animal.

(4) Données cliniques

La présence ou non de signes d'affection du bas appareil urinaire a été recherchée. Ces signes sont les suivants : dysurie, anurie, hématurie, pollakiurie, strangurie, périurie. Lorsque les chats ont été sondés dans les 5 jours précédant l'admission, la présence de ces signes cliniques n'a pas été prise en compte.

La présence ou non d'une affection prédisposante aux ITU a été recherchée.

Enfin l'exposition à des antibiotiques dans les 6 mois précédents le prélèvement urinaire, une hospitalisation (supérieure à 48heures) le mois précédant le prélèvement et un sondage le mois précédant le prélèvement ont été recherchés.

Les codes suivants ont été utilisés :

- Signes ABAU : présence = 1, absence = 0
- Affection prédisposante : présence = 1, absence = 0
- Exposition aux antibiotiques sur les périodes [0-1][1-3][3-6][0-6] mois : oui = 1, non = 0.
- Hospitalisation sur la période [0-1] mois : oui = 1, non = 0
- Sondage urinaire sur la période [0-1] mois : oui = 1, non = 0

3. Etude statistique

Plusieurs logiciels et outils statistiques ont été utilisés afin d'interpréter les données de l'étude.

La description des populations et les calculs des facteurs d'impact ont été effectués à l'aide du logiciel Excel 2007[®] et du logiciel Systat version 13. Pour les facteurs d'impact, la formule citée précédemment a été utilisée (Blondeau et Tillotson 1999).

Les évolutions annuelles des BMR, BLSE et autres résistances aux antibiotiques ont été effectuées par régression logistique et à l'aide du logiciel Excel 2007[®].

Les facteurs de risque de développer une bactériurie ainsi que les facteurs de risque de développer une BMR, une bactérie à BLSE ou bien une résistance à un antibiotique donné, ont été analysés grâce au logiciel de statistique R[®], avec la méthode R-CART. Tous les calculs de P-value et de risque relatif ont été effectués avec la méthode du Khi2.

La méthode R-CART pour « Classification And Regression Tree » permet de traiter semblablement « le cas de la régression, de la classification bi-classe ou multi-classe ou encore de mélanger des variables explicatives quantitatives et qualitatives » (Genuer et Poggi, 2017). Plus simplement cette méthode correspond à une analyse de régression multinomiale qui prend en compte les interactions entre les différentes variables et qui va les pondérer selon leur importance face à une question donnée. Les résultats sont ensuite représentés sous forme d'arbre descriptif, facilitant leur interprétation. Ces arbres descriptifs sont construits sur des relations de significativité, c'est-à-dire que chaque branche créée depuis une racine implique une différence significative avec la branche opposée.

C. RESULTATS

1. Populations

a) *Population source*

La population source comprend 303 chats. Certains animaux ont été présentés à plusieurs reprises à l'ENVT. Le détail du nombre de chats présentés 1, 2, 3 ou 4 fois est présenté dans la figure 12.

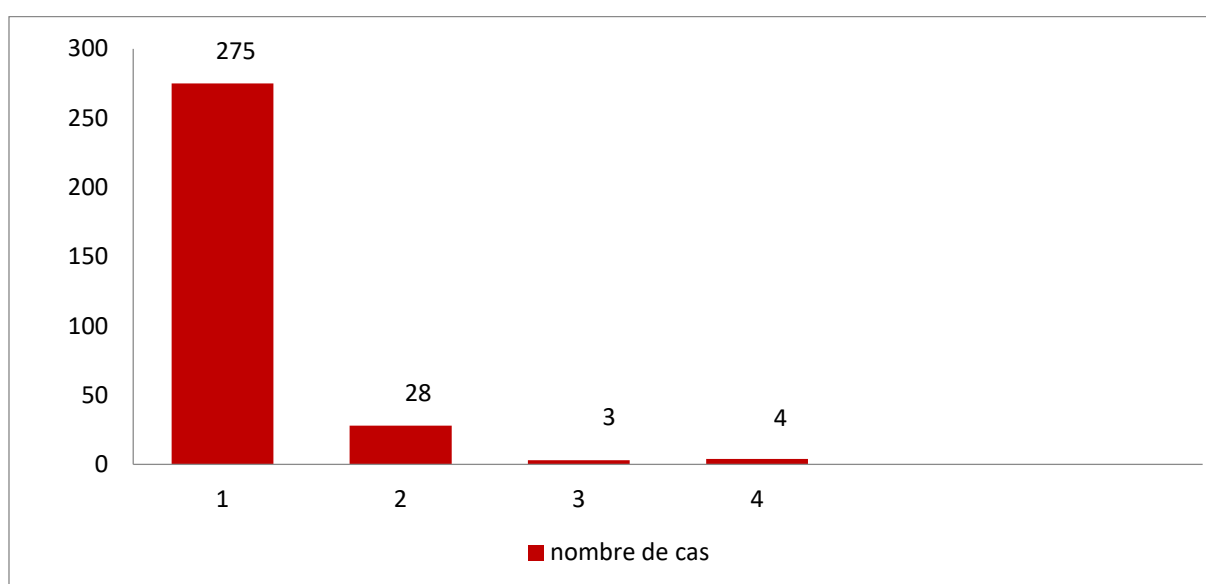


Figure 12 : Répartition des animaux « doublons » selon leur fréquence de présentation à l'ENVT entre janvier 2004 et décembre 2016

Après exclusion de 19 cas de bactériurie récurrente Le nombre total de cultures urinaires positives s'élève à 350. Parmi ces 350 cultures positives, 37 sont polybactériennes.

Au total 391 isolats bactériens ont été identifiés.

b) *Population témoin*

La population témoin est constituée de 596 chats.

2. Epidémiologie des populations

a) *Incidence annuelle des bactériuries*

La répartition des cultures positives félines diagnostiquées à l'ENVT entre janvier 2004 et décembre 2016 est présentée dans la figure 13.

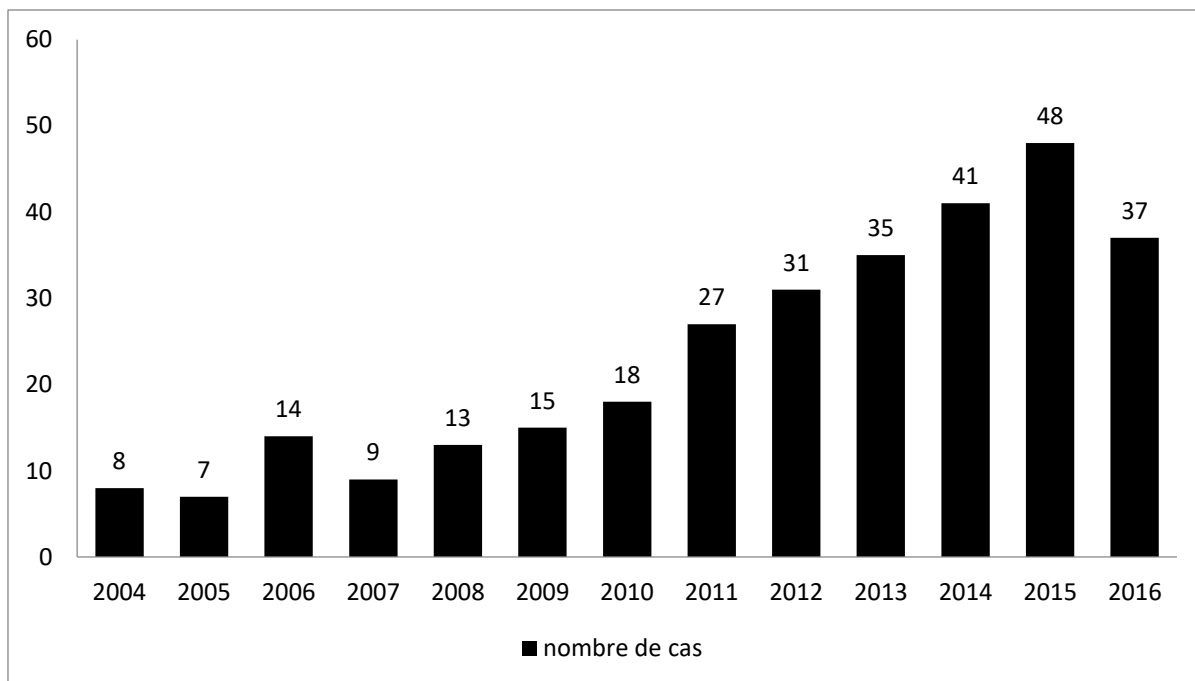


Figure 13 : Incidence annuelle des bactériuries félines diagnostiquées à l'ENVT entre janvier 2004 et décembre 2016.

b) Prévalence annuelle des bactériuries félines

La répartition de l'ensemble des chats présentés en consultation à l'ENVT entre janvier 2004 et décembre 2016 est présentée sur la figure 14.

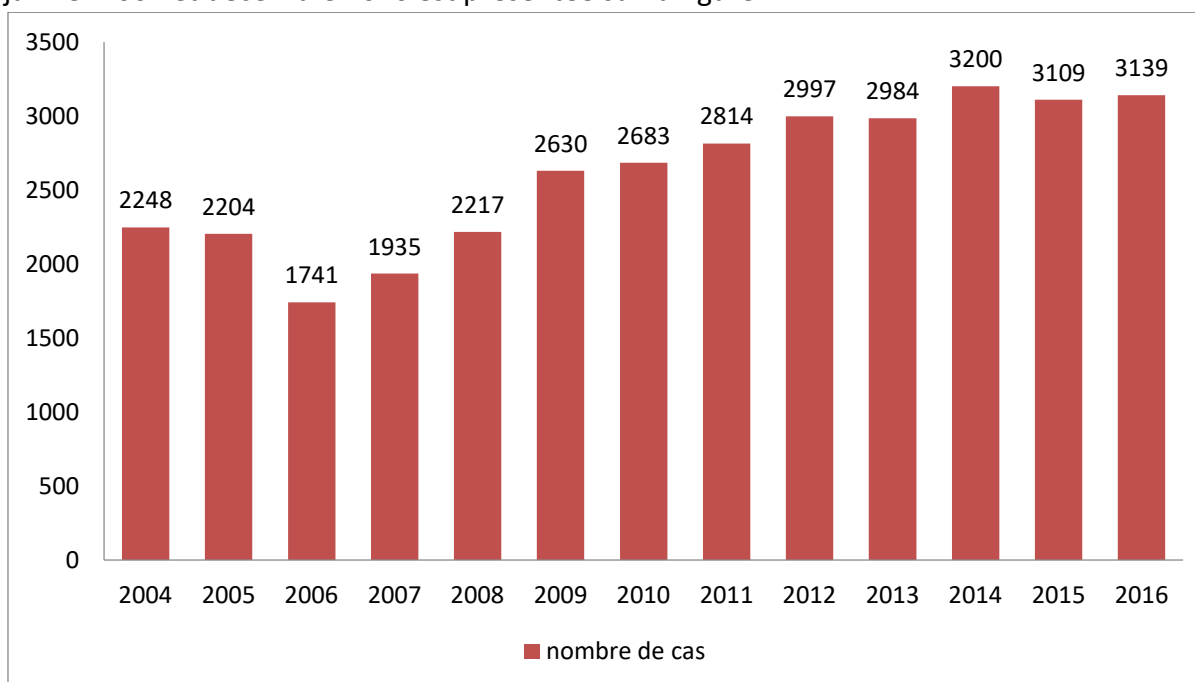


Figure 14 : Incidence annuelle des consultations félines à l'ENVT entre janvier 2004 et décembre 2016

La répartition des prévalences annuelles des bactériuries félines diagnostiquées à l'ENVT entre janvier 2004 et décembre 2016 est présentée sur la figure 15.

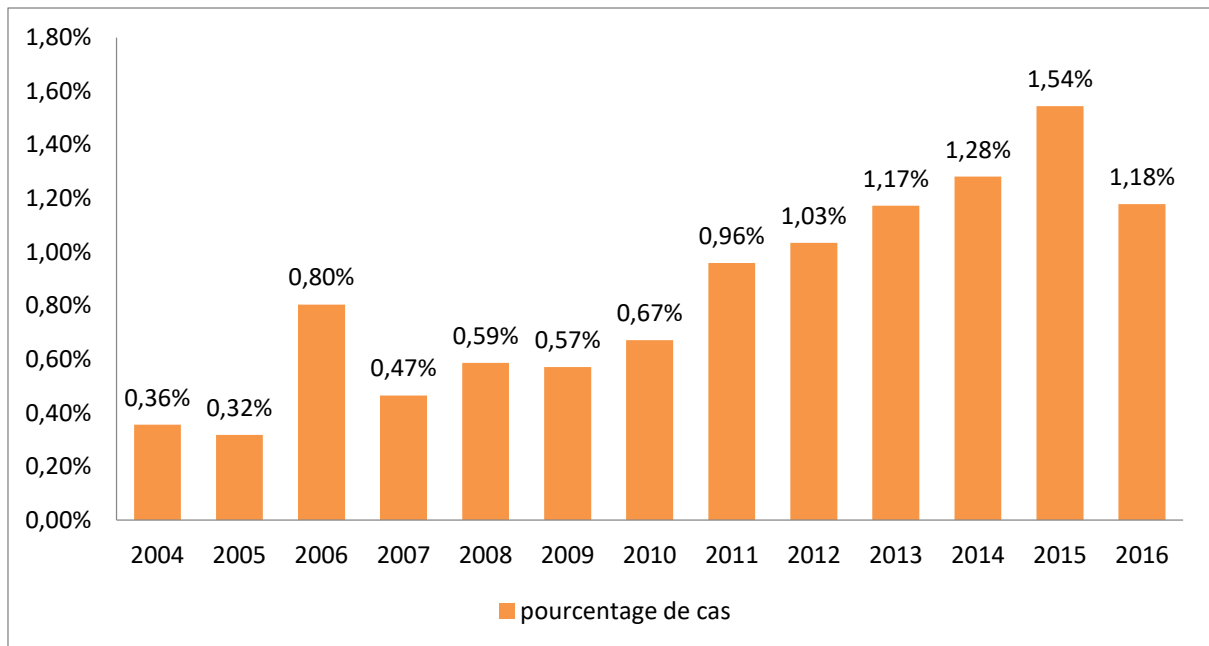


Figure 15 : Prévalence annuelle des bactériuries félines à l'ENVT entre janvier 2004 et décembre 2016

c) *Age des animaux inclus*

Les résultats obtenus sur les deux populations source et témoin sont représentés dans la figure 16.

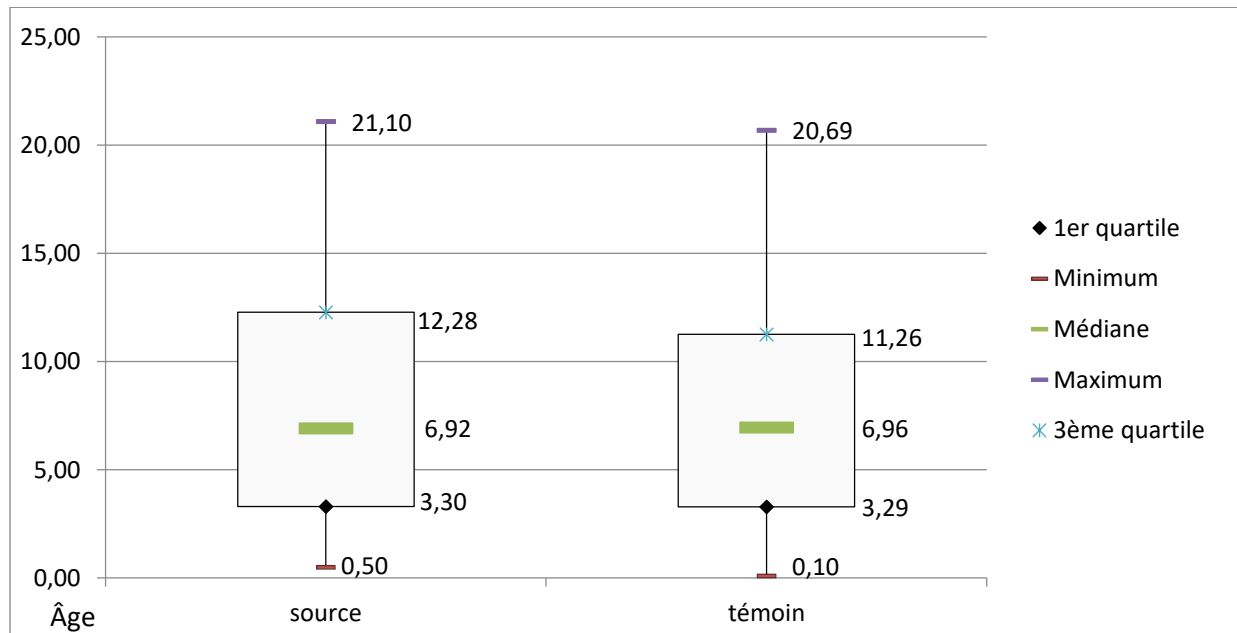


Figure 16 : Distribution de l'âge en années des populations source et témoin sous forme de boîtes à moustaches.

d) *Sexes des animaux inclus*

La répartition des sexes au sein de la population source d'une part, et de la population témoin d'autre part, est présentée dans la figure 17.

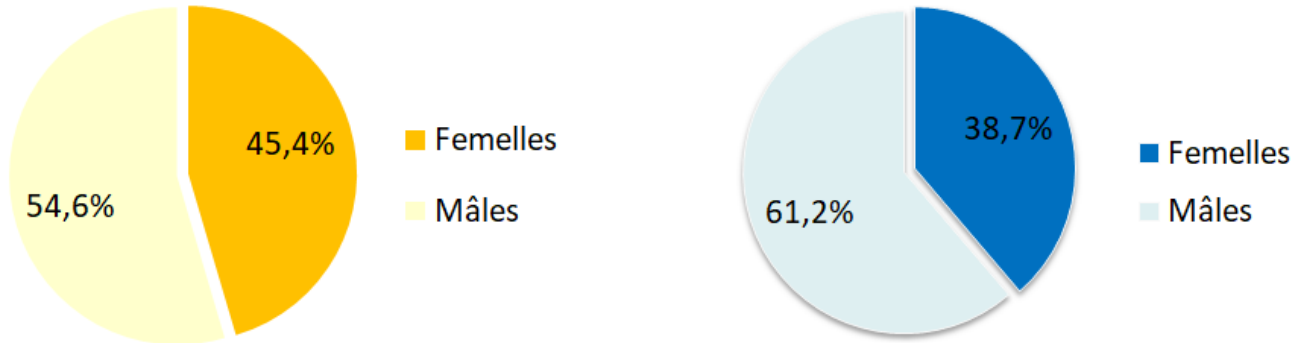


Figure 17 : Répartition des sexes au sein de la population source (en jaune, à gauche) et de la population témoin (en bleu, à droite).

e) *Statuts reproducteurs des animaux inclus*

Les figures 18 et 19 présentent la répartition des statuts sexuels des animaux inclus. Au sein de la population source, 72,3% des individus sont stérilisés.

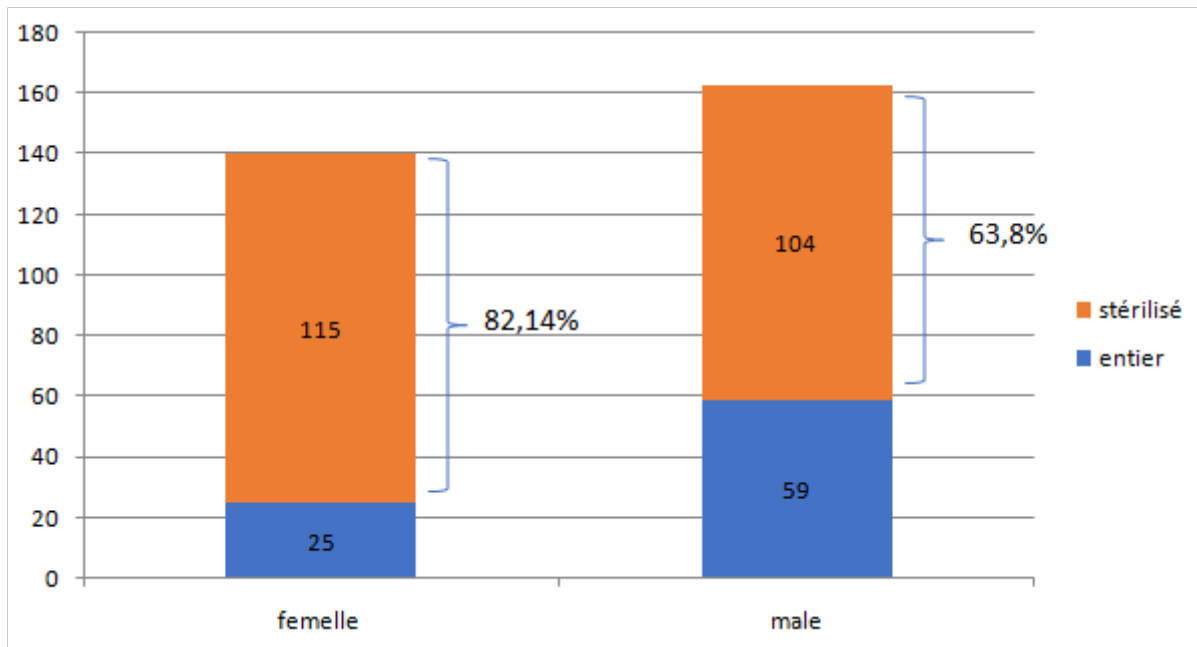


Figure 18 : Répartition des statuts de stérilisation au sein de la population source.

Au sein de la population témoin, 73,3% des individus sont stérilisés.

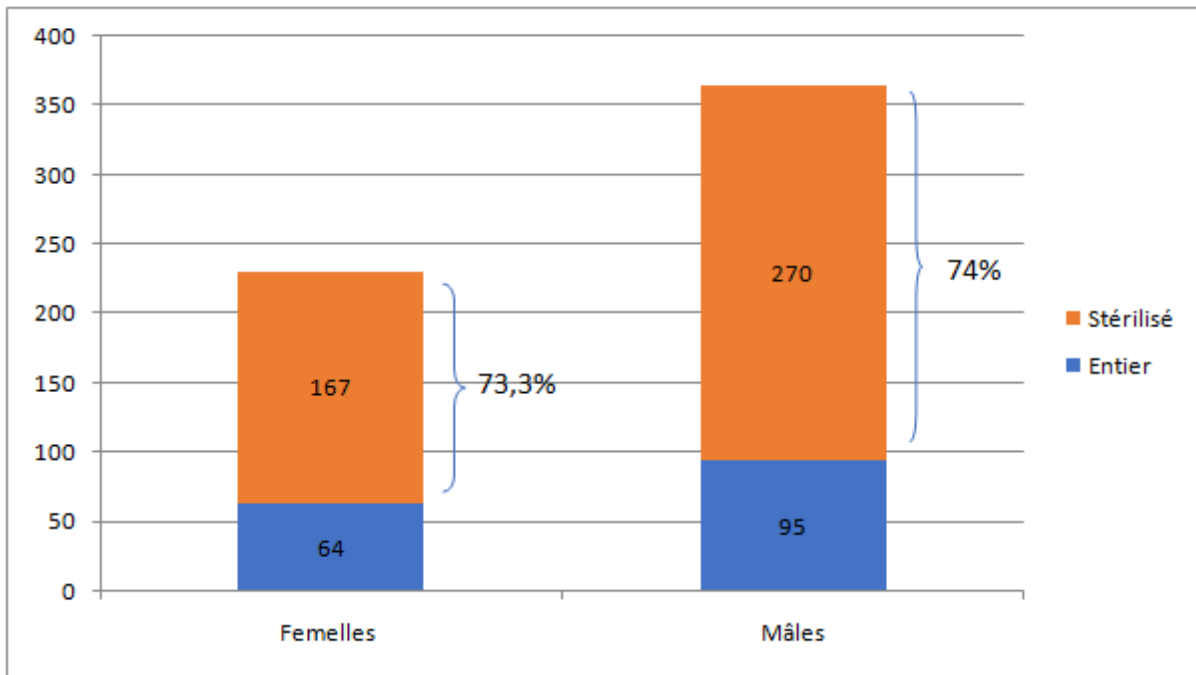


Figure 19 : Répartition du statut de reproduction au sein de la population témoin.

f) *Données anamnestiques et cliniques*

Pour la description de ces résultats, la population utilisée correspond aux 350 cultures effectuées et aux données correspondantes.

(1) Symptômes d'affection du bas appareil urinaire

Les animaux de l'étude ont été considérés comme symptomatiques à partir du moment où ils ont présentés un ou plusieurs signes d'ABAU tels que dysurie, hématurie, pollakiurie, strangurie ou périurie dans les 5 jours précédents la consultation. La répartition des animaux symptomatiques, ou non, au sein des deux populations de l'étude est présentée dans la figure 20.

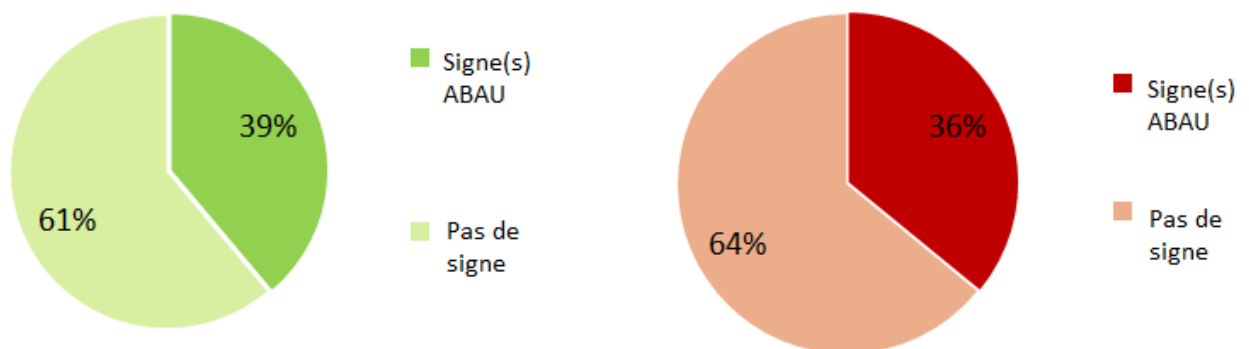


Figure 20 : Répartition des animaux symptomatiques et non symptomatiques au sein de la population source (en vert, à gauche) et de la population témoin (en rouge, à droite).

(2) Exposition préalable à un ou des antibiotiques

- Population source

La répartition de l'exposition préalable à un ou plusieurs antibiotique(s) au cours des 6 mois précédents le prélèvement urinaire est présentée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Répartition de l'exposition antérieure aux antibiotiques parmi les chats de la population source.

	Antibiotique au cours du mois précédent	Antibiotique entre 1 et 3 mois auparavant	Antibiotique entre 3 et 6 mois auparavant	Exposition globale au cours des 6 mois précédents
Oui	82	18	10	110
Non	267	331	339	239
Donnée manquante	1	1	1	1
% d'individus ayant reçu des ATB	23,43%	5,14%	2.86%	31,43%

La figure 21 ci-après présente l'évolution annuelle du pourcentage de chats de la population source ayant été exposés à minima une fois à des antibiotiques au cours des 6 mois précédant le prélèvement urinaire, entre 2004 et 2016.

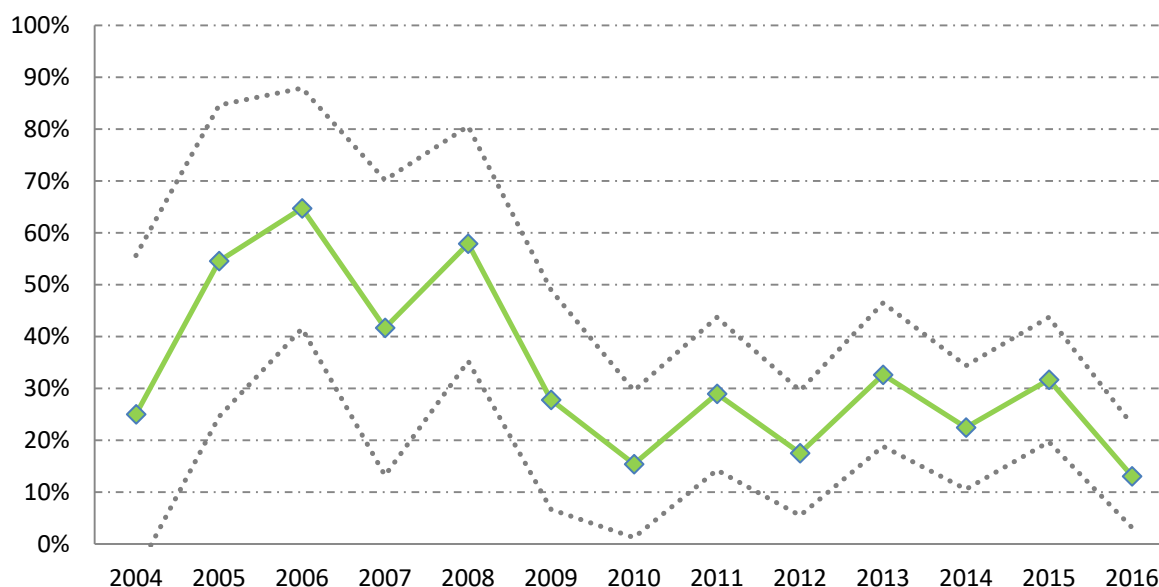


Figure 21 : Evolution annuelle du pourcentage de chats, issus de la population source, ayant été exposés à des antibiotiques au cours des 6 mois précédant le prélèvement urinaire, entre 2004 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

On observe une baisse significative ($p=0.0044$) de l'exposition des chats à des antibiotiques au préalable dans les 6 mois, entre 2006 et 2016.

- Population témoin

La répartition de l'exposition préalable à un ou plusieurs antibiotique(s) au cours des 6 mois précédents le prélèvement urinaire est présentée dans le tableau 7.

Tableau 7 : Répartition de l'exposition antérieure aux antibiotiques parmi les chats de la population témoin.

	Antibiotique au cours du mois précédent	Antibiotique entre 1 et 3 mois auparavant	Antibiotique entre 3 et 6 mois auparavant	Exposition globale au cours des 6 mois précédents
Oui	80	24	4	100
Non	516	572	592	496
% d'individus ayant reçu des ATB	13.42%	4.03%	0.67%	16,78%

La figure 22 ci-après présente l'évolution annuelle du pourcentage de chats de la population témoin ayant été exposés à minima une fois à des antibiotiques dans les 6 mois précédant le prélèvement urinaire, entre 2004 et 2016.

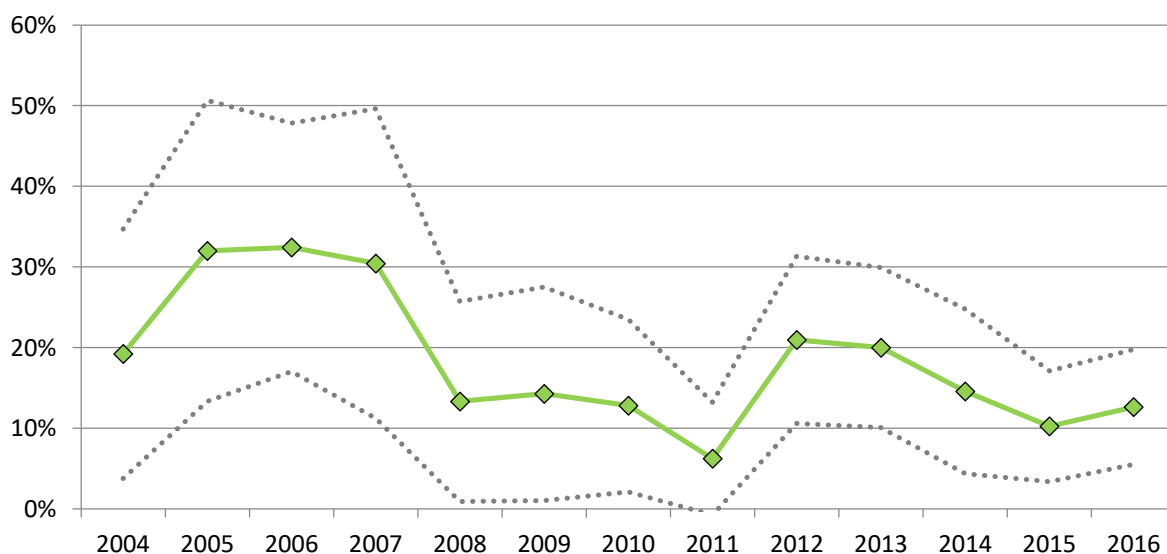


Figure 22 : Evolution annuelle du pourcentage de chats, de la population témoin, ayant été exposés à des antibiotiques au cours des 6 mois précédant le prélèvement urinaire, entre 2004 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

L'évolution annuelle de l'exposition aux antibiotiques des chats de la population témoin n'est pas interprétable compte tenu du chevauchement des intervalles de confiance.

(3) Hospitalisation

- Population source

La répartition des chats ayant été hospitalisés dans les mois précédents le prélèvement urinaire est présentée dans le tableau 8.

Tableau 8 : Répartition des chats ayant été hospitalisés au cours des mois précédents le prélèvement urinaire, au sein de la population source.

	Hospitalisation au cours du mois précédent	Hospitalisation entre 1 et 3 mois auparavant	Hospitalisation entre 3 et 6 mois auparavant	Hospitalisation globale au cours des 6 mois précédents
Oui	76	14	3	86
Non	273	335	346	263
Donnée manquante	1	1	1	1
% d'individus ayant été hospitalisés	21,71%	4,00%	0,86%	24,57%

La figure 23, ci-après, présente l'évolution annuelle des chats ayant été hospitalisés (au moins 48 heures) dans les 6 mois précédant le prélèvement urinaire, entre 2004 et 2016.

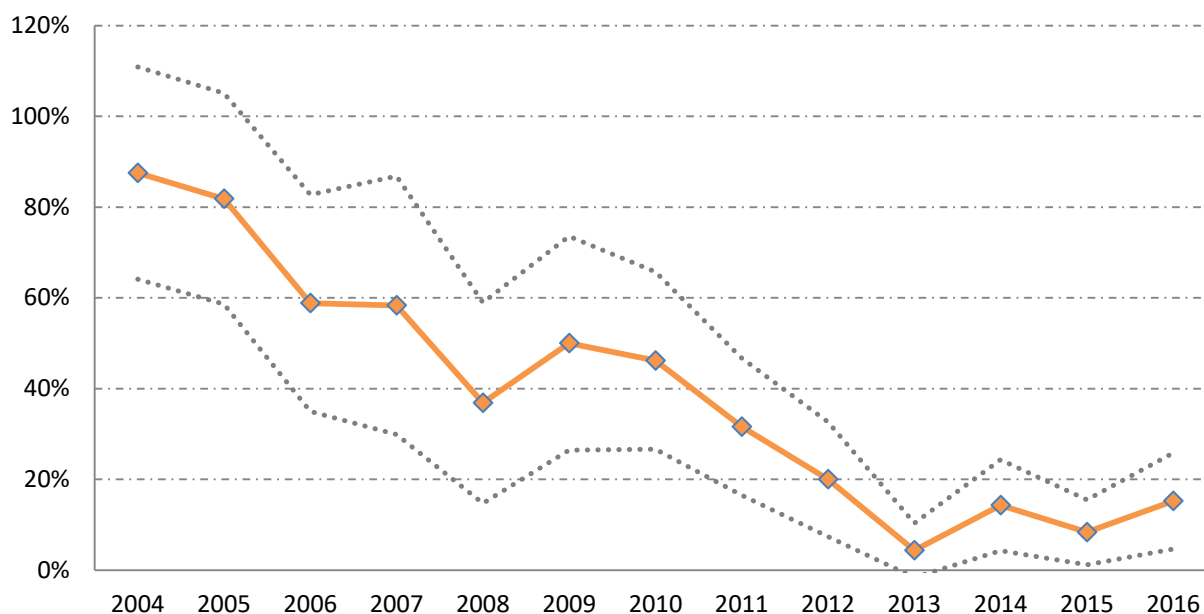


Figure 23 : Evolution annuelle du pourcentage de chats de la population source ayant été hospitalisés au cours des 6 mois précédant le prélèvement urinaire, entre 2004 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

On observe une baisse significative ($p < 0,0001$) du nombre de chats hospitalisés dans les 6 mois précédant le prélèvement urinaire, au sein de la population source, entre 2004 et 2016.

- Population témoin

Pour les chats de la population témoin, la recherche d'un éventuel épisode antérieur d'hospitalisation s'est limitée à la période d'un mois avant le prélèvement urinaire. Parmi les 596 chats, 61 ont été hospitalisés (au moins 48 heures) au cours du mois précédant le prélèvement urinaire, soit 10,23%.

La figure 24 ci-après présente l'évolution annuelle du nombre/pourcentage de chats ayant été hospitalisés (au moins 48 heures) dans le mois précédant le prélèvement urinaire, entre 2004 et 2016.

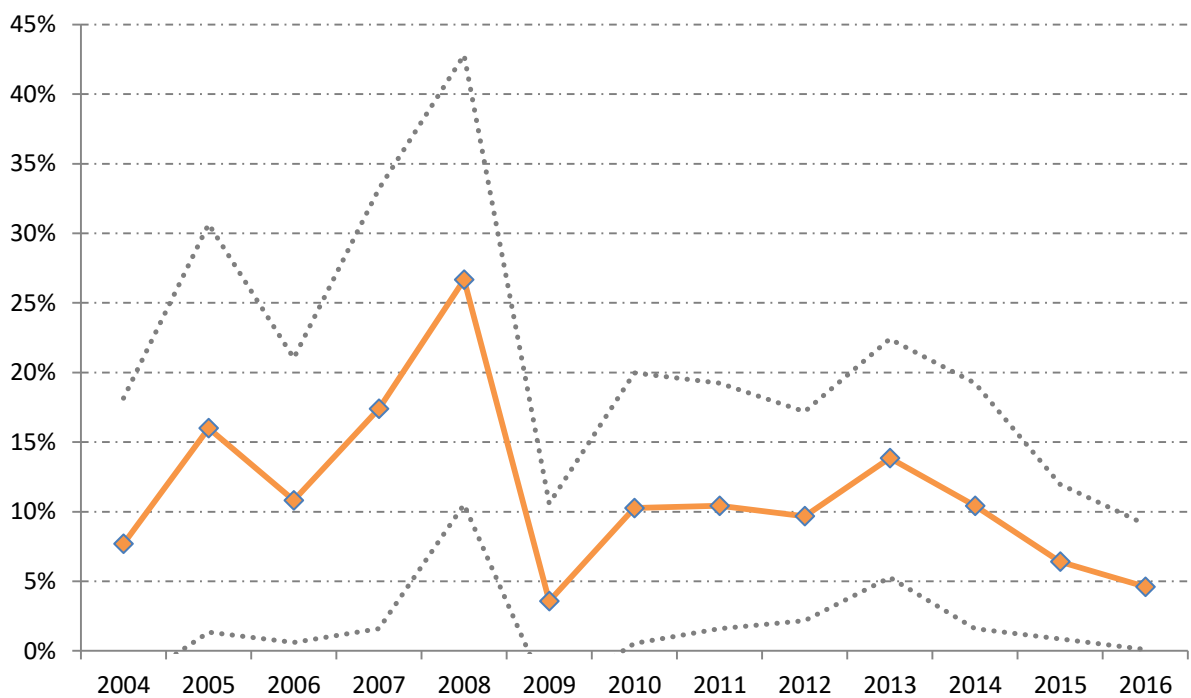


Figure 24 : Evolution annuelle du pourcentage de chats de la population témoin ayant été hospitalisés au cours du mois précédant le prélèvement urinaire, entre 2004 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

L'évolution annuelle de l'hospitalisation des chats de la population témoin n'est pas interprétable compte tenu du chevauchement des intervalles de confiance

g) *Sondage urinaire*

- Population source

La répartition des chats ayant été sondés, au cours des 6 mois précédant le prélèvement urinaire, est présentée dans le tableau 9.

Tableau 9 : Répartition des chats sondés au sein de la population source.

	Sondage au cours du mois précédent	Sondage entre 1 et 3 mois auparavant	Sondage entre 3 et 6 mois auparavant	Sondage globale au cours des 6 mois précédents
Oui	117	12	3	127
Non	232	338	346	222
Donnée manquante	1	1	1	1
% d'individus ayant été sondés	33,43%	3,43%	0,86%	36,29%

La figure 25 ci-après présente l'évolution annuelle des chats ayant été sondés dans les 6 mois précédant le prélèvement urinaire, entre 2004 et 2016.

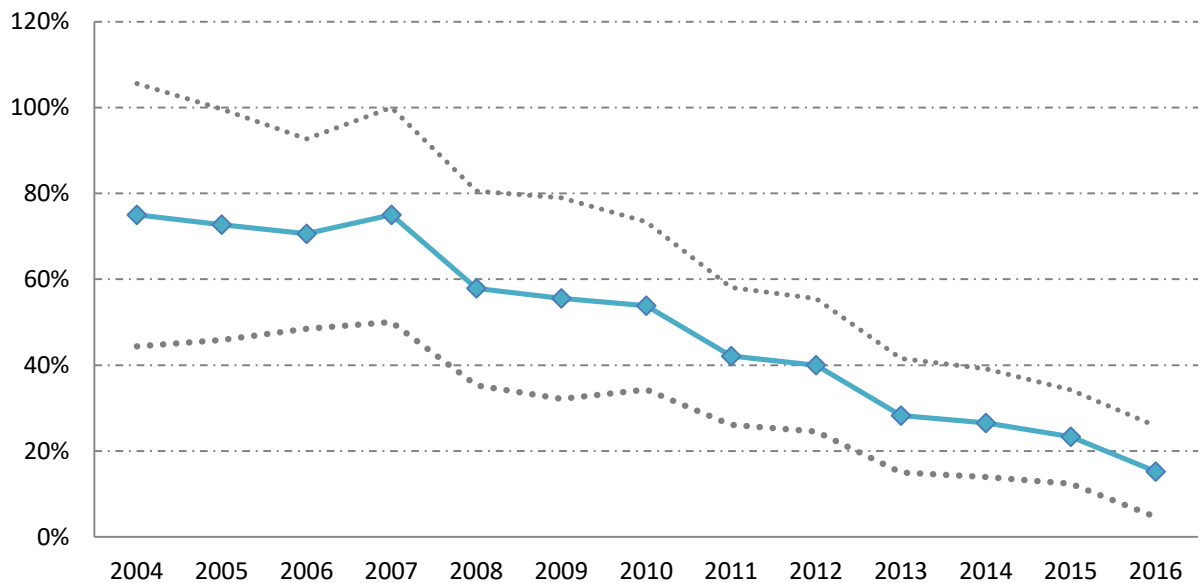


Figure 25 : Evolution annuelle du pourcentage de chats de la population source ayant été sondés au cours des 6 mois précédant le prélèvement urinaire, entre 2004 et 2016 Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

On observe une baisse significative ($p < 0.00001$) du nombre de chats sondés dans les 6 mois précédents le prélèvement urinaire, au sein de la population source, entre 2004 et 2016.

- Population témoin

Pour les chats de la population témoin, la recherche d'un éventuel épisode antérieur de sondage urinaire s'est limitée à la période d'un mois avant le prélèvement urinaire. Parmi les 596 chats, 57 ont été hospitalisés (au moins 48 heures) au cours du mois précédant le prélèvement urinaire, soit 9,56%.

La figure 26 ci-après présente l'évolution annuelle des chats sondés le mois précédant le prélèvement urinaire, entre 2004 et 2016.



Figure 26 : Evolution annuelle du pourcentage de chats de la population témoin ayant été sondés au cours du mois précédant le prélèvement urinaire, entre 2004 et 2016

L'évolution annuelle du sondage urinaire des chats de la population témoin n'est pas interprétable compte tenu du chevauchement des intervalles de confiance.

h) Affection prédisposante aux infections du tractus urinaire

- Population source

Dans la population source, une affection prédisposante aux bactériuries a été identifiée dans 212 cas, soit pour 60,6% des chats.

Ces affections prédisposantes ont été classées en 4 catégories : « Altération de l'urothélium », « Anomalie anatomique », « Modification de la composition urinaire » et « Désordre immunitaire ».

La figure 27 présente les proportions des différentes classes d'affections prédisposantes retrouvées au sein de la population source.

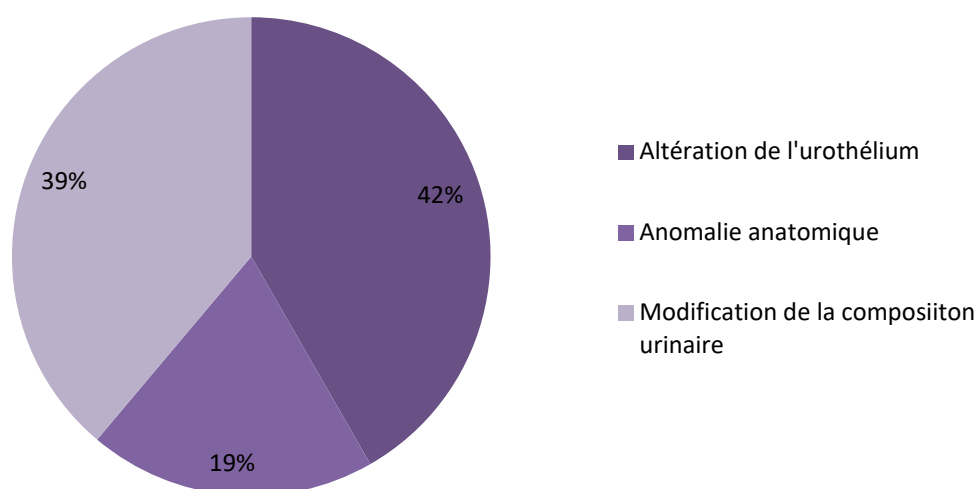


Figure 27 : Répartition des différentes classes d'affections prédisposantes, au sein de la population source.

Le tableau 10 reprend les affections identifiées parmi les différentes classes d'affection prédisposantes définies.

Tableau 10 : Détail des affections identifiées parmi les affections prédisposantes des chats de la population source.

Catégorie	N=	Affection identifiée	N=
Altération de l'urothélium	88	Obstruction urinaire	46
		Urolithes	19
		CIF	18
		Rupture urétrale	3
		Sténose urétrale	1
		Tumeur vésicale	1
Anomalie anatomique	41	Uretrostomie	23
		Cystotomie	13
		SUB	2
		Plastie vésicale	1
		Sténose urétrale	1
		Agénésie du fourreau	1
Modification de la composition de l'urine	82	MRC	61
		DS	13
		Hyperthyroïdie	8
NA	1	Pyomètre	1

- Population témoin

Parmi la population témoin, 282 chats (soit 47%) ont présenté une affection prédisposant aux ITU. De la même manière que pour la population source, les affections prédisposantes ont été classées en 4 catégories. La répartition de ces affections est présentée dans la figure 28.

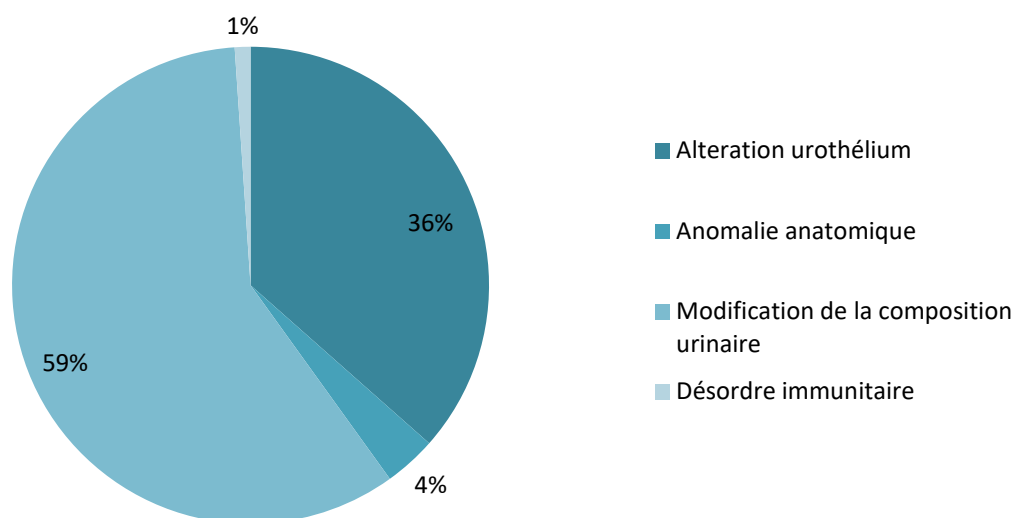


Figure 28 : Répartition des différentes classes d'affections prédisposantes, au sein de la population témoin.

Le tableau 11 reprend les affections identifiées au sein de la population témoin.

Tableau 11 : Détail des affections prédisposantes des chats de la population témoin.

Catégorie	N=	Affection identifiée	N=
Altération de l'urothélium	103	Obstruction urinaire	53
		Urolithes	33
		CIF	17
Anomalie anatomique	10	Uretrostomie	5
		Rupture urétrale	2
		AVP	1
		Cystotomie	1
		Incontinence urinaire (AVP)	1
Modification de la composition urinaire	166	Maladie rénale chronique	108
		Diabète	52
		Hyperthyroïdie	5
		Hypercorticisme	1
Désordre immunitaire	3	CHIMIOThERAPIE	3

3. Epidémiologie des germes impliqués sur la période globale

L'ensemble des germes impliqués dans la population source a été utilisé, soit les 391 uropathogènes.

a) Populations bactériennes

(1) Population globale sur la période de l'étude

La répartition des principaux genres bactériens isolés dans les cultures de l'étude est présentée dans la figure 29.

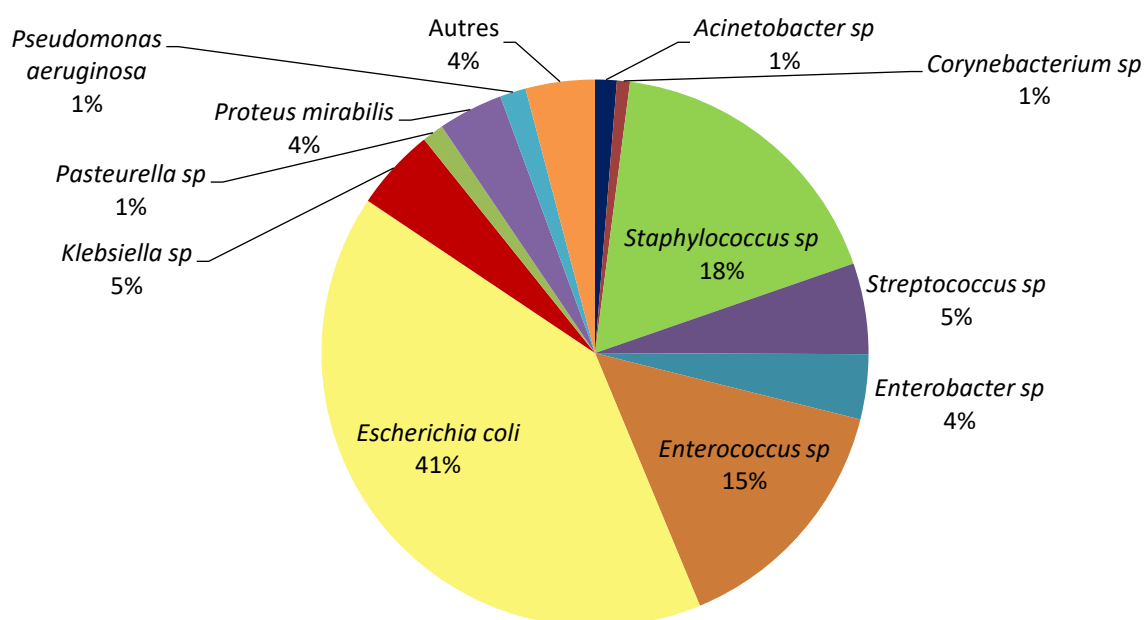


Figure 29 : Répartition des principales espèces bactériennes retrouvées dans l'étude.

Escherichia sp. (40,7%), *Staphylococcus sp.* (17,6%) et *Enterococcus sp.* (14,8%) et *Streptococcus sp* (5,4%) sont les principaux genres bactériens retrouvés chez les chats de l'étude.

Le tableau 12 regroupe les principaux germes identifiés, leur prévalence sur la période des 13 années de l'étude. Un tableau présentant l'ensemble des espèces bactériennes identifiées dans la présente étude, est consultable dans la partie Annexes (voir annexe 1).

Tableau 12 : Présentation des principaux genres et espèces bactériennes retrouvées dans l'étude.

Espèces bactériennes		Nombre	Pourcentage d'isolements bactériens	
GRAM NEGATIF	<i>Escherichia coli</i>	159	40,66%	231 (59,1%)
	<i>Proteus mirabilis</i>	15	3,84%	
	<i>Enterobacter spp</i>	15	3,84%	
	<i>Klebsiella spp</i>	19	4,86%	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	1,53%	
	<i>Acinetobacter spp</i>	5	1,02%	
	<i>Pasteurella spp</i>	5	1,02%	
	Autres	7	1,79%	
GRAM POSITIF	<i>Staphylococcus spp</i>	69	17,65%	160 (40,9%)
	<i>Enterococcus spp</i>	58	14,83%	
	<i>Streptococcus spp</i>	21	5,37%	
	<i>Corynebacterium spp</i>	3	0,77%	
	Autres	9	2,30%	
Total		391		391

Les prévalences des genres impliqués dans les bactériuries symptomatiques et asymptomatiques sont présentées dans la figure 32. Malgré les différences observables, le fait de présenter ou non des signes d'ABAU n'affecte pas significativement la répartition des genres bactériens ($p=0,125$)

Tableau 13 : Comparaison des prévalences des agents bactériens entre les chats symptomatiques et les chats asymptomatiques.

	Population totale (n=391)	Pas de signe d'ABAU (n=242)	Signe(s) d'ABAU (n=149)
<i>E. coli</i>	40.7%	43%	36.9%
<i>Staphylococcus spp</i>	17.6%	14.5%	22.8%
<i>Enterococcus spp</i>	14.8%	17.4%	10.7%
<i>Streptococcus spp</i>	5.4%	4.5%	6.7%
<i>Klebsiella spp</i>	4.9%	5%	4.7%
<i>Enterobacter spp</i>	3.8%	4.5%	2.7%
<i>Proteus mirabilis</i>	3.8%	2.9%	5.4%

b) Evolution annuelle des prévalences

La figure 30 présente les variations annuelles des prévalences des principaux genres bactériens, de 2004 à 2016.

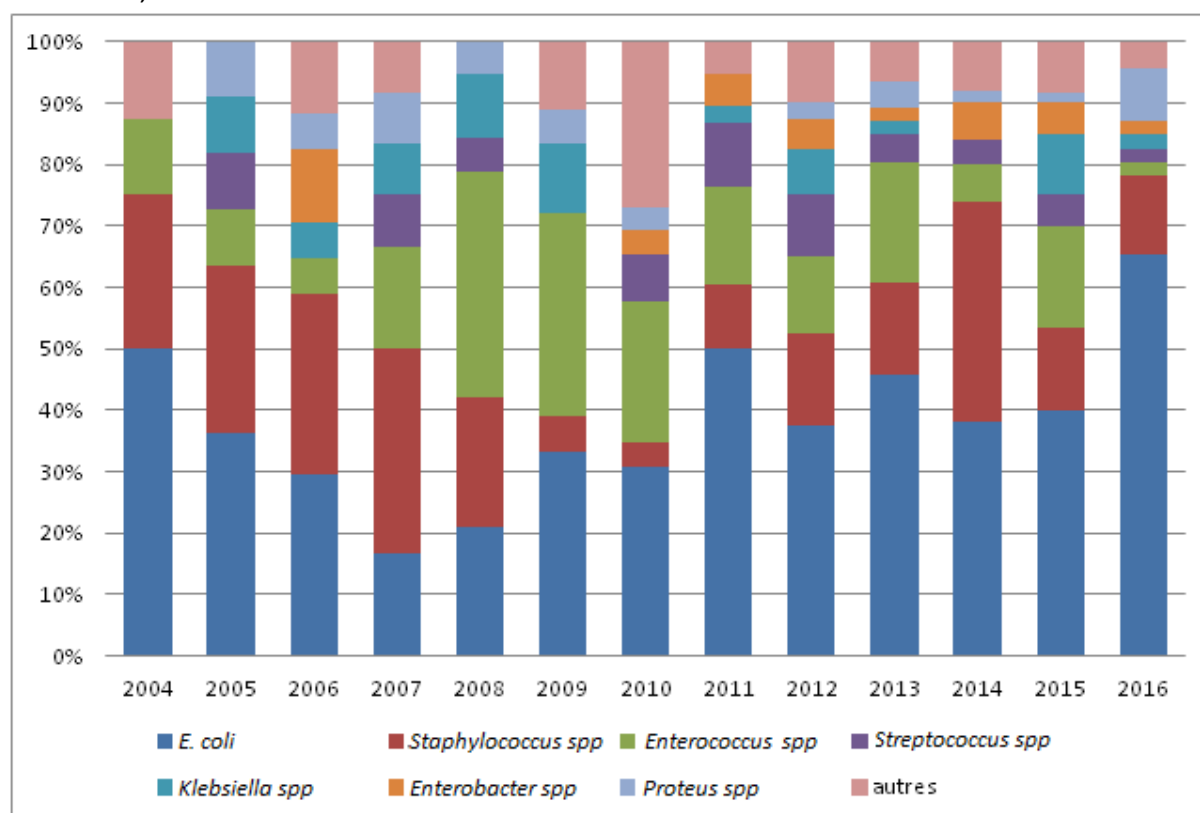


Figure 30 : Variations annuelles de la prévalence (en pourcentage) des principaux genres bactériens entre 2004 et 2016

c) Nombre d'isolats bactériens par culture

Lors d'une ITU, un ou plusieurs agent(s) bactérien(s) peuvent être mis en cause. Le nombre de souches bactériennes isolées pour chaque prélèvement urinaire inclus sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Répartition du nombre de souche(s) bactérienne(s) par culture.

Nombre d'espèces bactérienne(s) par culture	1	2	3
Nombre de cas	313	33	4
Pourcentage de cas	89,43%	9,43%	1,14%

Parmi les cultures bactériologiques urinaires de la population source, 89,4% sont monobactériennes et 10,6% sont polybactériennes.

d) Concentration bactérienne

La répartition des concentrations (en UFC/mL) des germes est illustrée dans la figure 31

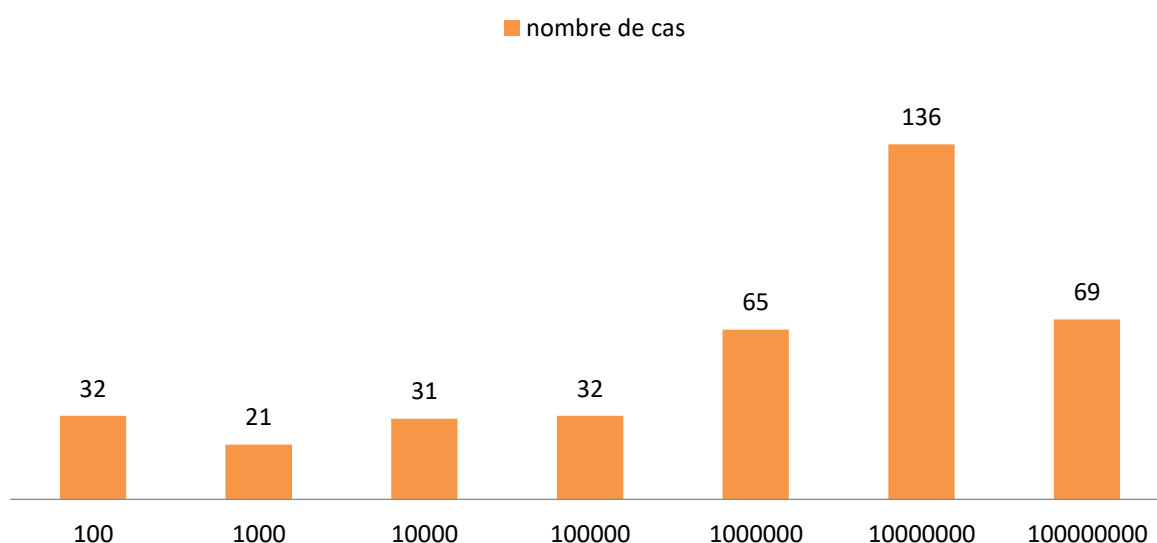


Figure 31 : Répartition des différentes concentrations en UFC/mL des souches bactériennes identifiées

e) Profils de résistances

La répartition des différents profils de résistance des souches bactériennes est illustrée dans le tableau 15.

Tableau 15 : Répartition des profils de résistance. *BMR = bactérie multirésistance ; BLSE = betalactamase à spectre étendu ; CaseHP = cephalosporinase hyperproduite ; PhenS = phénotype sauvage.*

	BMR	BLSE	CaseHP	PhenS
oui	92 (23,5%)	12 (3,1%)	13 (3,3%)	116 (29,7%)
non	298 (76,2%)	378(96,7%)	377 (96,4%)	274(70,1%)
donnée manquante	1	1	1	1

(1) Bactéries multi résistantes

(a) Répartition des BMR en fonction des genres bactériens

Près d'un quart des germes retrouvés (23,5%) dans l'étude sont des BMR. Les figures 32 et 33 présentent l'évolution annuelle de la prévalence des BMR au cours de la période de l'étude.

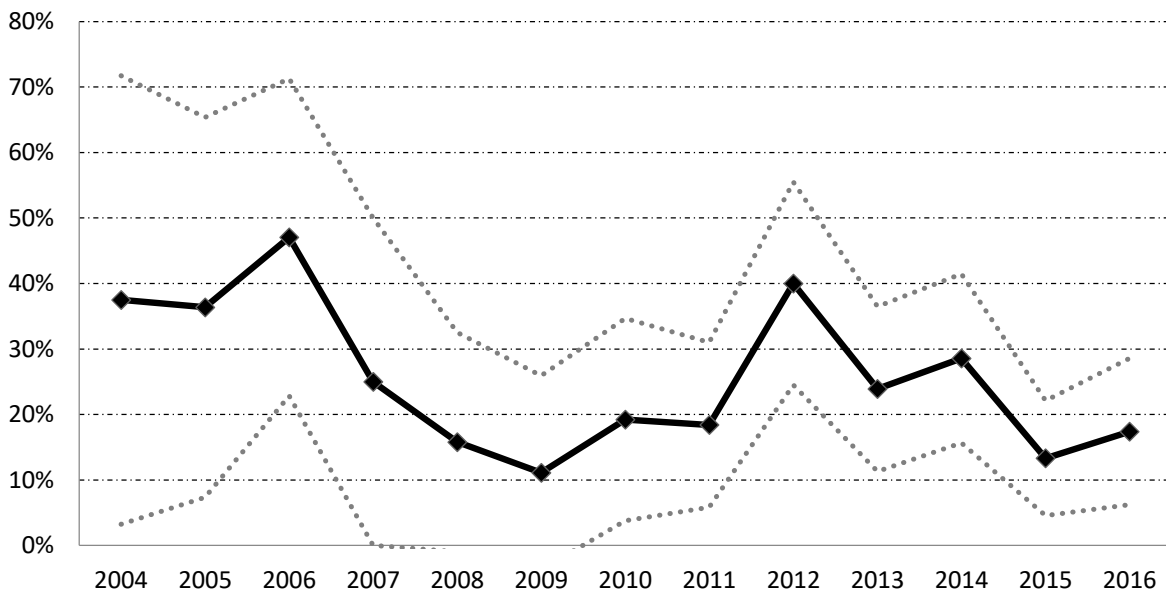


Figure 32 : Evolution annuelle de la prévalence des BMR à l'ENVT, entre 2004 à 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Sur l'ensemble de la période de l'étude, la prévalence des BMR est de 23,5%, l'évolution annuelle de ces BMR n'est pas interprétable. Cependant une représentation statistique de cette même évolution pourrait indiquer une tendance à la baisse ($p = 0.0593$) de la prévalence des BMR notamment sur la période de 2012-2016 (voir figure 33).

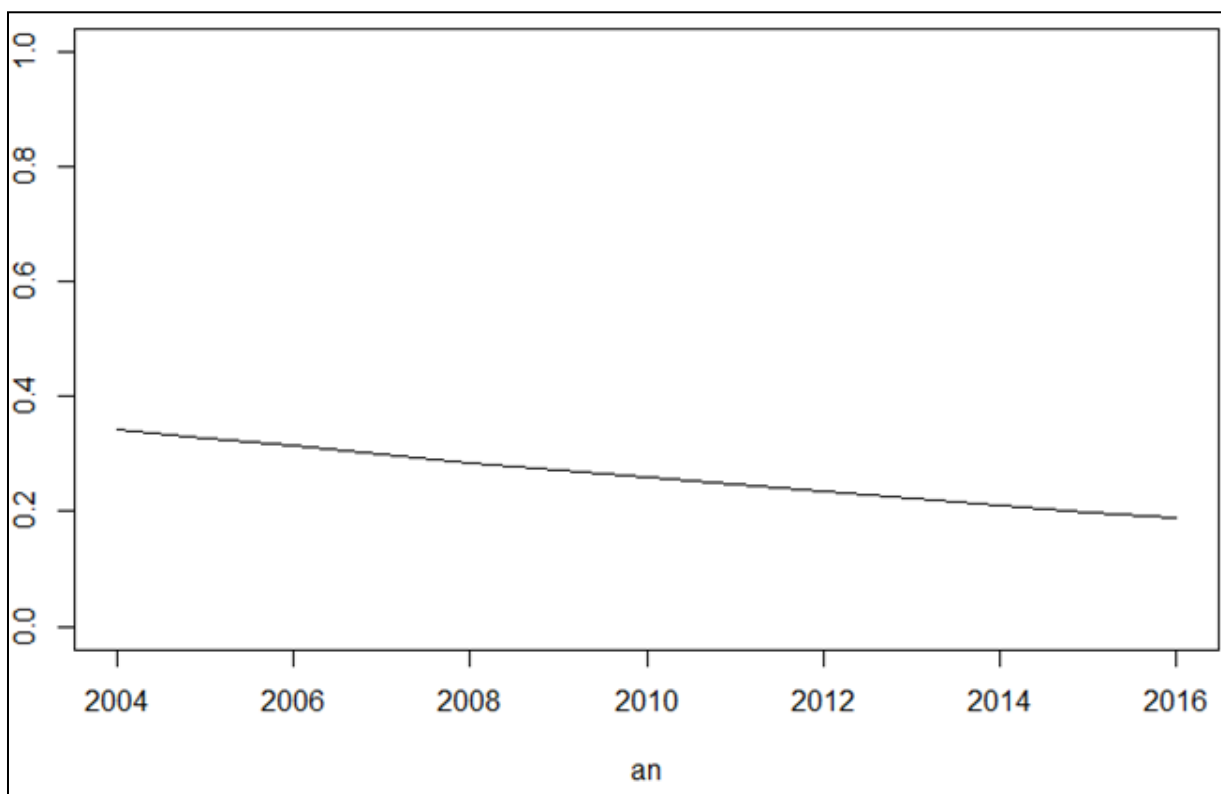


Figure 33 : Représentation statistique de l'évolution annuelle de la prévalence des BMR à l'ENVT, de 2004 à 2016.

La figure 34 présente la prévalence des BMR parmi les principales espèces bactériennes identifiées.

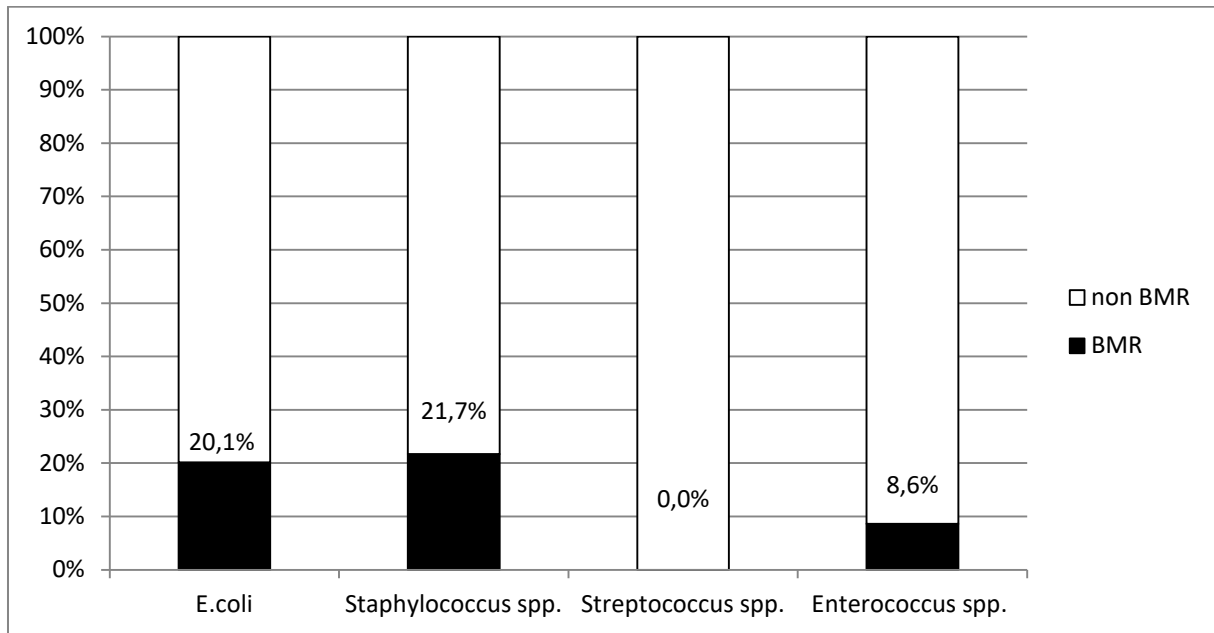


Figure 34 : prévalence des BMR au sein des principaux agents bactériens.

(2) Bétalactamase à Spectre Etendu

La population source présente 12 cas de BLSE, ce qui constitue un nombre trop faible pour être exploitée statistiquement.

(3) Cephalosporinase Hyperproduite

La population source présente 13 cas de CaseHP, ce qui constitue un nombre trop faible pour être exploitée statistiquement.

f) *Profils de résistance des principales espèces bactériennes*

La figure 35 regroupe les résistances propres aux principaux genres bactériens identifiés.

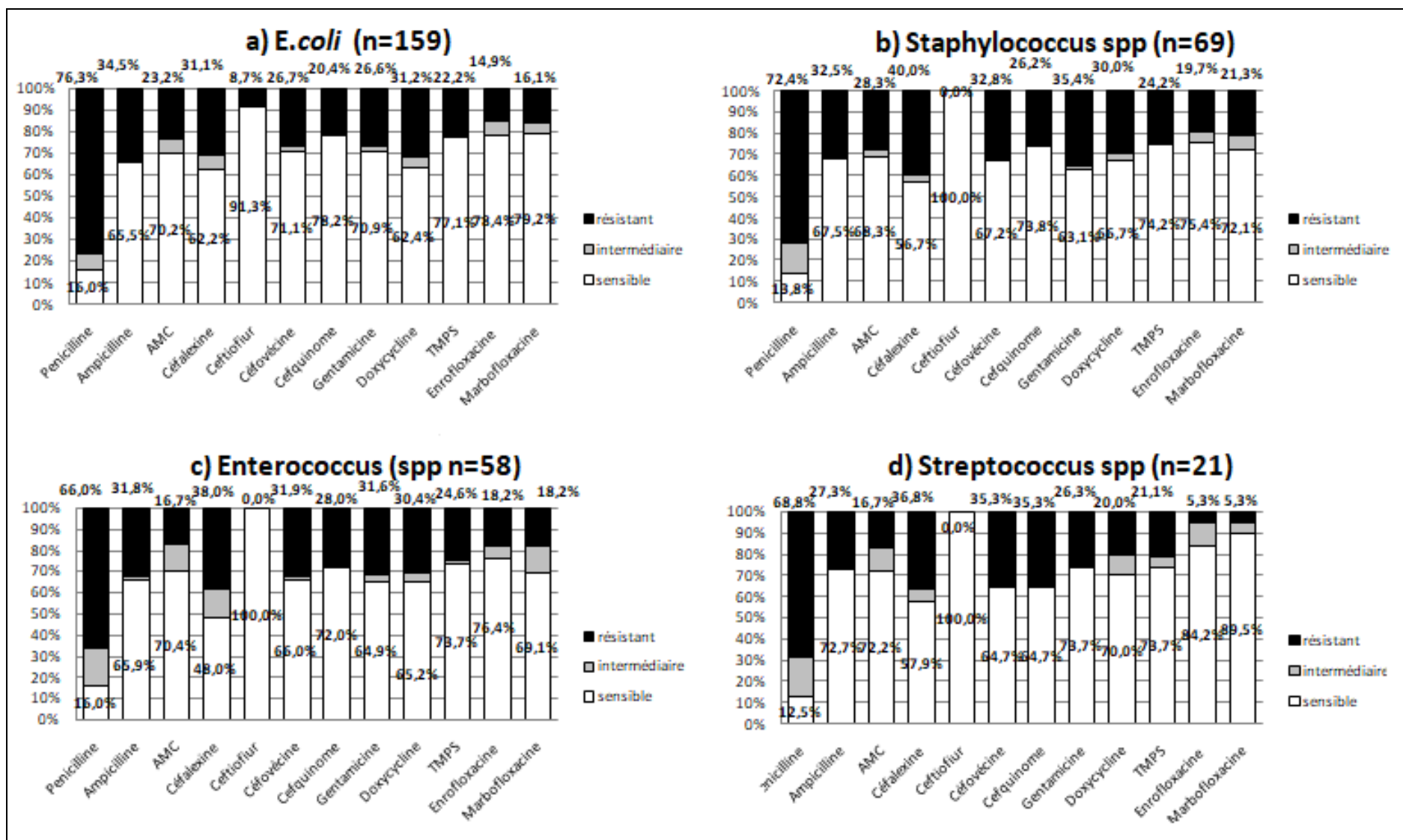


Figure 35 : Sensibilité/résistance des principales espèces bactériennes aux antibiotiques de l'étude provenant des chats de la population source. AMC : amoxicilline – acide clavulanique ; TMPS : thriméthoprimes-sulfamés.

4. Evolution des résistances aux antibiotiques

a) Répartition des pourcentages de résistance propres à chaque antibiotique

La répartition des susceptibilités / pourcentages de résistance contre chaque antibiotique de l'étude est présentée dans la figure 36.

b) Le facteur impact

Le tableau 16 regroupe l'ensemble des résultats des facteurs d'impact pour les antibiotiques où au moins 100 colonies ont été testées, pour chaque année de l'étude. Les résultats de facteurs d'impact par période sont aussi représentés dans l'annexe 4, pour une interprétation simplifiée.

Les courbes d'évolution annuelles indiquent une tendance à l'augmentation des facteurs d'impact de la plupart des antibiotiques de l'étude.

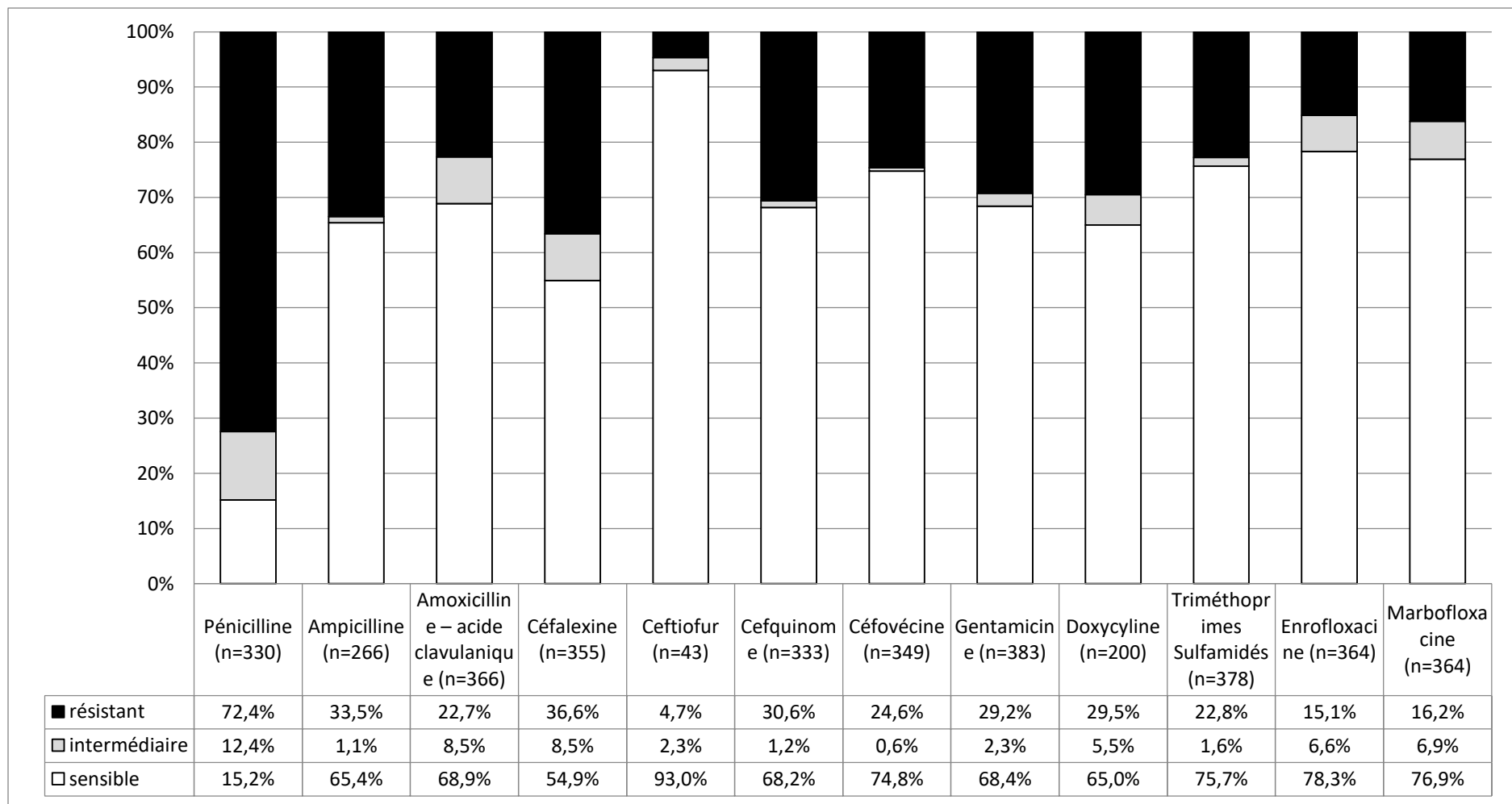


Figure 36 : Statut de susceptibilité relatif à chaque antibiotique de l'étude.

Tableau 16 : Facteur d'impact de chaque antibiotique entre 2004 à 2016.

Molécule	Total colonies testées	Impact factor total	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Pénicilline	330	11,5	25,0	18,2	6,7	18,2	10,5	6,3	5,3	11,1	13,9	11,6	19,6	9,1	4,5
Ampicilline	266	46,1	37,5	18,2	33,3	36,4	57,9	62,5	78,9	61,1	44,4	51,2	30,4	40,0	38,6
AMC	366	65,9	37,5	18,2	46,7	63,6	63,2	68,8	78,9	77,8	61,1	76,7	76,1	63,6	56,8
Cefalexine	355	51,4	37,5	27,3	40,0	36,4	26,3	43,8	42,1	50,0	50,0	53,5	63,0	43,6	77,3
Cefquinome	333	58,4	0,0	0,0	0,0	36,4	21,1	37,5	52,6	61,1	63,9	67,4	76,1	67,3	84,1
Céfovécine	349	65,9	0,0	0,0	40,0	45,5	36,8	43,8	52,6	72,2	77,8	67,4	80,4	72,7	88,6
Gentamicine	383	66,8	37,5	72,7	73,3	63,6	57,9	50,0	47,4	55,6	52,8	67,4	87,0	61,8	86,4
Doxycycline	200	33,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	33,3	52,8	58,1	69,6	20,0	50,0
TMPS	378	73,7	12,5	54,5	46,7	54,5	57,9	75,0	78,9	77,8	72,2	86,0	76,1	76,4	81,8
Enrofloxacin	364	71,8	12,5	63,6	66,7	72,7	52,6	56,3	68,4	75,0	69,4	79,1	78,3	74,5	77,3
Marbofloxacin	364	70,9	25,0	63,6	60,0	72,7	52,6	50,0	57,9	69,4	72,2	79,1	78,3	76,4	77,3

c) Pénicilline

(1) Evolution annuelle

La figure 37 présente l'évolution annuelle de la résistance à la pénicilline au cours de la période de l'étude, soit entre 2004 et 2016.

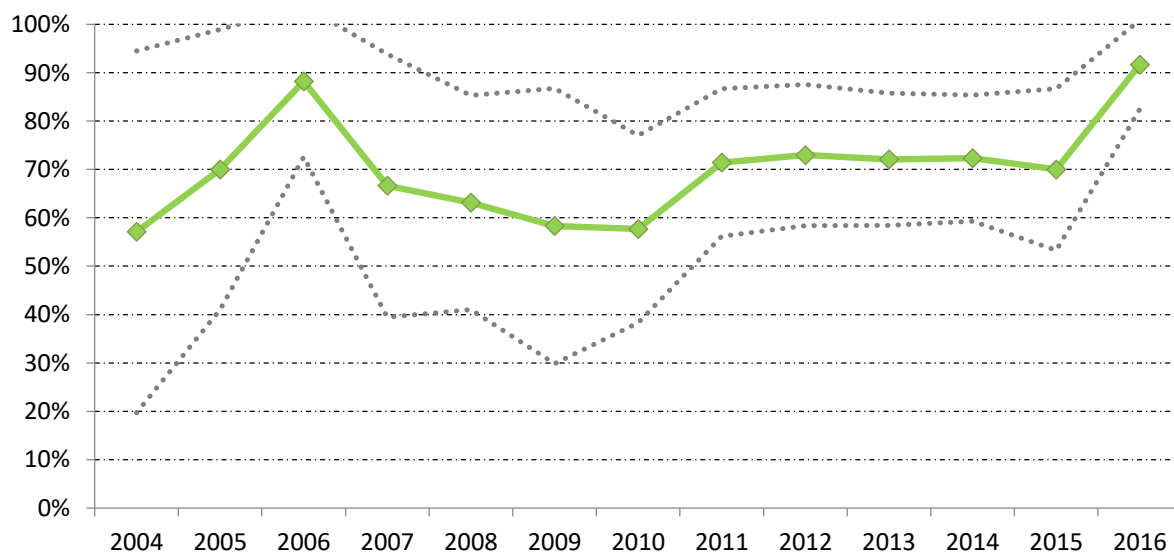


Figure 37 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant à la pénicilline entre 2004 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Aucune évolution statistiquement significative n'est mise en évidence ($p=0,7478$).

(2) Facteur d'impact

Le facteur d'impact global de la pénicilline est de 11,5 sur la période de l'étude. La figure 38 présente l'évolution annuelle du facteur d'impact de la pénicilline au cours de la période de l'étude, soit entre 2004 et 2016.

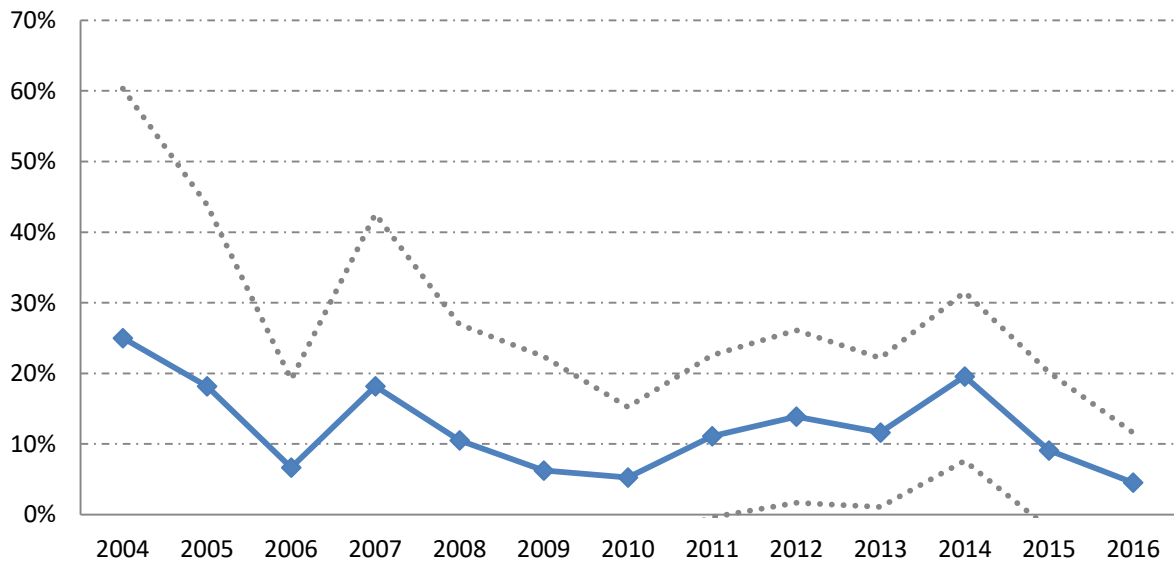


Figure 38 : Evolution annuelle du facteur d'impact de la pénicilline, entre 2004 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Aucune évolution statistiquement significative n'est mise en évidence ($p=0,617$)

d) Ampicilline

(1) Evolution annuelle

La figure 39 présente l'évolution annuelle de la résistance à l'ampicilline au cours de la période de l'étude, soit entre 2004 et 2016.

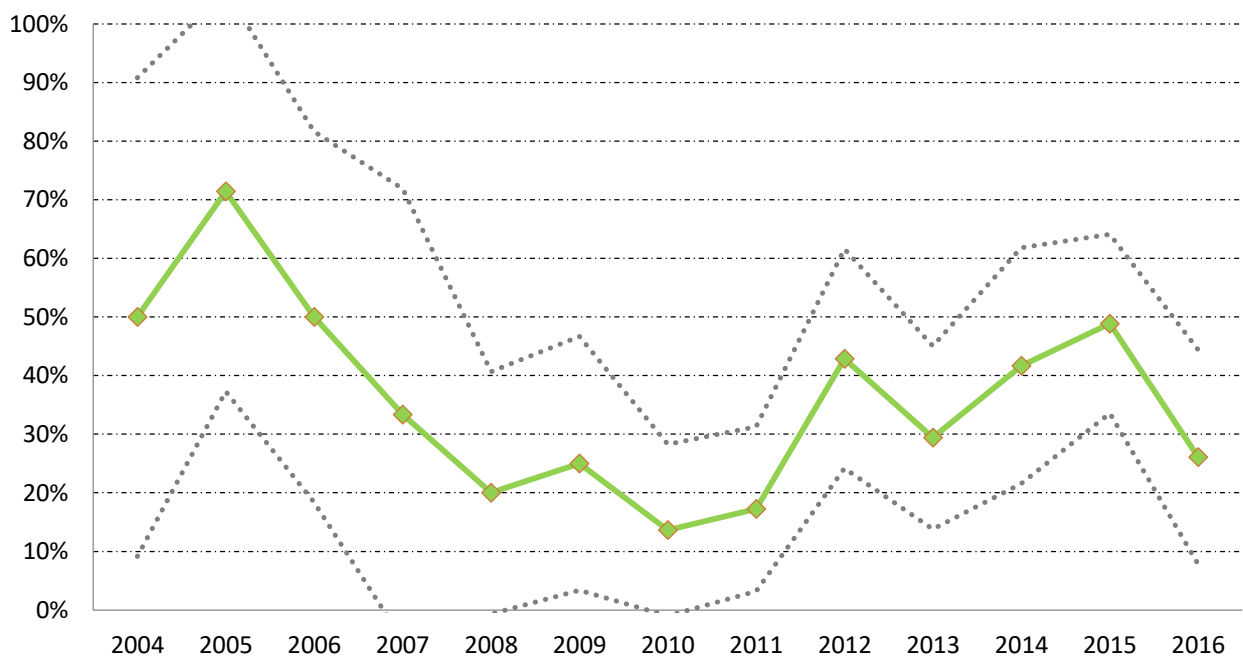


Figure 39 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant à l'ampicilline entre 2004 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Une association significative entre l'année et le nombre de germes résistant à l'ampicilline est mise en évidence ($p=0,0312$)

(2) Facteur d'impact

Le facteur d'impact global de l'ampicilline est de 46,1. La figure 40 présente l'évolution annuelle du facteur d'impact de l'ampicilline au cours de la période de l'étude, soit entre 2004 et 2016.

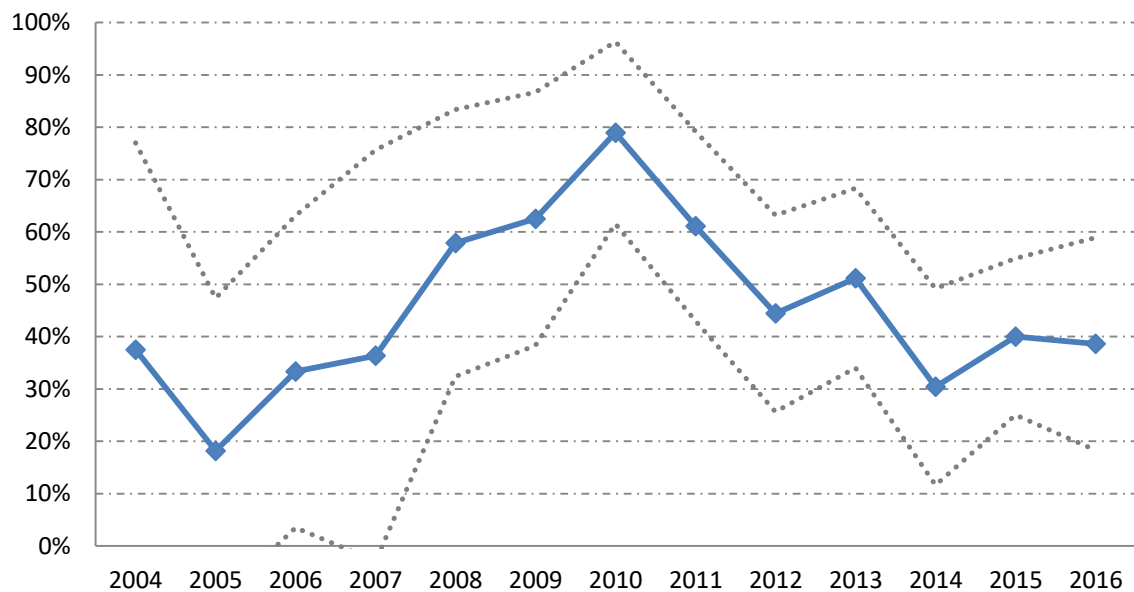


Figure 40 : Evolution annuelle du facteur d'impact de l'Ampicilline, entre 2004 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Aucune association significative n'est mise en évidence ($p=0,617$).

e) *Amoxicilline - acide clavulanique*

(1) Evolution annuelle

La figure 41 présente l'évolution annuelle de la résistance à l'amoxicilline – acide clavulanique (AMC) au cours de la période de l'étude, soit entre 2004 et 2016.

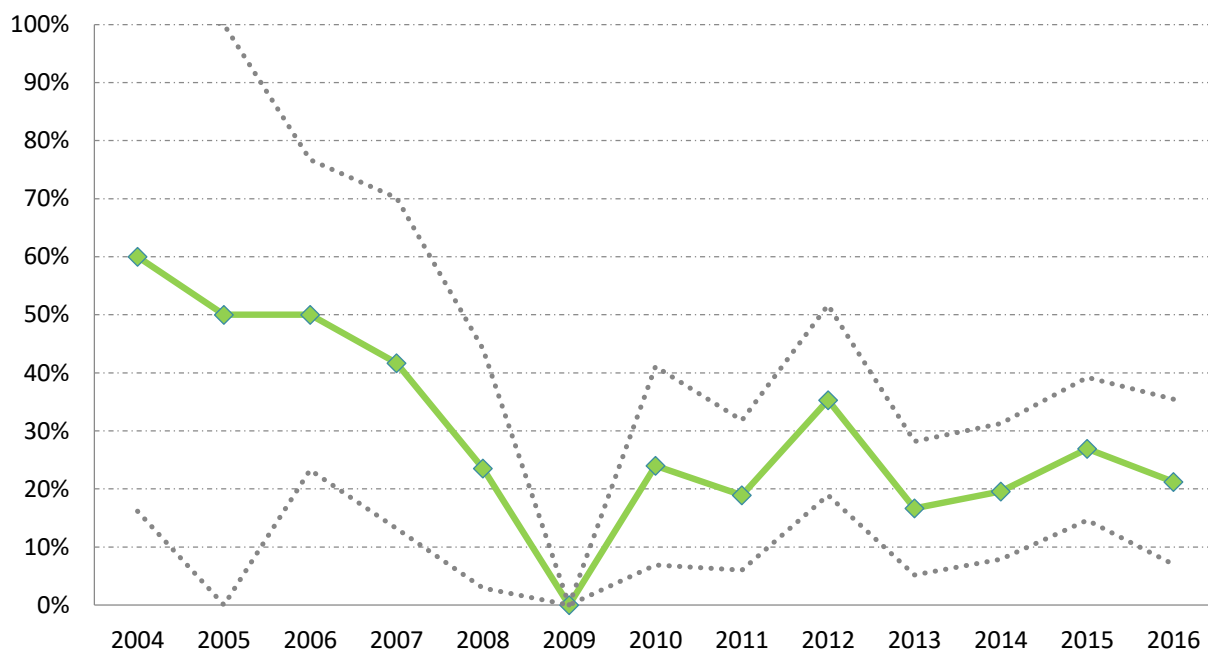


Figure 41 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant à l'AMC entre 2004 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Une association significative entre l'année et le nombre de germes résistants à l'amoxicilline-clavulanate est mise en évidence ($p=0,048$).

(2) Facteur d'impact

Le facteur d'impact global de l'amoxicilline - acide clavulanique est de 65,9. La figure 42 présente l'évolution annuelle du facteur d'impact de l'amoxicilline - acide clavulanique au cours de la période de l'étude, soit entre 2004 et 2016.

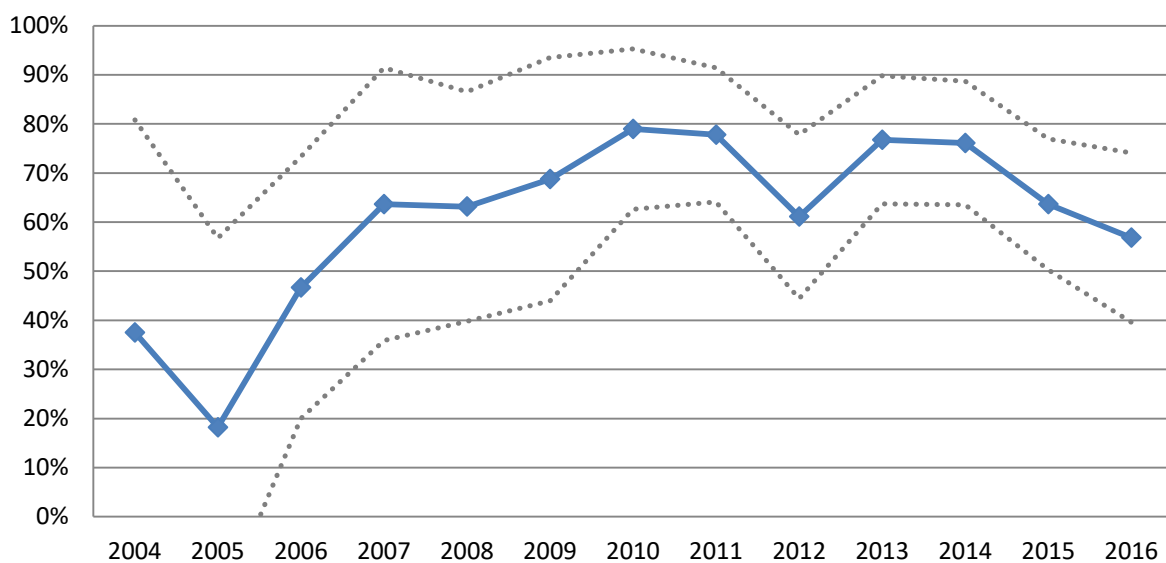


Figure 42 : Evolution annuelle du facteur d'impact de l'amoxicilline - acide clavulanique, entre 2004 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Une évolution significative du facteur d'impact de l'amoxicilline-clavulanate est mise en évidence ($p=0,029$).

f) *Céfaléxine*

(1) Evolution annuelle

La figure 43 présente l'évolution annuelle de la résistance à la céfaléxine au cours de la période de l'étude, soit entre 2004 et 2016.

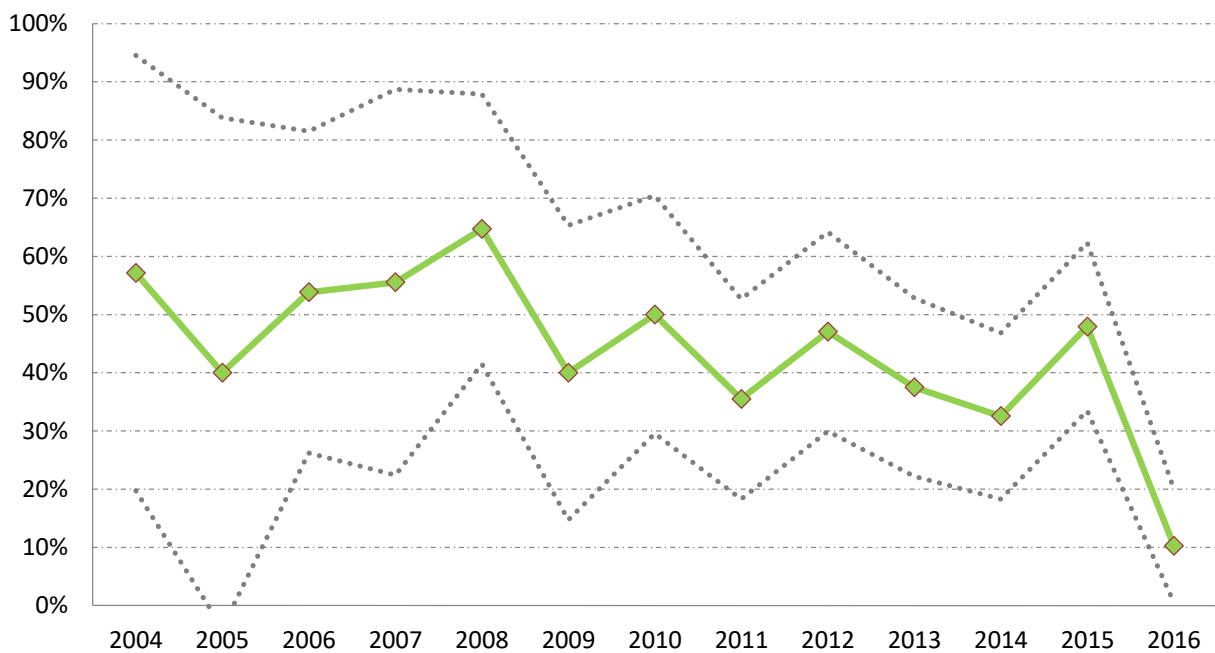


Figure 43 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant à la céfaléxine, entre 2004 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Une association significative entre l'année et le nombre de germes résistants à la céfaléxine est mise en évidence ($p=0,0114$).

(2) Facteur d'impact

Le facteur d'impact global de la céfaléxine est de 51,4. La figure 44 présente l'évolution annuelle du facteur d'impact de la céfaléxine au cours de la période de l'étude, soit entre 2004 et 2016.

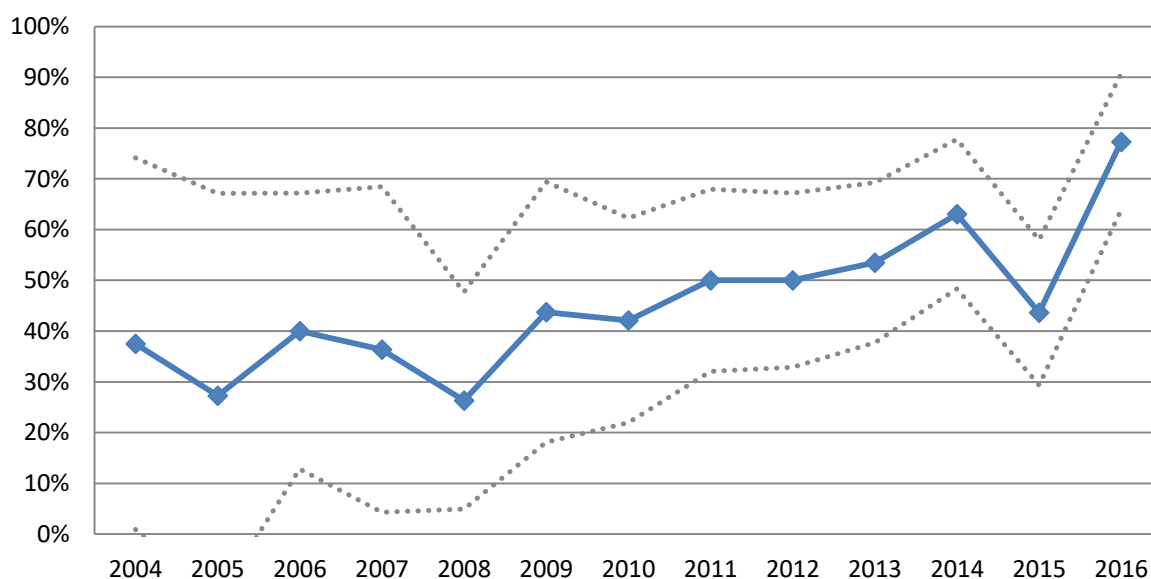


Figure 44 : Evolution annuelle du facteur d'impact de la céfalexine, entre 2004 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Une association significative entre l'année et le facteur d'impact de la céfalexine est mise en évidence ($p=0,002$).

g) *Ceftiofur*

Le ceftiofur a été principalement testé durant l'année 2015. Les données sont insuffisantes pour être exploitées statistiquement.

Les facteurs d'impact ont été calculés pour les antibiotiques testés sur plus de 100 bactéries. Le facteur d'impact du ceftiofur ($n= 43$) n'a pas été calculé.

h) *Cefquinome*

(1) Evolution annuelle

La figure 45 présente l'évolution annuelle de la résistance à la cefquinome au cours de la période de l'étude, soit entre 2004 et 2016.

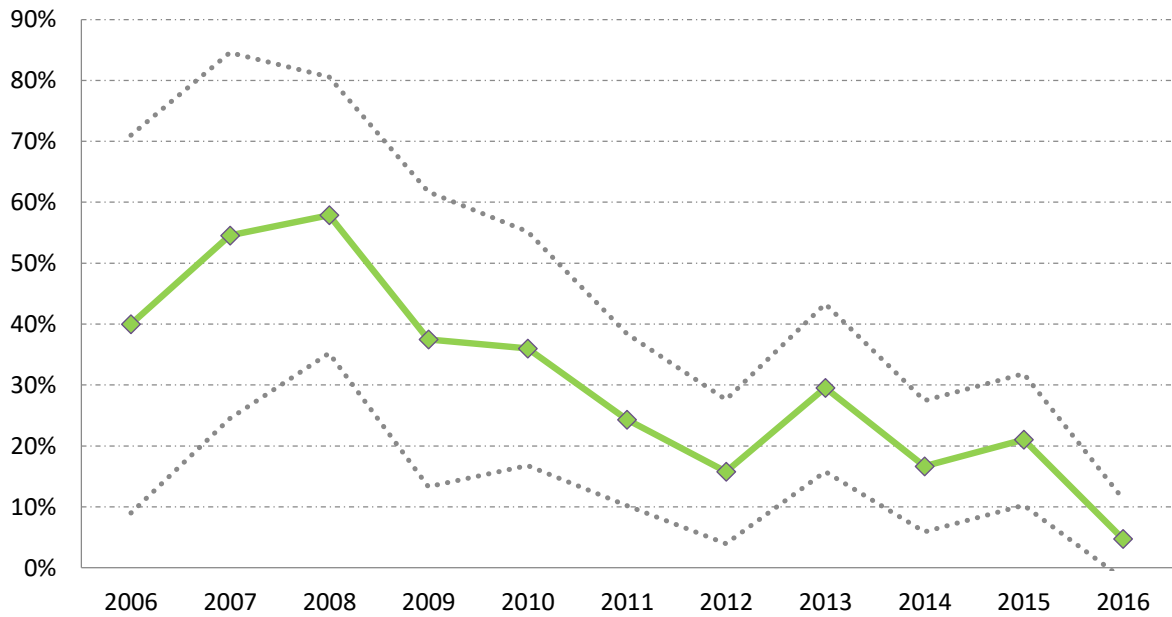


Figure 45 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant à la cefquinome, entre 2006 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Une association significative entre l'année et le nombre de germes résistants à la cefquinome est mise en évidence ($p=0,0002$).

(2) Facteur d'impact

Le facteur d'impact global de la cefquinome est de 58,4. La figure 46 présente l'évolution annuelle du facteur d'impact de la cefquinome entre 2004 et 2016.

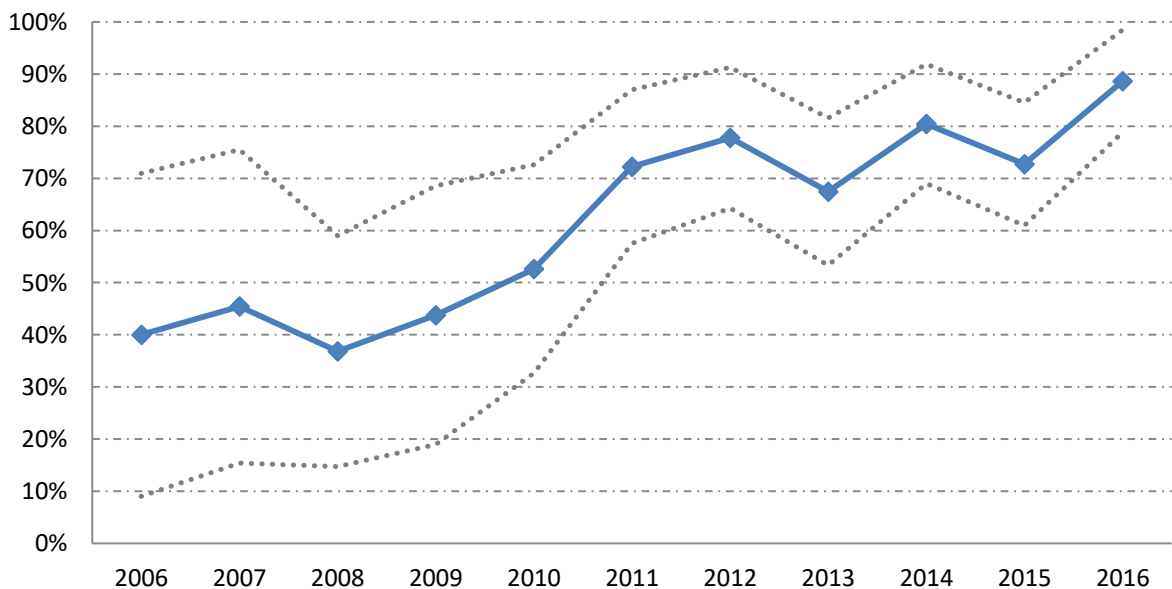


Figure 46 : Evolution annuelle du facteur d'impact de la cefquinome, entre 2006 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Une association significative entre l'année et le facteur d'impact de la céfovécine est mise en évidence ($p < 0,0001$).

i) *Céfovécine*

(1) Evolution annuelle

La figure 47 présente l'évolution annuelle de la résistance à la céfovécine entre 2007 et 2016.

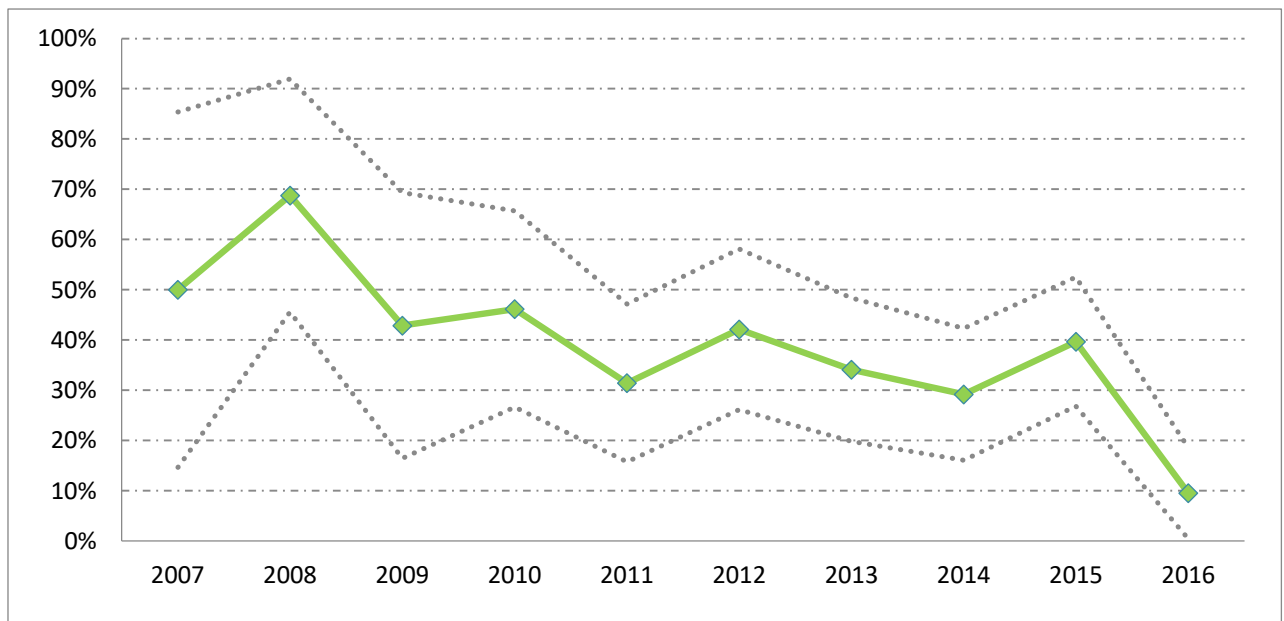


Figure 47 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant à la céfovécine, entre 2007 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Une association significative entre l'année et le nombre de germes résistants à la céfovécine est mise en évidence ($p = 0,0017$).

(2) Facteur d'impact

Le facteur d'impact global de la céfovécine est de 65,9. La figure 48 présente l'évolution annuelle du facteur d'impact de la céfovécine au cours de la période de l'étude, soit entre 2004 et 2016.

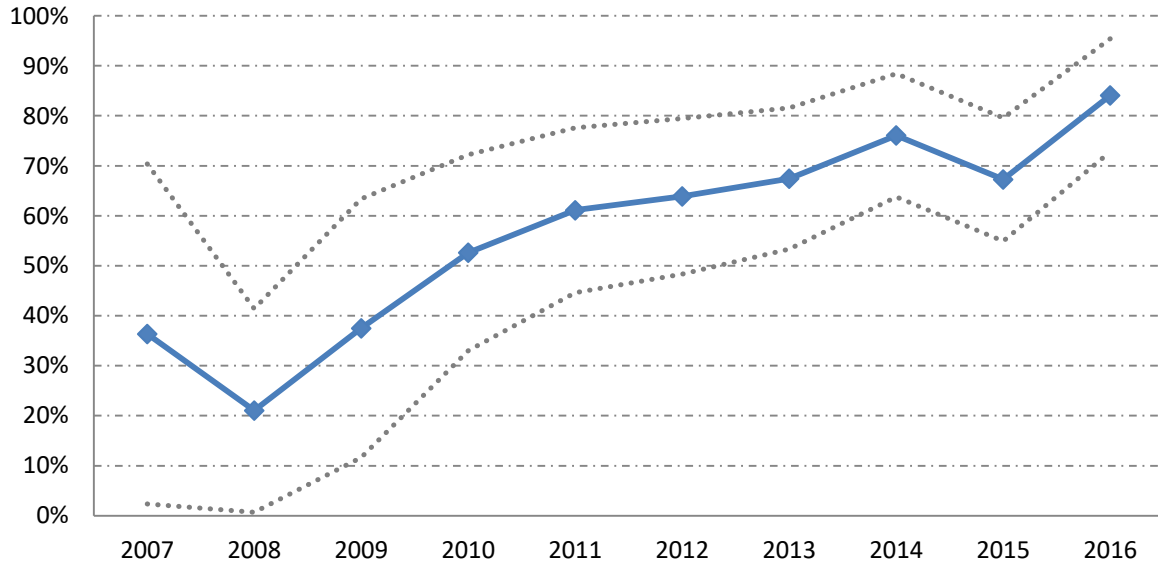


Figure 48 : Evolution annuelle du facteur d'impact de la céfovécine, entre 2007 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Une augmentation significative du facteur d'impact de la céfovécine est observable entre 2008 et 2016 ($p < 0,0001$)

j) *Gentamicine*

(1) Evolution annuelle

La figure 49 présente l'évolution annuelle de la résistance à la gentamicine entre 2004 et 2016.

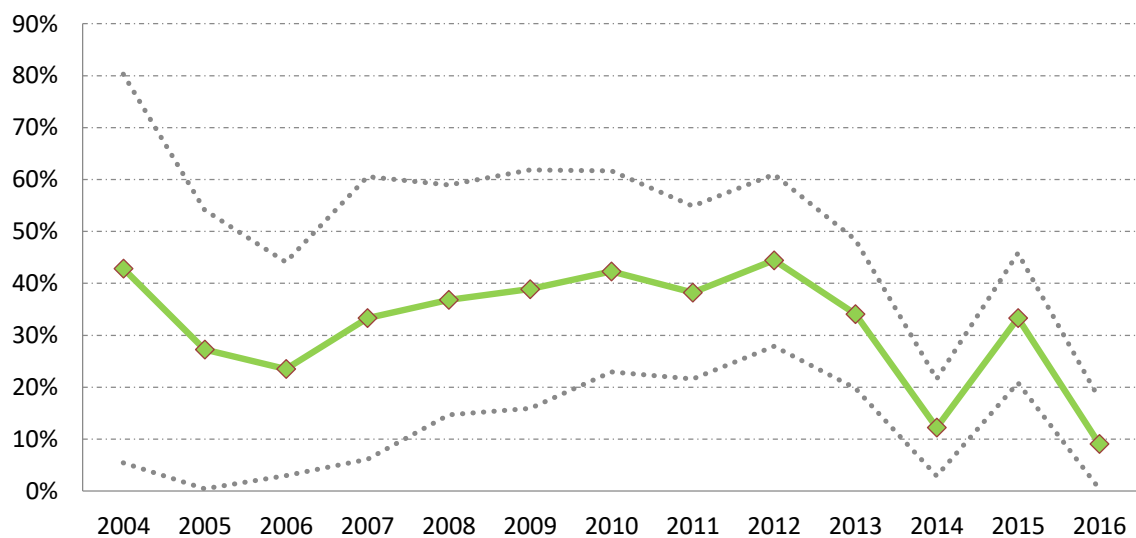


Figure 49 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant à la gentamicine, entre 2004 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Une association significative entre l'année et le nombre de germes résistants à la gentamicine est mise en évidence ($p=0,011$).

(2) Facteur d'impact

Le facteur d'impact global de la gentamicine est de 66,8. La figure 50 présente l'évolution annuelle du facteur d'impact de la gentamicine au cours de la période de l'étude, soit entre 2004 et 2016.

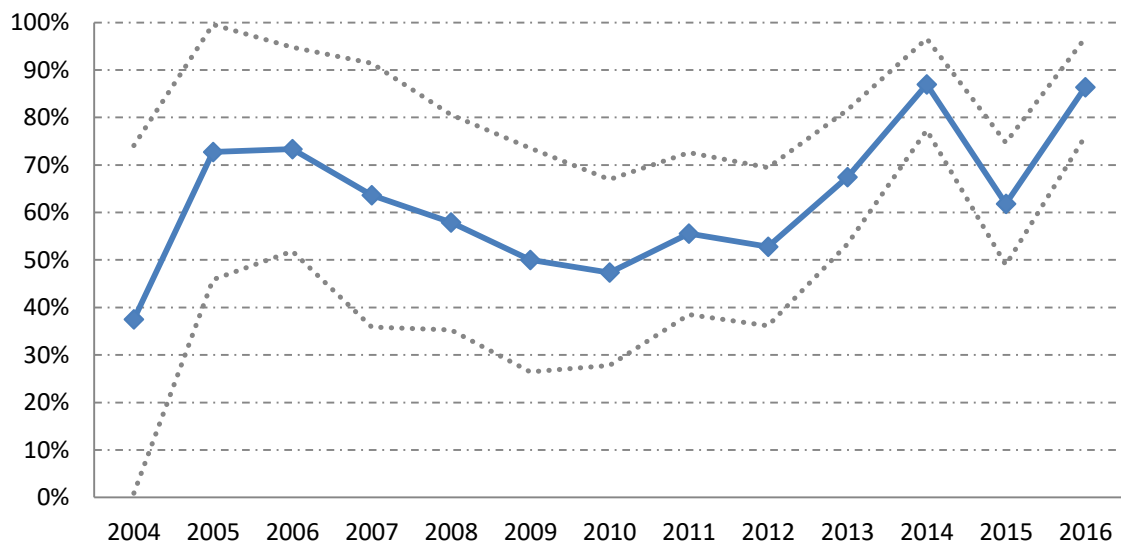


Figure 50 : Evolution annuelle du facteur d'impact de la gentamicine, entre 2004 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Aucune association significative n'est mise en évidence ($p=0,130$).

k) Doxycycline

(1) Evolution annuelle

La figure 51 présente l'évolution annuelle de la résistance à la doxycycline entre 2011 et 2016.

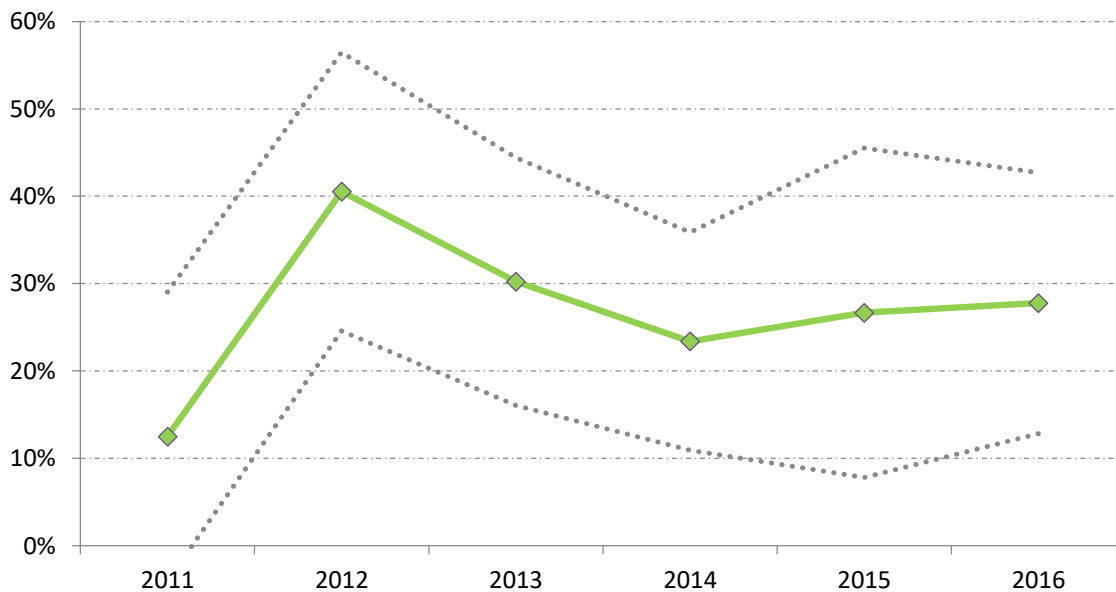


Figure 51 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant à la doxycycline, entre 2011 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Aucune association significative n'est mise en évidence ($p=0,37$).

(2) Facteur d'impact

Le facteur d'impact global de la doxycycline est de 33,8. La figure 52 présente l'évolution annuelle du facteur d'impact de la doxycycline au cours de la période de l'étude, soit entre 2011 et 2016.

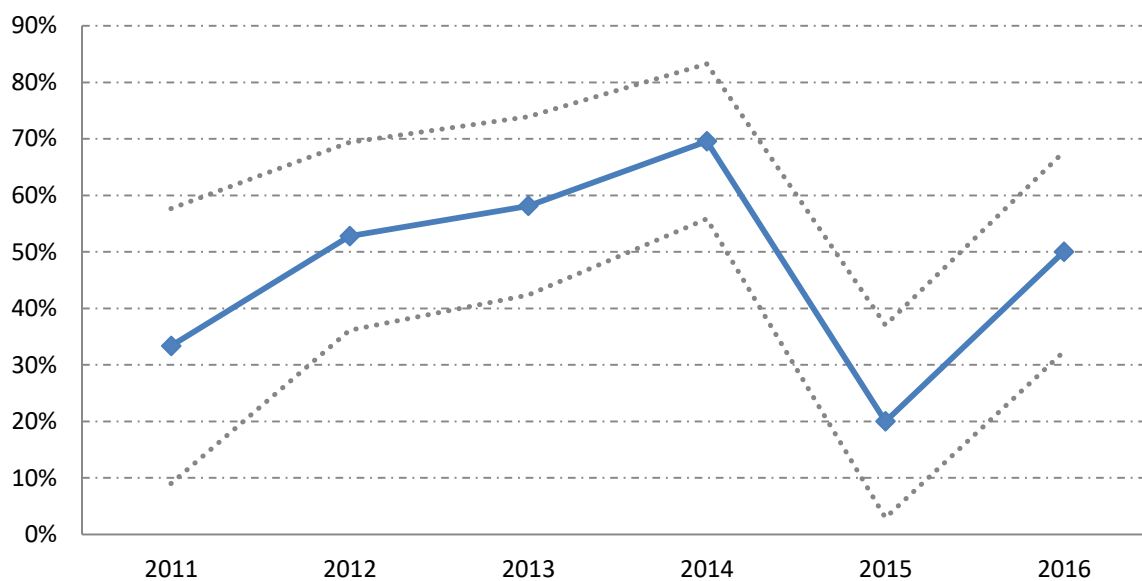


Figure 52 : Evolution annuelle du facteur d'impact de la Pénicilline, entre 2011 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Aucune association significative n'est mise en évidence.

I) *Triméthoprimes Sulfamidés*

(1) Evolution annuelle

La figure 53 présente l'évolution annuelle de la résistance aux thriméthoprimes-sulfamidés, entre 2004 et 2016.

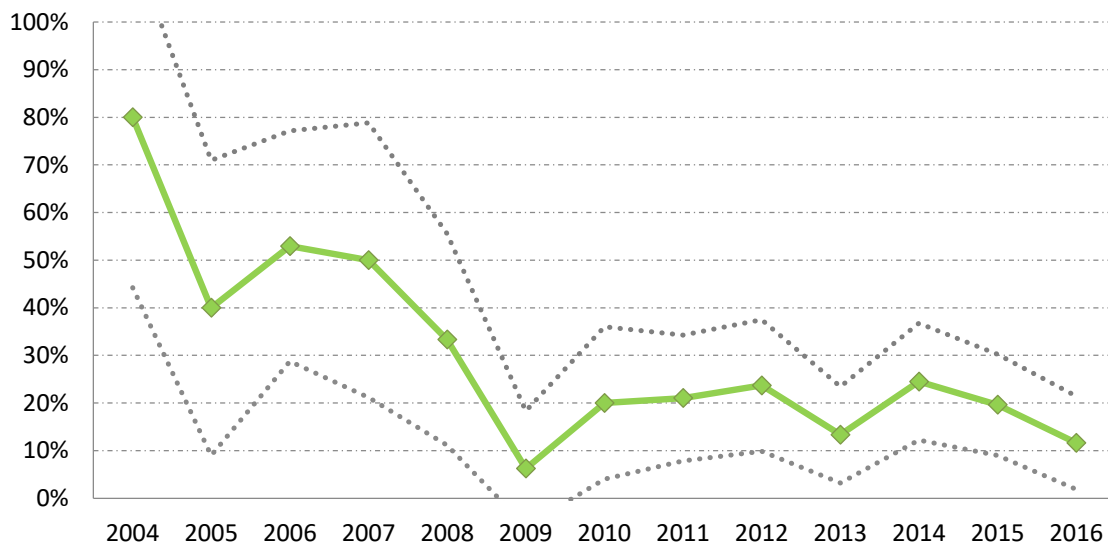


Figure 53 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant aux Thriméthoprimes-Sulfamidés, entre 2004 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Une association significative entre l'année et le nombre de germes résistants aux triméthoprimes sulfamidés est mise en évidence ($p=0,0007$).

(2) Facteur d'impact

Le facteur d'impact global des TMPS est de 73,7. La figure 54 présente l'évolution annuelle du facteur d'impact des TMPS au cours de la période de l'étude, soit entre 2004 et 2016.

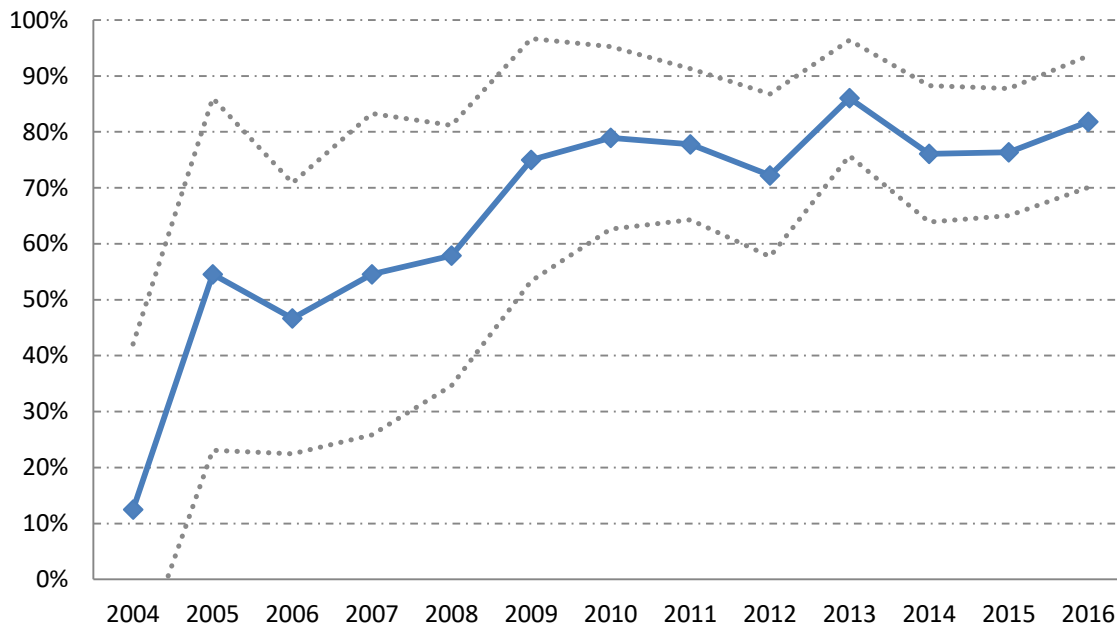


Figure 54 : Evolution annuelle du facteur d'impact des thriméthoprimes-sulfamidés, entre 2004 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Une association significative entre l'année et le facteur d'impact des triméthoprimes sulfamidés est mise en évidence ($p=0,001$).

m) *Enrofloxacin*

(1) Evolution annuelle

La figure 55 présente l'évolution annuelle de la résistance à l'enrofloxacin, entre 2004 et 2016.

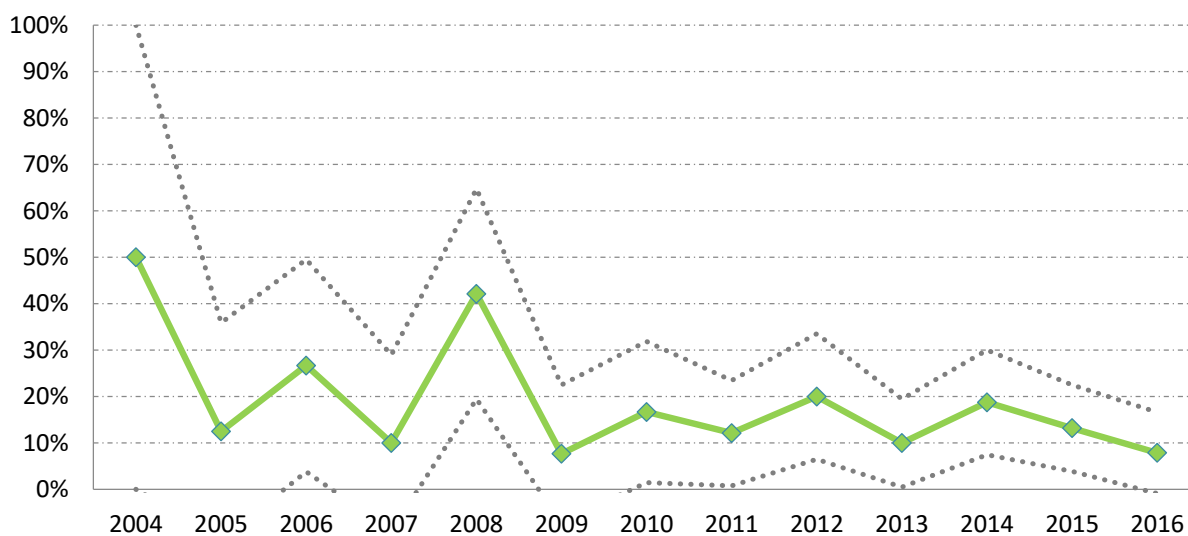


Figure 55 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant à l'enrofloxacin, entre 2004 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Aucune association significative n'est mise en évidence ($p=0,0778$).

(2) Facteur d'impact

Le facteur d'impact global de l'enrofloxacin est de 71,8. La figure 56 présente l'évolution annuelle du facteur d'impact de l'enrofloxacin au cours de la période de l'étude, soit entre 2004 et 2016.

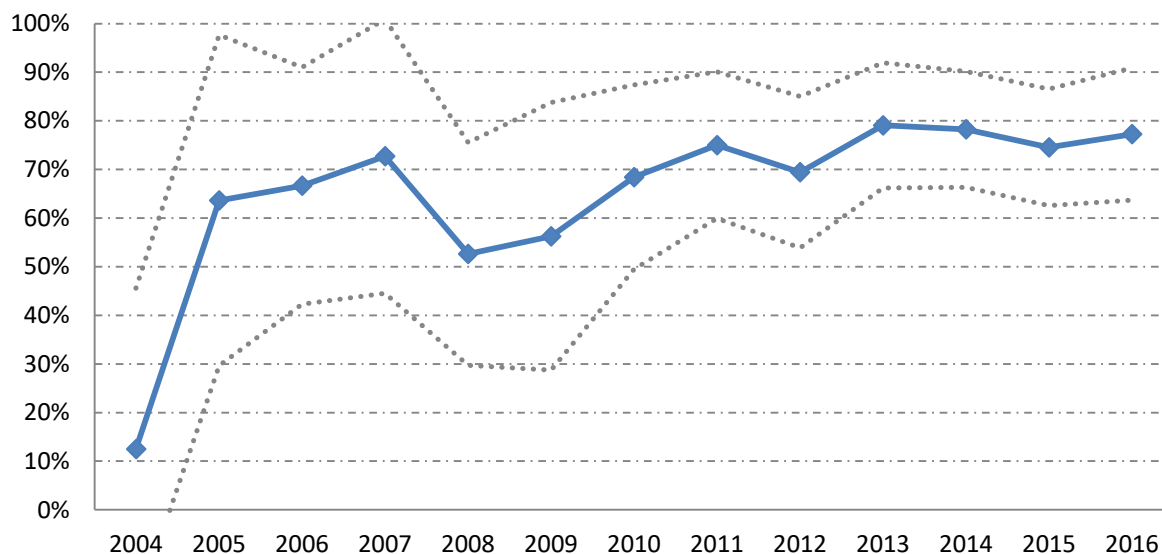


Figure 56 : Evolution annuelle du facteur d'impact de l'enrofloxacin, entre 2004 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Une association significative entre l'année et le facteur d'impact de l'enrofloxacin est mise en évidence ($p=0,012$).

n) *Marbofloxacin*

(1) Evolution annuelle

La figure 57 présente l'évolution annuelle de la résistance à la marbofloxacin, entre 2004 et 2016.

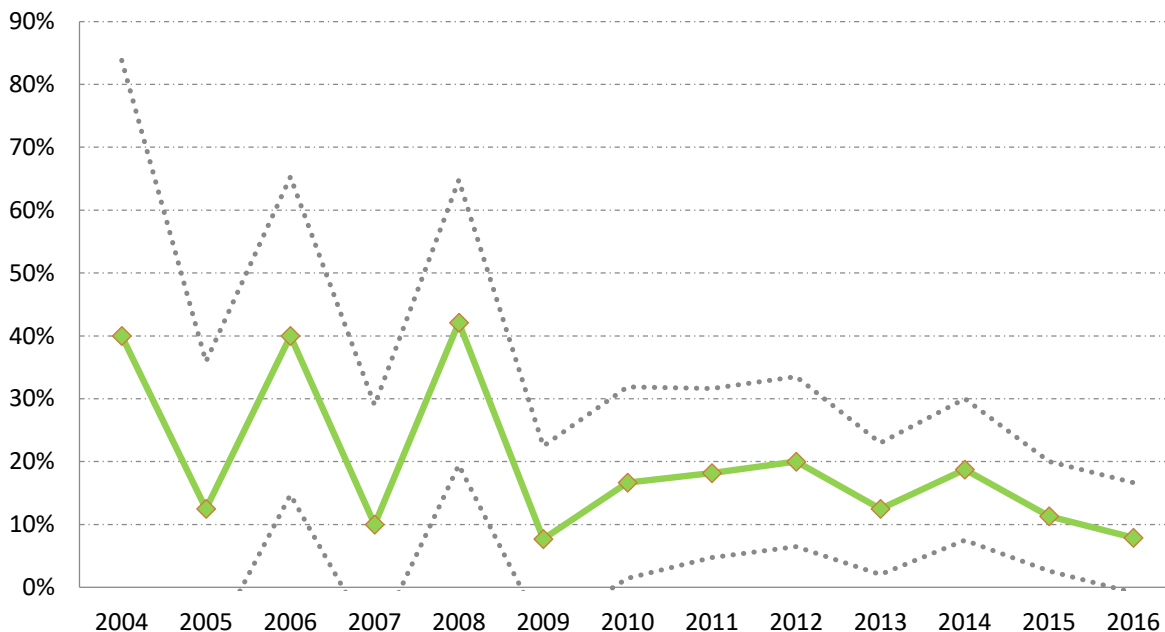


Figure 57 : Evolution annuelle du pourcentage de germe résistant à la marbofloxacin, entre 2004 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Aucune association significative n'est mise en évidence ($p=0,061$).

(2) Facteur d'impact

Le facteur d'impact global de la marbofloxacin est de 70,9. La figure 58 présente l'évolution annuelle du facteur d'impact de la marbofloxacin au cours de la période de l'étude, soit entre 2004 et 2016.

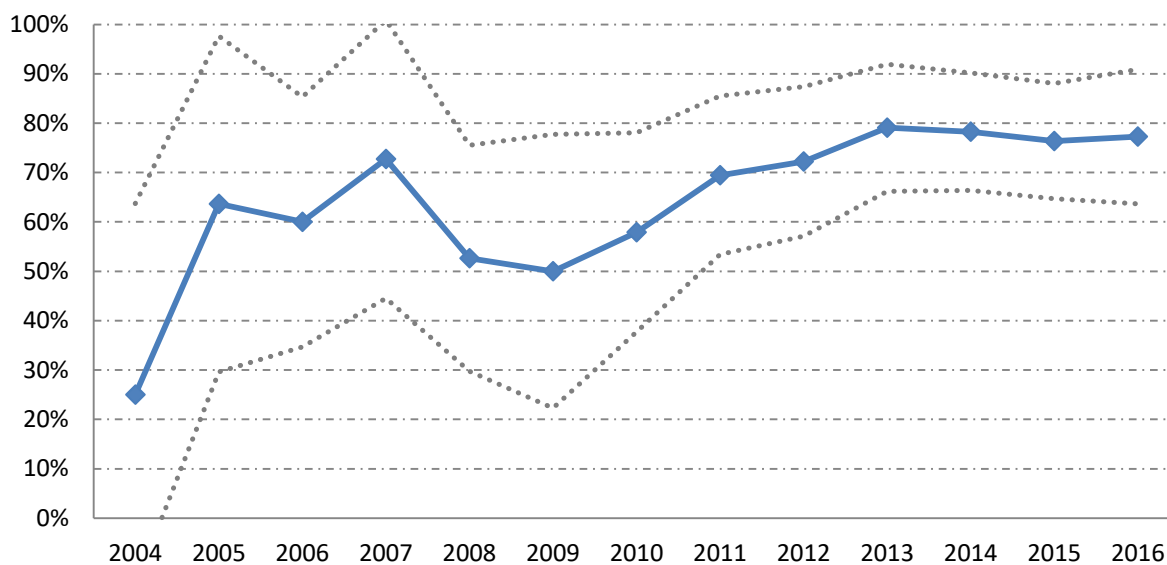


Figure 58 : Evolution annuelle du facteur d'impact de la marbofloxacin, entre 2004 et 2016. Les traits pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 90% de ce pourcentage.

Une association significative entre l'année et le facteur d'impact de l'enrofloxacin est mise en évidence ($p=0,005$).

5. Facteurs de risque

a) *Bactériurie*

La figure 59 présente les facteurs de risque de développer une bactériurie. Les résultats sont présentés avec un algorithme sous forme d'arbre descriptif. L'algorithme pondère les variables étudiées selon l'importance de leur influence dans le développement d'une bactériurie.

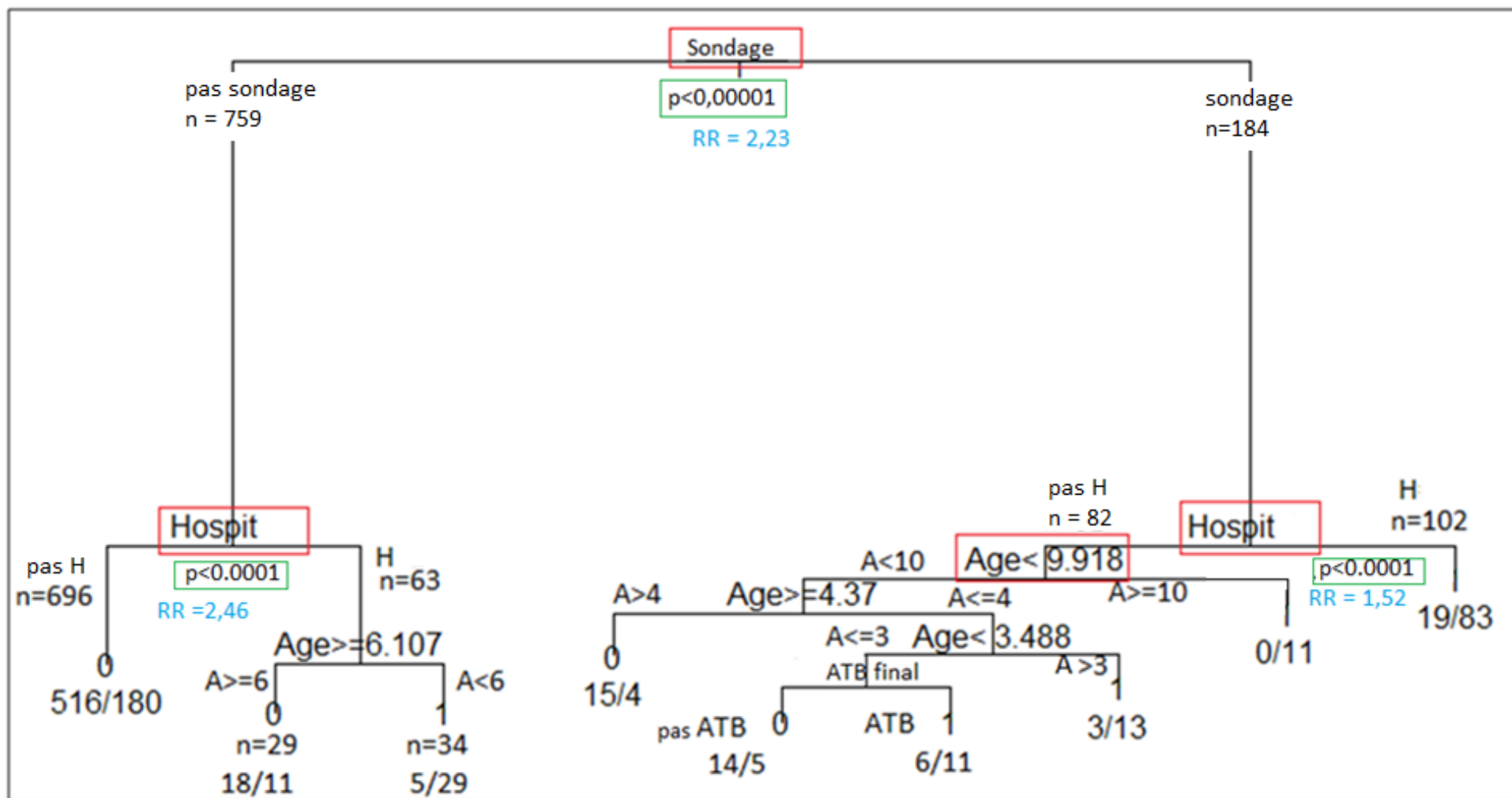


Figure 59 : Facteurs de risque de développer une bactériurie significative chez le chat (n=943). H = hospitalisation ; S = sondage ; ATB = prise d'antibiotiques ; A = âge

Tableau 17 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une bactériurie .

variable	p-value	Risque relatif	Intervalle de confiance
Sondage	<0,00001	2,23	[1,57-3,18]
Hospitalisation (non sondés)	<0,0001	2,46	[1,43-4,21]
Hospitalisation (sondés)	<0,0001	1,52	[0,78-2,94]

Les chats qui ont été sondés et hospitalisés le mois précédent le prélèvement sont ceux qui présentent le plus de risque de développer une bactériurie.

Plus précisément, les chats sondés présentent un risque relatif 2,23 fois plus élevé de développer une bactériurie que les chats non sondés le mois précédent (voir tableau 17).

Parmi les chats sondés, ceux qui ont été hospitalisés le mois précédent sont plus à risque de développer une bactériurie. Ceux qui ont été sondés mais pas hospitalisés sont plus à risque lorsqu'ils sont âgés de plus de 10 ans.

Parmi les chats non sondés, ceux qui ont été hospitalisés le mois précédent présentent un risque relatif 2,46 fois plus élevé de développer une bactériurie que les chats qui ne l'ont pas été, et ce risque est d'autant plus augmenté si les chats ont moins de 6 ans.

b) *Résistance aux antibiotiques*

La même méthode statistique, basée sur des algorithmes sous forme d'arbres descriptifs, a été utilisée afin de décrire les différents facteurs de risque de développer une ou plusieurs résistances aux antibiotiques de l'étude.

(1) Bactérie multi-résistante (BMR)

Les facteurs de risque de développer une BMR sont présentés dans la figure 60.

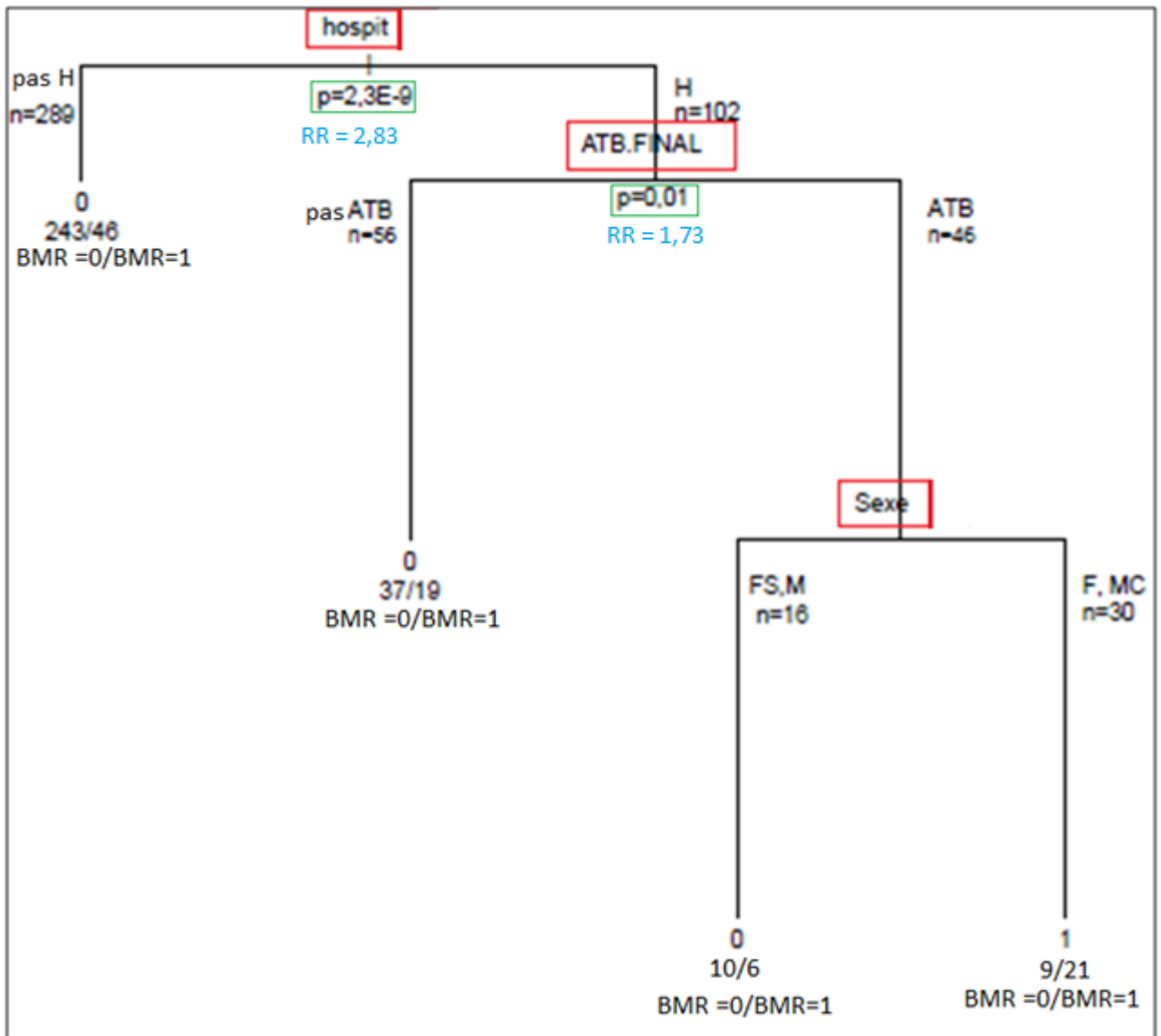


Figure 60 : Présentation des facteurs de risque de développer une BMR (n=391). H = hospitalisation ; ATBfinal/ATB = prise d'antibiotiques ; FS = femelle stérilisée, M = mâle, F= femelle, MC = mâle castré.

Tableau 18 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une bactérie multirésistante.

variable	p-value	Risque relatif	Intervalle de confiance
Hospitalisation	<0,0001	2,83	[1,71-4,68]
ATB	0,012	1,73	[0,77-3,88]

Les principaux facteurs de risque de développer une BMR sont l'hospitalisation puis l'exposition préalable aux antibiotiques.

En effet un chat qui a été hospitalisé dans les 6 mois précédents, présente un risque relatif 2,8 fois élevé de développer une BMR qu'un chat qui n'a pas été hospitalisé, d'autant plus s'il a reçu des antibiotiques auparavant (voir tableau 18).

(2) Autres résistances particulières

Les effectifs des BLSE et CaseHp sont trop faibles pour être exploités statistiquement.

(3) Antibiotiques de l'étude

(a) Pénicilline

Les facteurs de risque de développer une résistance à la pénicilline sont présentés dans la figure 61.

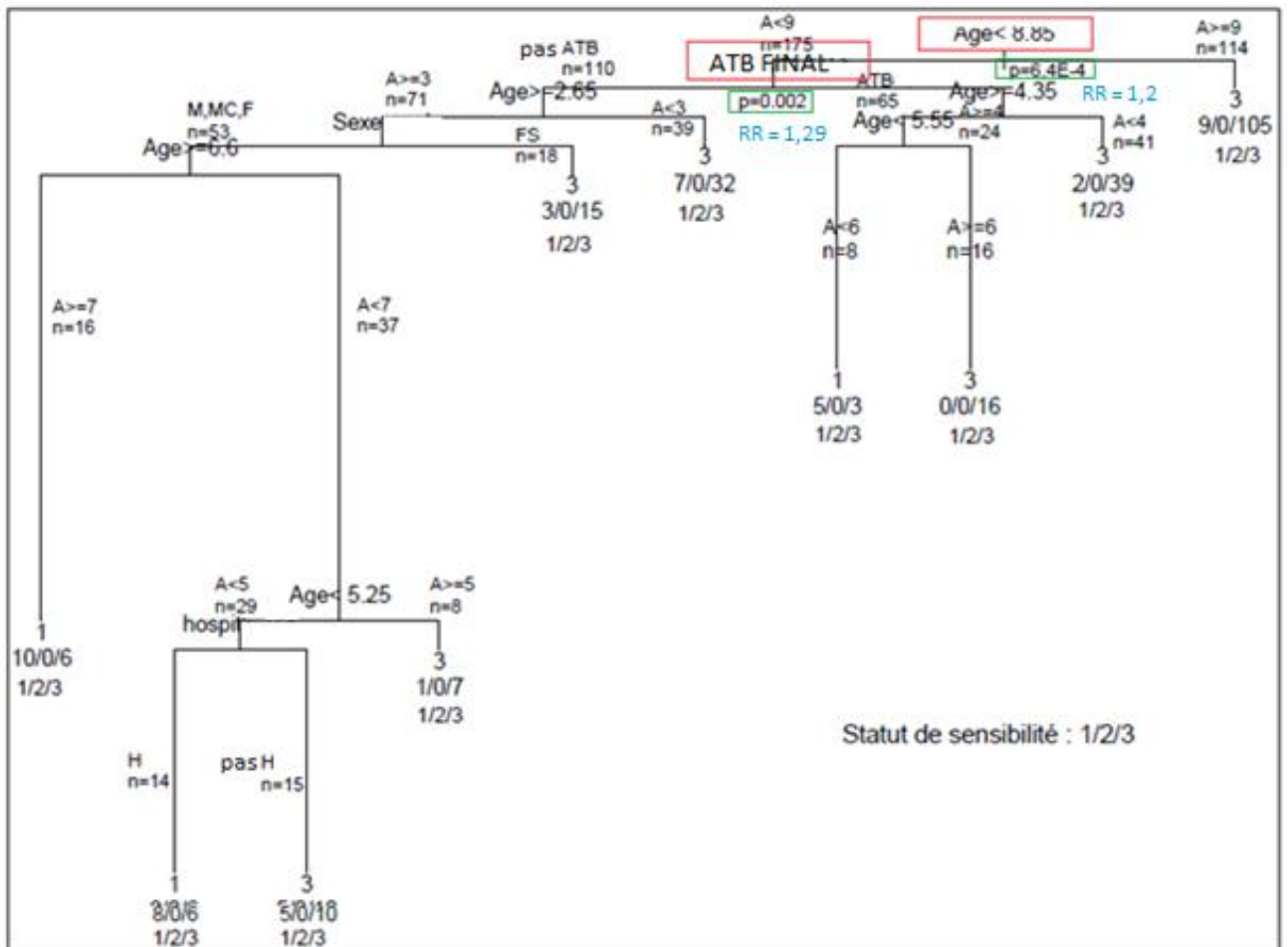


Figure 61 : Description des facteurs de risque de développer une résistance à la Pénicilline (n=289). H = hospitalisation ; ATBfinal/ATB = prise d'antibiotiques ; FS = femelle stérilisée, M = mâle, F= femelle, MC = mâle castré ; A = âge.

Tableau 19 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance à la pénicilline.

variable	p-value	Risque relatif	Intervalle de confiance
Age = 9ans	<0,0001	1,20	[0,56-2,59]
ATB	0,0024	1,29	[0,53-3,12]

Les chats âgés de plus de 9 ans présentent un risque plus important de développer une résistance à la pénicilline, et parmi les chats de moins de 9 ans, ceux qui ont été préalablement exposés à des antibiotiques présentent un risque accru de développer une résistance à la pénicilline (voir tableau 19).

(b) Ampicilline

Les facteurs de risque de développer une résistance à l'ampicilline sont présentés dans la figure 62.

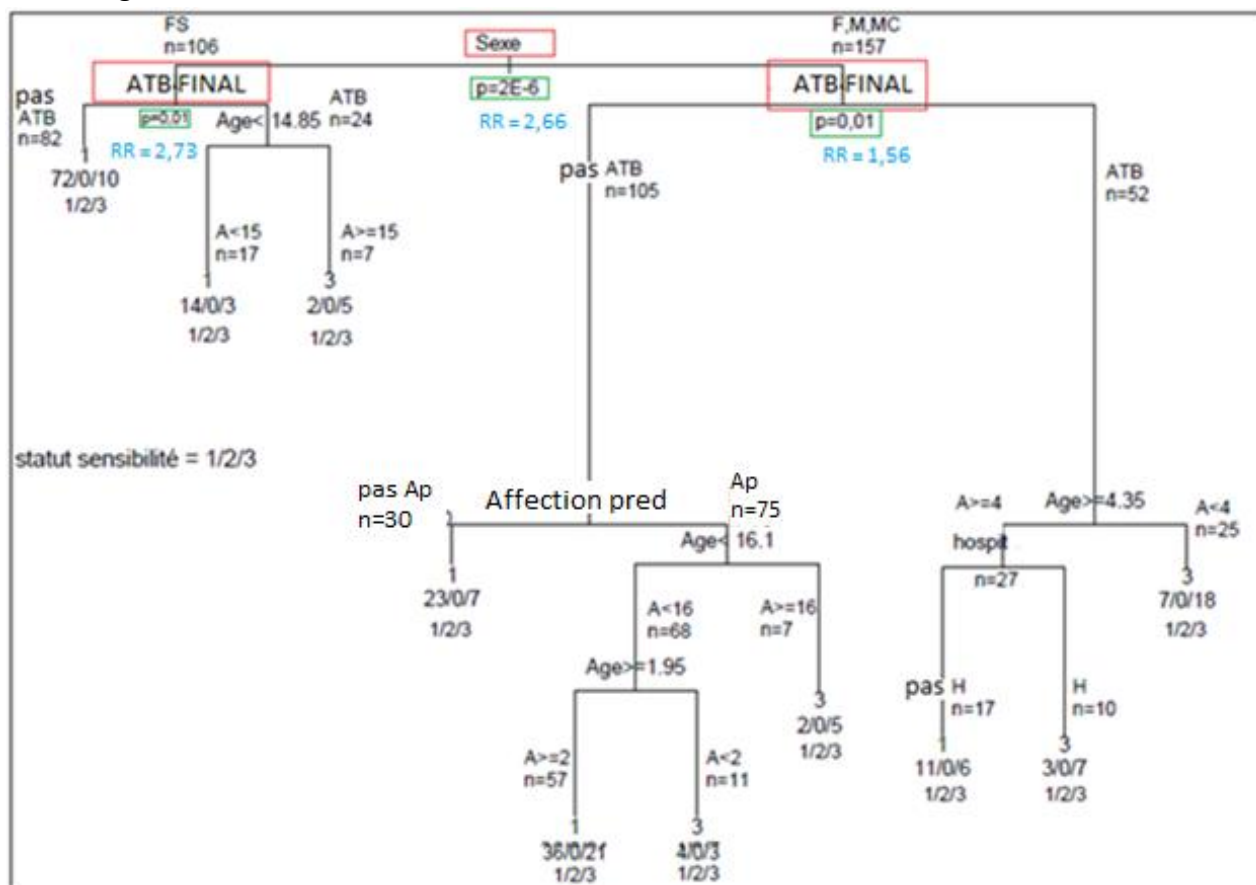


Figure 62 : Description des différents facteurs de risque de développer une résistance à l'ampicilline (n=263). H = hospitalisation ; ATBfinal/ATB = prise d'antibiotiques ; Ap = affection prédisposante ; FS = femelle stérilisée, M = mâle, F= femelle, MC = mâle castré ; A = âge.

Tableau 20 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance à l'ampicilline.

variable	p-value	Risque relatif	Intervalle de confiance
Sexe	<0,0001	2,66	[1,47-4,84]
ATB (fs)	0,011	2,73	[0,93-8,02]
ATB (f,mc,m)	0,015	1,56	[0,79-3,09]

Les mâles entiers, ou non, et les femelles entières présentent un risque relatif 2,66 fois plus élevé de développer une résistance à l'ampicilline que les femelles stérilisées (voir tableau 20).

Quelque soit le sexe de l'animal, les chats qui ont été préalablement exposés à des antibiotiques présentent un risque accru de développer une résistance à l'ampicilline.

(c) Amoxicilline - Acide clavulanique

Les facteurs de risque de développer une résistance à l'amoxicilline – acide clavulanique (AMC) sont présentés dans la figure 63.

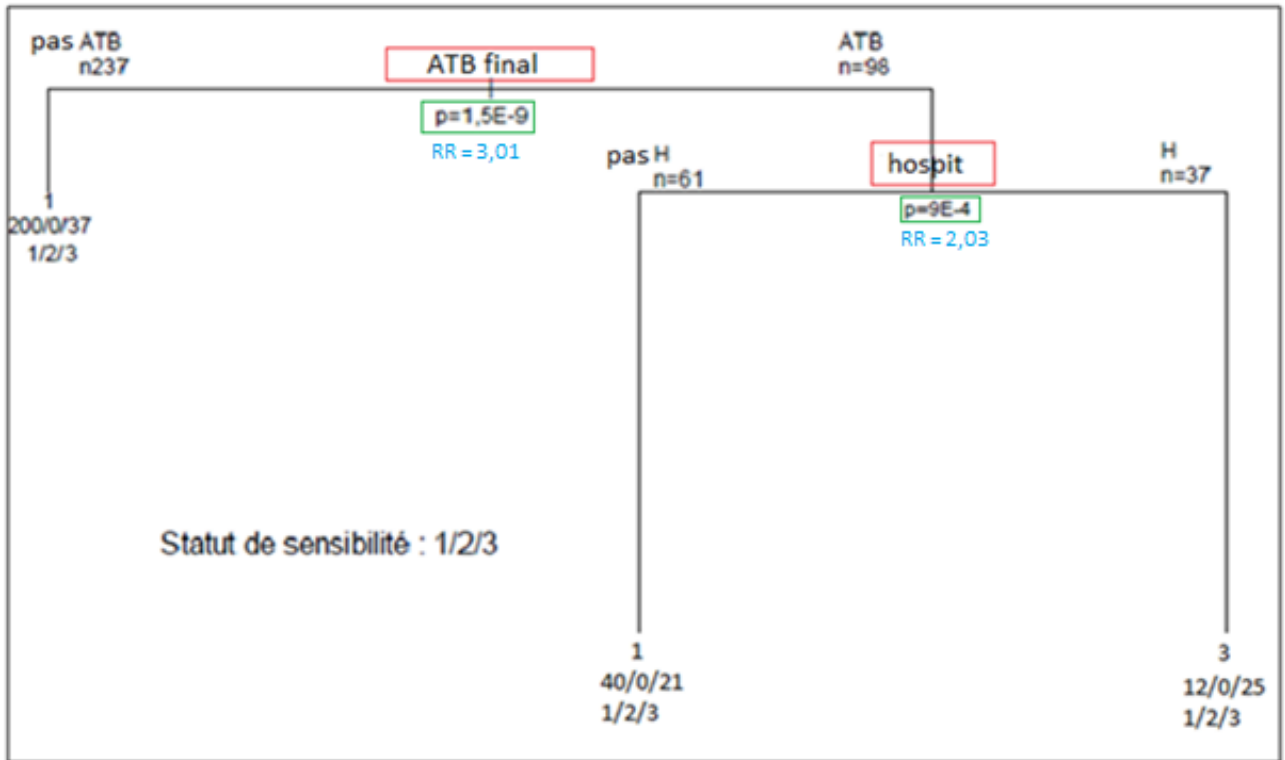


Figure 63 : Description des différents facteurs de risque de développer une résistance à l'amoxicilline acide-clavulanique (n=335). H = hospitalisation ; ATBfinal/ATB = prise d'antibiotiques

Tableau 21 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance à l'AMC.

variable	p-value	Risque relatif	Intervalle de confiance
ATB	<0,0001	3,01	[1,77-5,11]
Hospitalisation	0,0009	2,03	[0,85-4,81]

Les chats exposés à des antibiotiques et hospitalisés dans les 6 mois précédents sont ceux qui présentent le plus de risque de développer une résistance à l'AMC.

Plus précisément, les chats exposés aux antibiotiques ont un risque relatif 3x plus élevé de développer une résistance à l'AMC que ceux qui n'ont pas été exposés. Ce risque est augmenté si ces chats ont été hospitalisés dans les 6 mois précédents (voir tableau 21).

(d) Céfalexine

Les facteurs de risque de développer une résistance à la céfalexine sont présentés dans la figure 64.

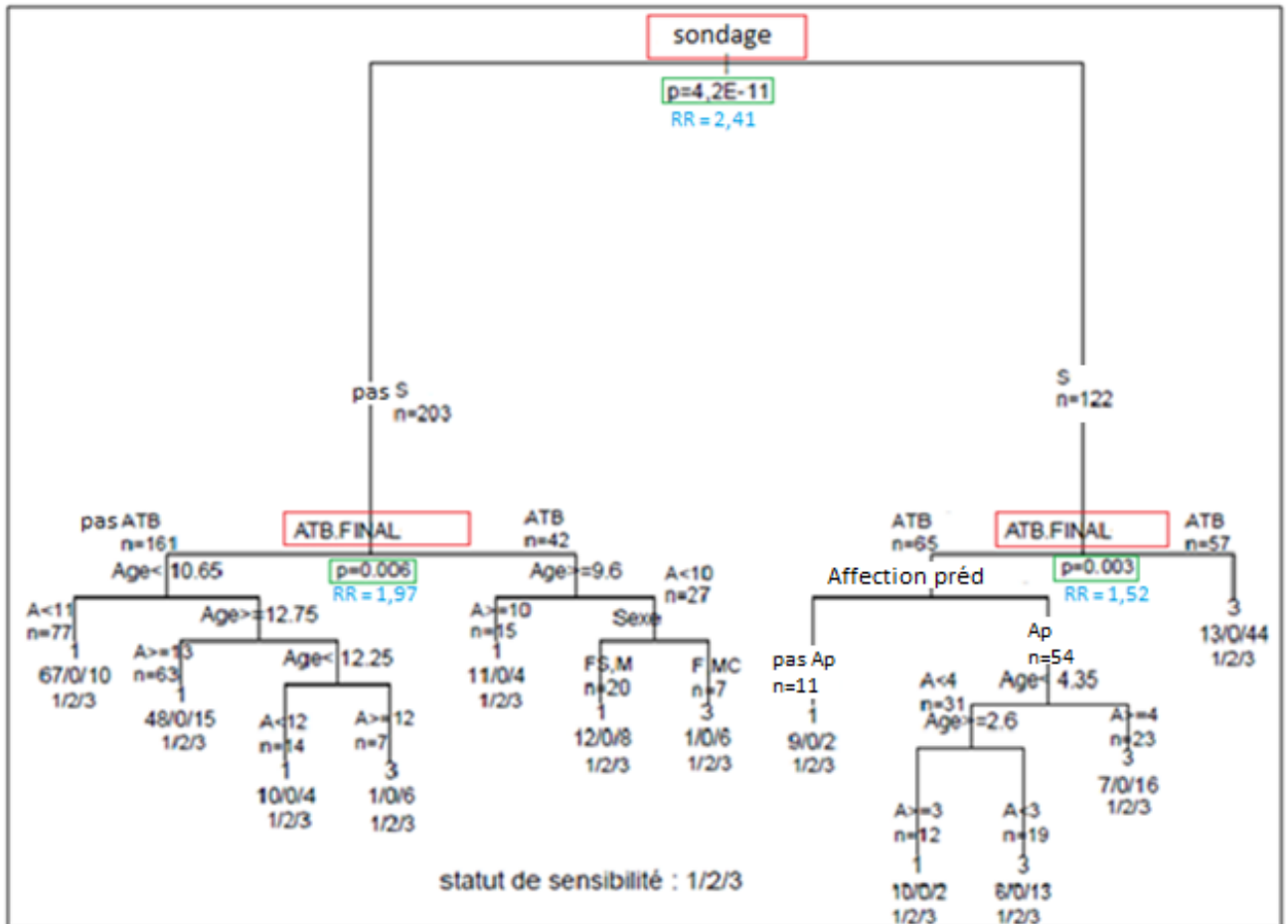


Figure 64 : Description des différents facteurs de risque de développer une résistance à la céfalexine (N=325). S = sondage ; H = hospitalisation ; ATBfinal/ATB = prise d'antibiotiques ; Ap = affection prédisposante ; FS = femelle stérilisée, M = mâle, F= femelle, MC = mâle castré ; A = âge.

Tableau 22 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance à la céfalexine.

variable	p-value	Risque relatif	Intervalle de confiance
Sondage	<0,0001	2,41	[1,49-3,92]
ATB (non sondés)	0,006	1,97	[0,96-4,04]
ATB (sondés)	0,003	1,52	[0,69-3,34]

Les chats ayant été préalablement sondés présentent un risque relatif 2,4 fois plus élevé de développer une résistance à la céfalexine que les chats non sondés.

Qu'ils aient été sondés ou non, les chats ayant été exposés préalablement à des antibiotiques présentent un risque accru de développer une résistance à la céfalexine (voir tableau 22).

(e) Ceftiofur

Aucune exploitation statistique n'a été réalisée pour le ceftiofur (population trop faible, n=43).

(f) Cefquinome

Les facteurs de risque de développer une résistance à la cefquinome sont présentés dans la figure 65.

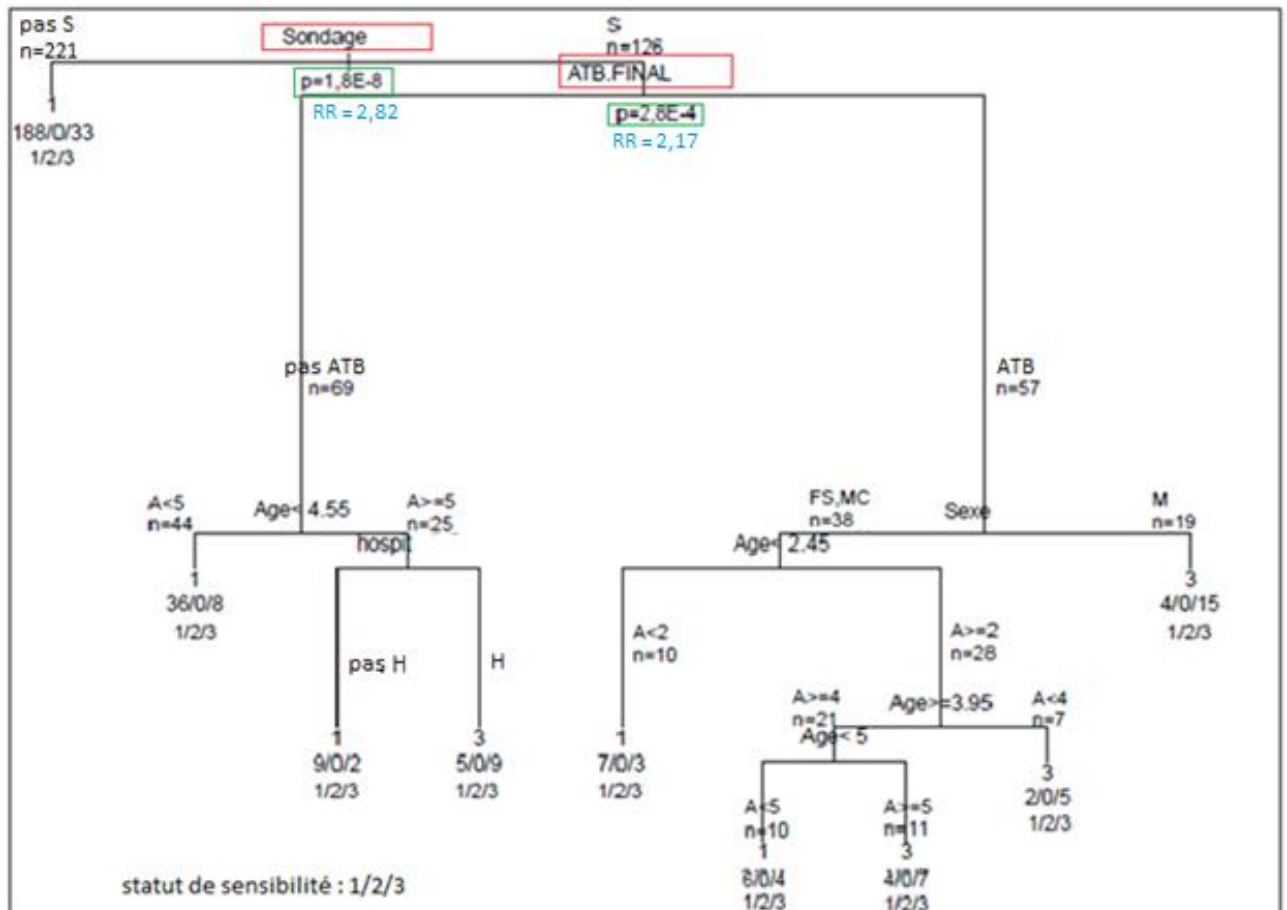


Figure 65 : Description des différents facteurs de risque de développer une résistance à la cefquinome (n=347). S = sondage ; H = hospitalisation ; ATBfinal/ATB = prise d'antibiotiques ; FS = femelle stérilisée, M = mâle, F= femelle, MC = mâle castré ; A = âge.

Tableau 23 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance à la cefquinome.

variable	p-value	Risque relatif	Intervalle de confiance
Sondage	<0,0001	2,82	[1,69-4,70]
ATB	0,0003	2,17	[1,02-4,58]

Les chats ayant été préalablement sondés présentent un risque relatif 2,8 fois plus élevé de développer une résistance à la cefquinome que ceux qui ne l'ont pas été (voir tableau 23).

Parmi les chats sondés, ceux ayant été exposés aux antibiotiques préalablement présentent un risque relatif 2,2 fois plus élevé de développer une résistance à la cefquinome que ceux qui ne l'ont pas été (voir tableau 23).

(g) Céfovécine

Les facteurs de risque de développer une résistance à la céfovécine sont présentés dans la figure 66.

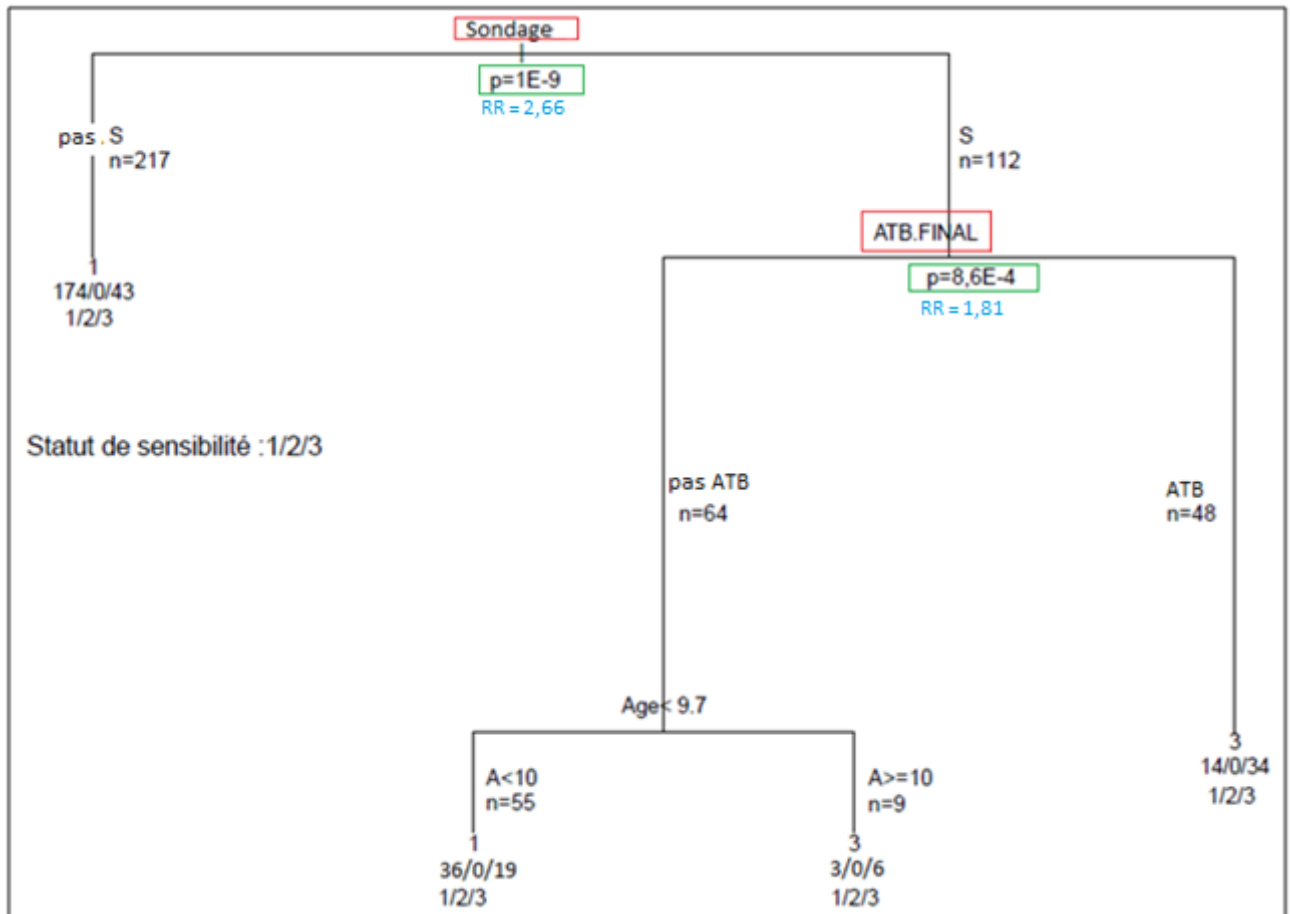


Figure 66 : Description des différents facteurs de risque de développer une résistance à la céfovécine (N=329). S = sondage ; ATBfinal/ATB = prise d'antibiotiques ; A = âge.

Tableau 24 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance à la céfovécine.

variable	p-value	Risque relatif	Intervalle de confiance
Sondage	<0,0001	2,66	[1,61-4,38]
ATB	0,0009	1,81	[0,82-4,04]

Les chats ayant été préalablement sondés présentent un risque relatif 2,7 fois plus élevé de développer une résistance à la céfovécine que ceux qui ne l'ont pas été. Ce risque est d'autant plus augmenté si ces chats ont été préalablement exposés à des antibiotiques (voir tableau 24).

(h) Gentamicine

Les facteurs de risque de développer une résistance à la gentamicine sont présentés dans la figure 67.

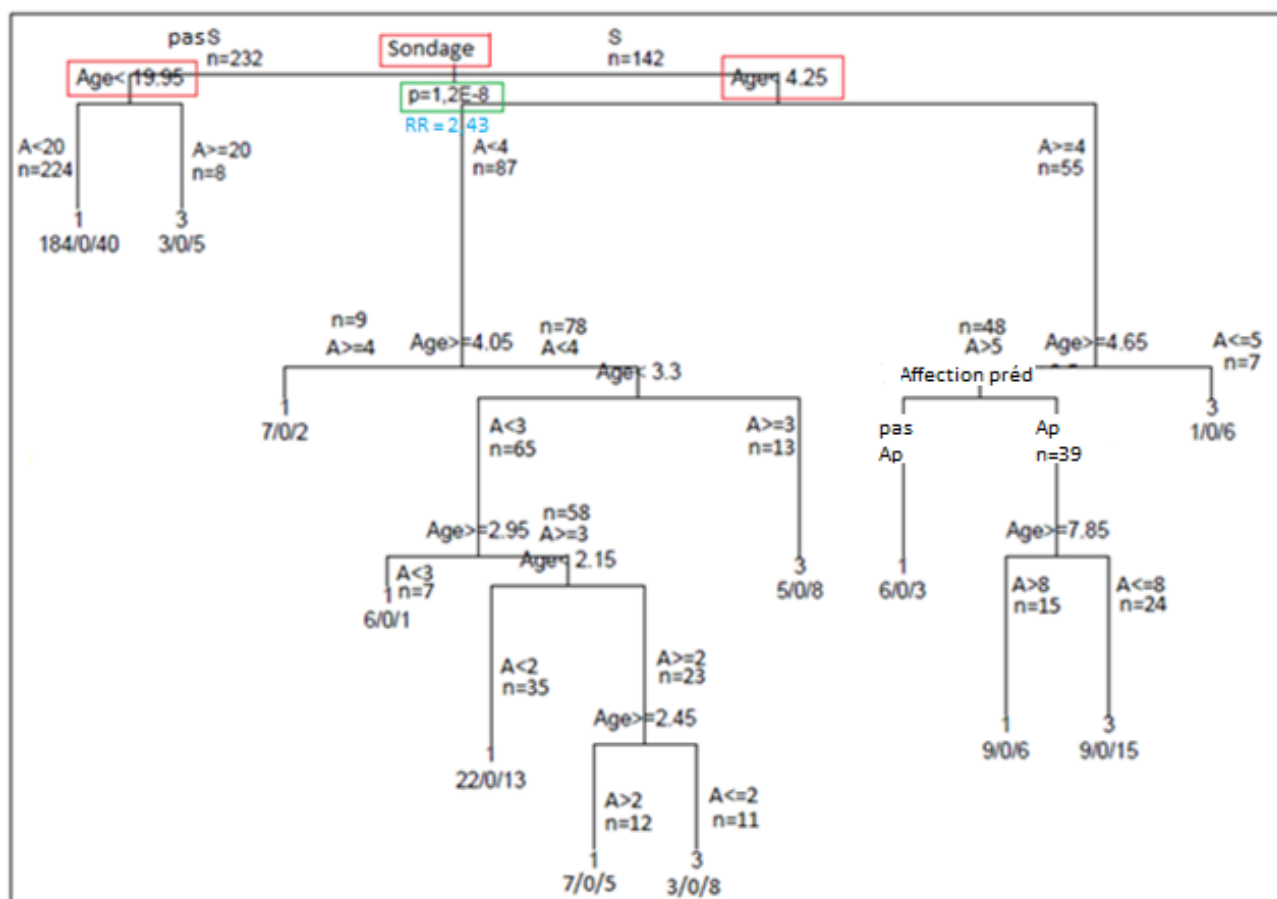


Figure 67 : Description des différents facteurs de risque de développer une résistance à la gentamicine (n=374). S = sondage ; Ap = affection prédisposante ; A = âge.

Tableau 25 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance à la gentamicine.

variable	p-value	Risque relatif	Intervalle de confiance
Sondage	<0,0001	2,43	[1,53-3,87]
Age=20	0,0017	3,5	[0,8-15,25]
Age=4	0,016	1,28	[0,65-2,53]

Les chats ayant été préalablement sondés présentent un risque relatif 2,4 fois plus élevé de développer une résistance à la gentamicine que ceux qui ne l'ont pas été (voir tableau 25).

(i) Doxycycline

Les facteurs de risque de développer une résistance à la doxycycline sont présentés dans la figure 68.

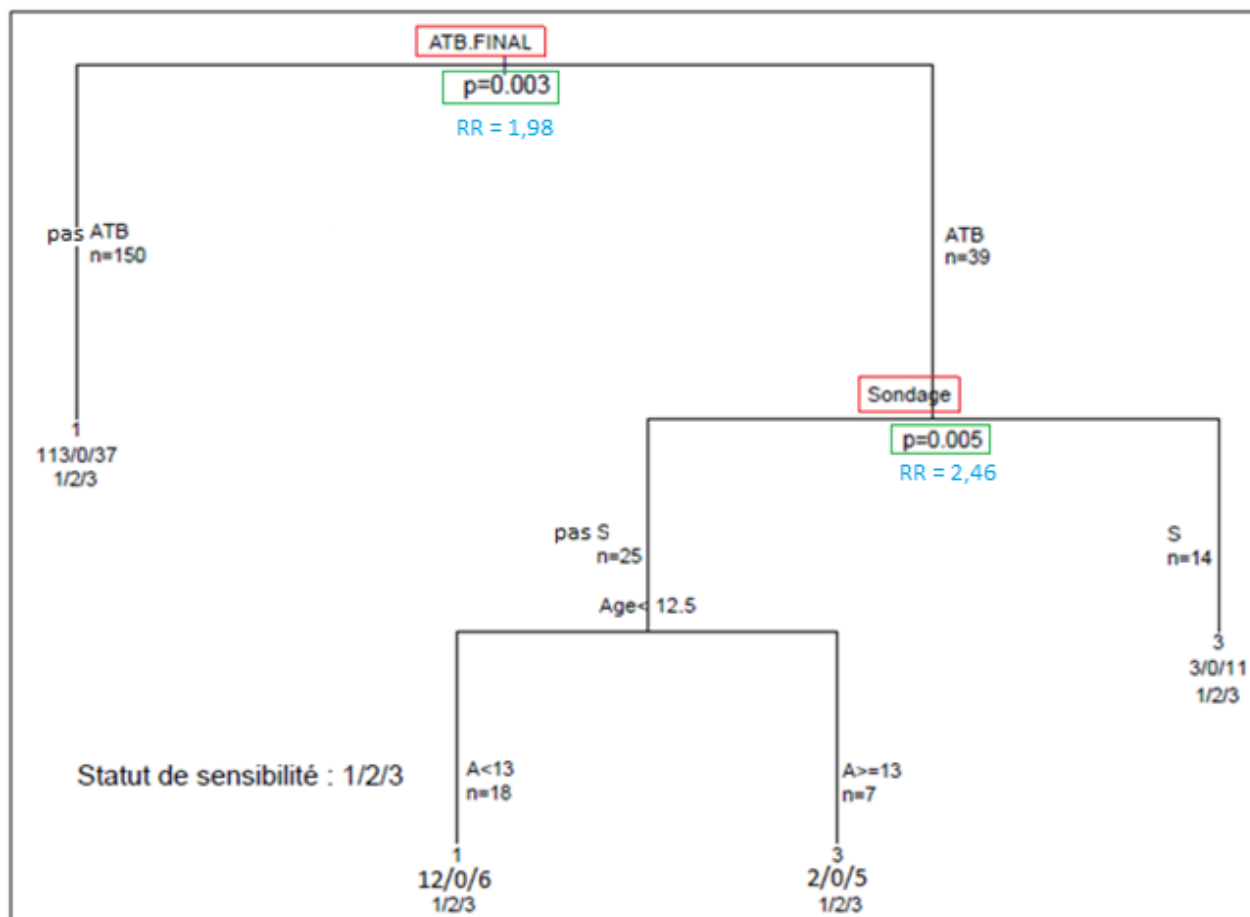


Figure 68 : Description des différents facteurs de risque de développer une résistance à la doxycycline (n=189). S = sondage ; ATBfinal/ATB = prise d'antibiotiques ; A = âge.

Tableau 26 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance à la doxycycline.

variable	p-value	Risque relatif	Intervalle de confiance
ATB	0,0034	1,98	[0,95-4,10]
Sondage	0,0053	2,46	[0,53-11,32]

Les chats qui ont été sondés et exposés à des antibiotiques dans les 6 mois précédents présentent un risque plus élevé de développer une résistance à la doxycycline que les chats qui ne l'ont pas été (voir tableau 26).

(j) Triméthoprimes Sulfamidés

Les facteurs de risque de développer une résistance aux triméthoprimes-sulfamidés sont présentés dans la figure 69.

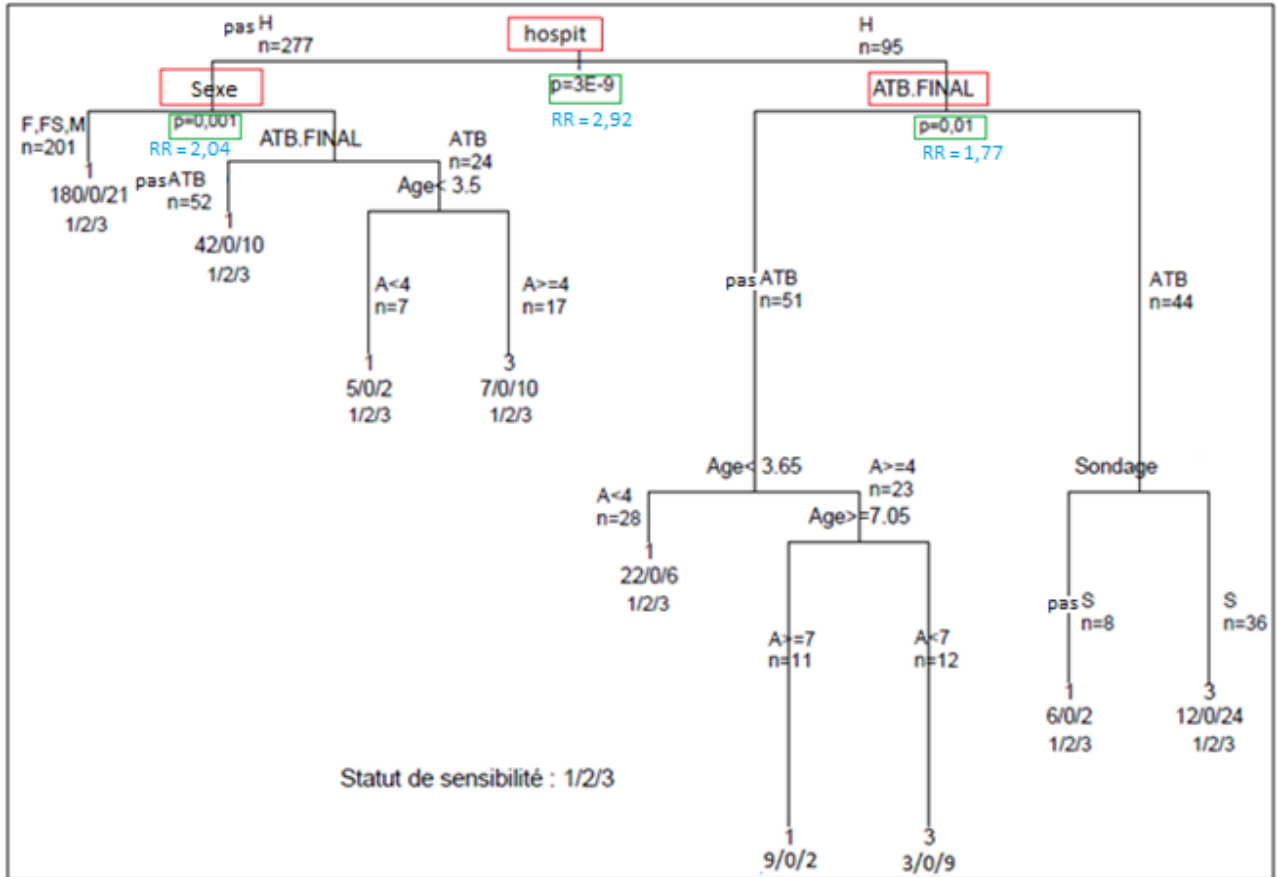


Figure 69 : Description des différents facteurs de risque de développer une résistance aux triméthoprimes-sulfamidés (n=372). S = sondage ; H = hospitalisation ; ATBfinal/ATB = prise d'antibiotiques ; FS = femelle stérilisée, M = mâle, F= femelle, MC = mâle castré ; A = âge.

Tableau 27 : statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance aux TMPS

variable	p-value	Risque relatif	Intervalle de confiance
Hospitalisation	<0,0001	2,92	[1,74-4,90]
ATB	0,012	1,77	[0,8-15,25]
Sexe	0,0012	2,04	[0,94-4,45]

Les chats ayant été préalablement hospitalisés présentent un risque relatif 2,9 fois plus élevé de développer une résistance aux TMPS que ceux qui ne l'ont pas été. Ce risque est accru si les chats hospitalisés ont été préalablement exposés à des antibiotiques (voir tableau 27).

(k) Enrofloxacin

Les facteurs de risque de développer une résistance à l'enrofloxacin sont présentés dans la figure 70.

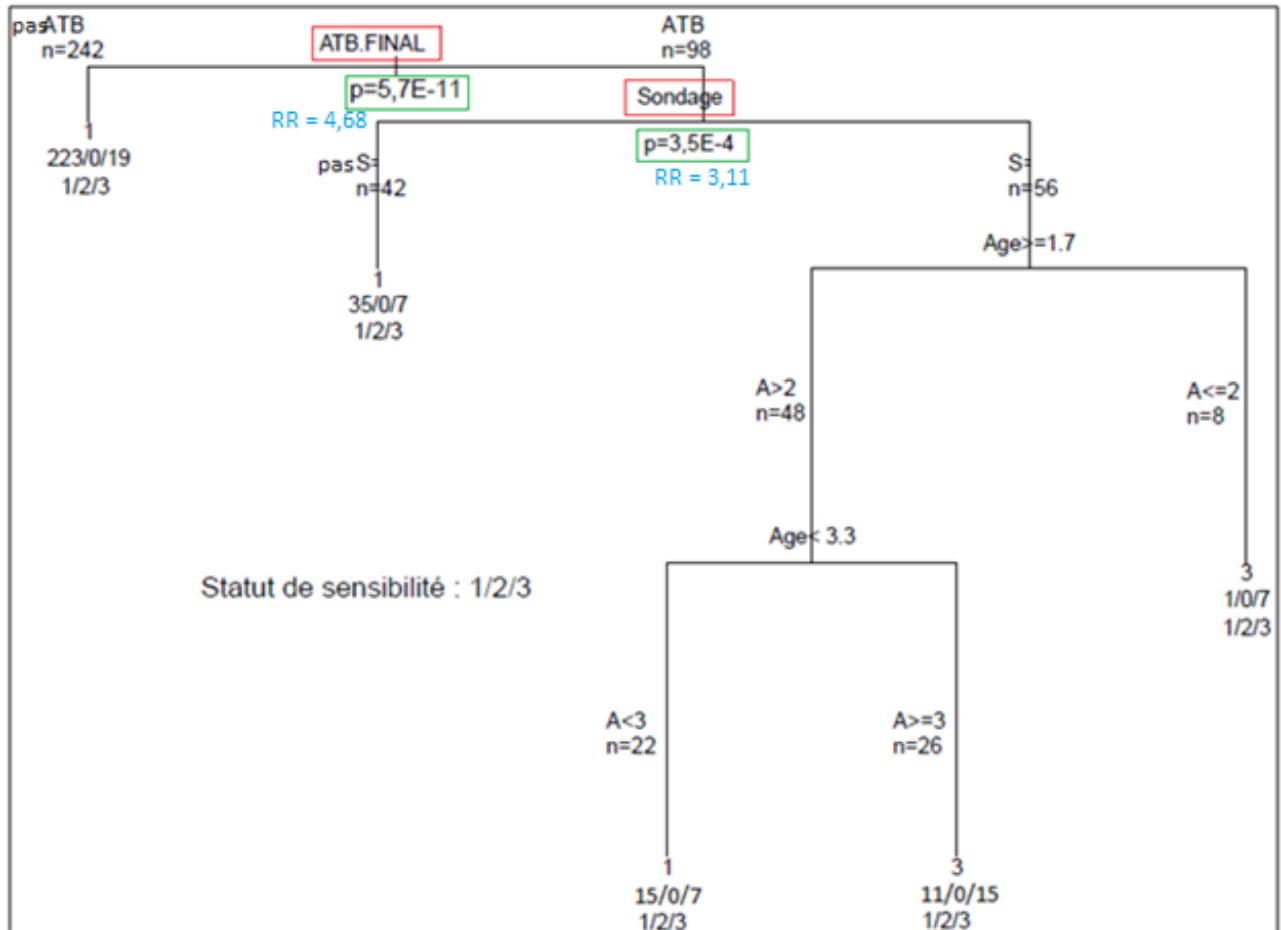


Figure 70 : Description des différents facteurs de risque de développer une résistance à l'enrofloxacin (n=340). S = sondage ; ATBfinal/ATB = prise d'antibiotiques ; A = âge.

Tableau 28 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance à l'enrofloxacin.

variable	p-value	Risque relatif	Intervalle de confiance
ATB	<0.0001	4,68	[2,51-8,72]
Sondage	0,0004	3,11	[1,18-8,16]

Les chats ayant été préalablement exposés à des antibiotiques présentent un risque relatif 4,7 fois plus élevé de développer une résistance à l'enrofloxacin que ceux qui ne l'ont pas été.

Parmi les chats exposés, ceux ayant été sondés préalablement présentent un risque relatif 3,1 fois plus élevé de développer une résistance à l'enrofloxacin que ceux qui ne l'ont pas été (voir tableau 28).

(I) Marbofloxacin

Les facteurs de risque de développer une résistance à la marbofloxacin sont présentés dans la figure 71.

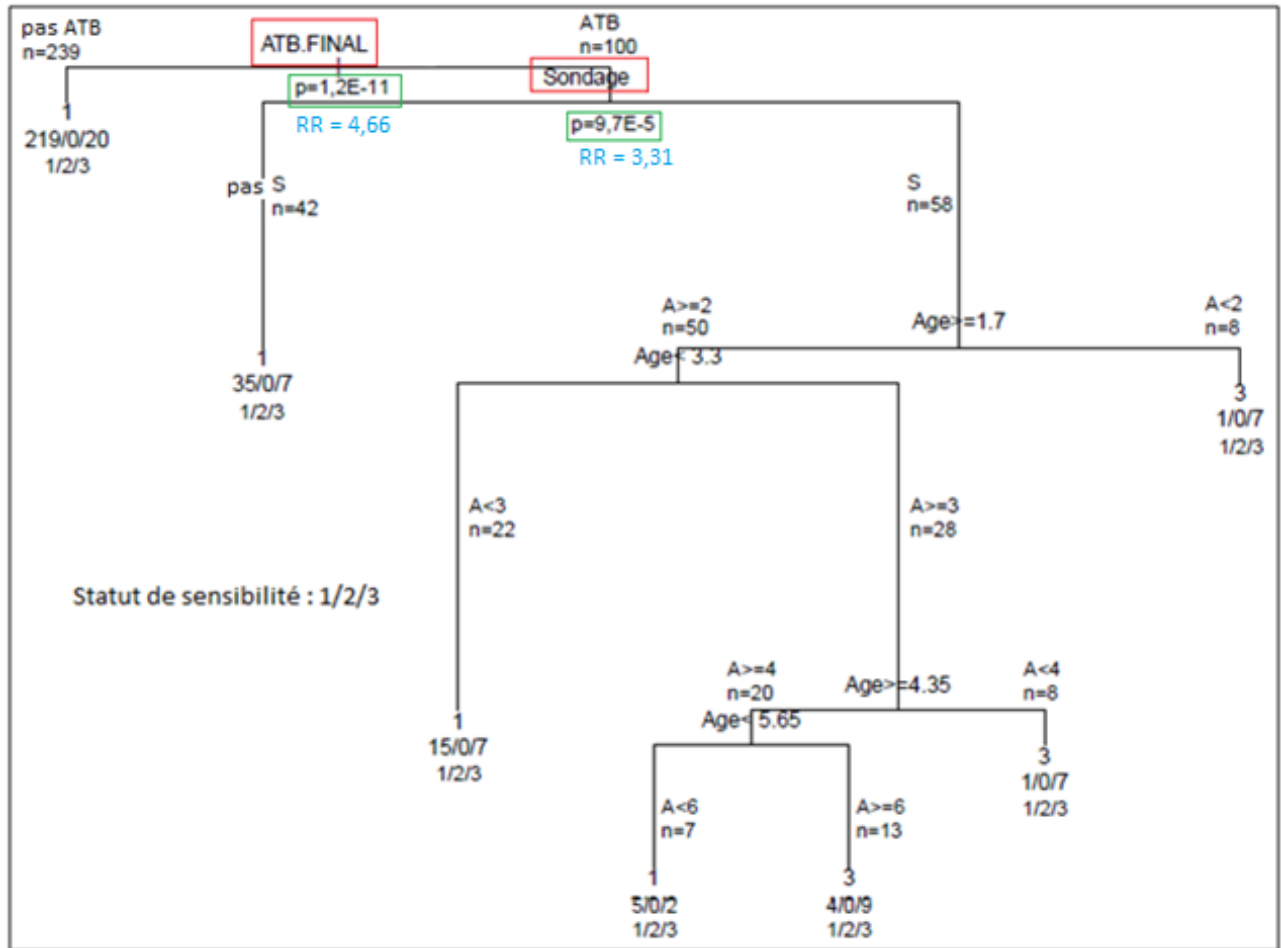


Figure 71 : Description des différents facteurs de risque de développer une résistance à la marbofloxacin (N=339). S = sondage ; ATBfinal/ATB = prise d'antibiotiques ; A = âge.

Tableau 29 : Statistiques associées aux facteurs de risque de développer une résistance à la marbofloxacin.

variable	p-value	Risque relatif	Intervalle de confiance
ATB	<0.0001	4,66	[2,53-8,57]
Sondage	0,0004	3,31	[1,26-8,67]

Les chats ayant été préalablement exposés à des antibiotiques présentent un risque relatif 4,7 fois plus élevé de développer une résistance à la marbofloxacin que ceux qui ne l'ont pas été.

Parmi les chats exposés, ceux ayant été sondés préalablement présentent un risque relatif 3,1 fois plus élevé de développer une résistance à la marbofloxacin que ceux qui ne l'ont pas été (voir tableau 29).

(4) Bilan des facteurs de risque

La figure 72 regroupe l'ensemble des facteurs de risque de développer une résistance spécifique à chaque antibiotique de l'étude. Le diagramme se répartit de la manière suivante : pour chaque antibiotique, le contexte associé au bâtonnet qui atteint 1 représente le principal facteur de risque de développer une résistance puis celui qui atteint 0,75 correspond au second facteur de risque de développer une résistance etc.

Ainsi, les contextes qui ressortent le plus en tant que facteurs de risque sont : la prise d'antibiotiques, le sondage urinaire et l'hospitalisation dans les 6 mois précédents. L'âge ressort fréquemment mais son interprétation ne semble pas pertinente.

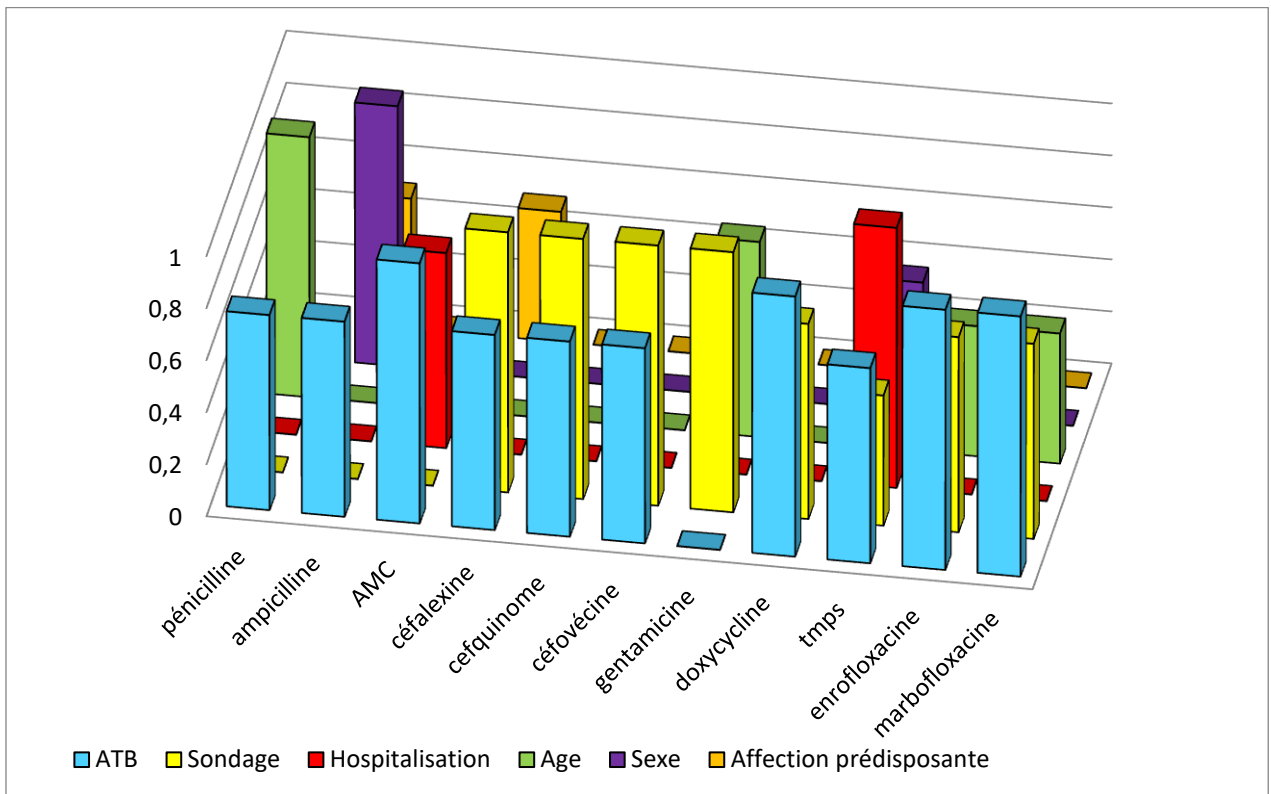


Figure 72 : Représentation des différents facteurs de risque de développer une résistance aux antibiotiques de l'étude. ATB = prise d'antibiotique(s) dans les 6 mois précédents ; Hospitalisation : dans les 6 mois précédents ; Sondage : dans les 6 mois précédents.

D. DISCUSSION

1. Description épidémiologique de la population source et comparaison avec la population témoin.

L'étude de Martinez-Ruzafa et al. (2012), est à la seule à notre connaissance, à comparer les caractéristiques des chats avec ITU avec celles d'une population témoin avec preuve d'absence d'ITU, qu'il y ait présence d'une affection prédisposante, des antécédents d'intervention chirurgicale ou non. Cependant, dans cette étude, la population témoin a été construite à partir de chats sains choisis pour l'étude, en vérifiant qu'ils présentaient une bactériologie urinaire négative, à la différence la population témoin de la présente étude.

La présence d'une population témoin permet d'établir des associations définitives entre des variables et de montrer leur significativité. Les études qui n'utilisent pas de population témoin, ou celles dont la population témoin est choisie parmi la population féline générale, sans bactériologie urinaire, sont sujettes aux erreurs dues à la potentielle introduction de chats sans signes cliniques dans la population témoin.

a) Prévalence/incidence

Les résultats de notre étude indiquent une prévalence des bactériuries significatives autours de 1% parmi tous les chats présentés en consultation à l'ENVT. La prévalence des ITUs chez le chat est controversée, avec des chiffres allant de 3 à 40%. Cela s'explique en partie par les différences de critères d'inclusion de chaque étude et donc des populations étudiées. Par ailleurs plus de la moitié (61%) des chats présentant une bactériurie sont asymptomatiques, il est vraisemblable que cette valeur de prévalence sous-estime la réalité.

b) Variables épidémiologiques

La médiane d'âge des deux populations de l'étude est d'environ 7ans, et les chats de ces populations sont répartis de manière homogène en termes d'âge. Ces observations sont en accord avec les résultats de récentes études (Martinez-Ruzafa et al. 2012; Dorsch et al. 2016) mais différent d'études précédentes qui suggéraient que les ITUs étaient surreprésentées chez les chats âgés (Lekcharoensuk, Osborne, et Lulich 2001; Bailiff et al. 2006a; Litster et al. 2009a). L'hypothèse a été que le déclin du système immunitaire associé avec l'avancée de l'âge pouvaient augmenter le risque de développer une ITU (J.D. White et al. 2016; Mayerroenne et al. 2007; Bailiff et al. 2006b). A l'inverse nos données montrent une distribution uniforme des ITUs dans les chats de tout âge. Cela pourrait s'expliquer par le fait d'avoir inclus les chats ayant eu une intervention transurétrale ou bien une chirurgie urogénitale. Ces chats étant en moyenne plus jeunes que ceux n'ayant pas reçu ce type d'intervention dans notre étude et qui ont été exclus des autres études, élevant ainsi l'âge médian des chats de la population cas.

Le genre ne s'est pas révélé être un facteur de risque significatif de développer une bactériurie. Les mâles étaient légèrement surreprésentés à la fois dans la population source (54,6%) et la population témoin (61,2%). Si les chats présentés pour obstruction urinaire ou bien ayant des antécédents d'intervention chirurgicale uro-génitale étaient retirés, alors les femelles seraient légèrement surreprésentées dans la population source (environ 60%). Ces résultats sont similaires à certaines études (Martinez-Ruzafa et al. 2012; Hernandez et al. 2014) mais diffèrent de précédentes études, où les femelles semblaient plus sensibles aux ITUs (Lekcharoensuk, Osborne, et Lulich 2001; Litster et al. 2009a; Mayerroenne et al. 2007; Bailiff et al. 2006b; Kirsch 1998). Cette divergence des résultats de la littérature peut s'expliquer par une diversité des critères d'inclusion de chaque étude.

Nos résultats ont montré que les populations source et témoin étaient similaires quant à la répartition de l'âge et du sexe (y compris le statut reproducteur). Cette similitude constitue un bon argument dans la fiabilité de nos interprétations issues des autres points de comparaison entre ces deux populations.

c) Variables cliniques

(1) Exposition aux antibiotiques

Les chats atteints de bactériurie significative sont plus souvent exposés aux antibiotiques avant la réalisation de la culture que les chats du groupe témoin. Les caractéristiques épidémiologiques des deux groupes étant très proches, la fréquence d'exposition aux antibiotiques pourrait être liée à la différence relative au nombre d'animaux sondés ($p < 0.00001$) et/ou hospitalisés ($p < 0.00001$). En effet le fait d'avoir été sondé et/ou hospitalisé représente un contexte important de prescription d'antibiotiques en médecine vétérinaire.

Par ailleurs, nos données indiquent une diminution significative de la fréquence d'exposition aux antibiotiques, du moins dans les 6 mois précédant le prélèvement urinaire ($p = 0.0044$), parmi les chats bactériuriques. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude permettant de comparer ces résultats. La baisse de l'exposition aux antibiotiques pourrait s'expliquer par l'émergence, ces dernières années, de nombreuses recommandations quant à l'utilisation des antibiotiques (Weese et al. 2011a) dans un contexte global de prise de conscience des risques de santé publique liés à une sur-utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire et humaine. Cette diminution ne se retrouve pas dans la population témoin, possiblement dû au fait d'un pourcentage global d'exposition aux antibiotiques plus faible, prévenant une interprétation statistique correcte de la courbe.

(2) Sondage urinaire antérieur

Le nombre d'animaux sondés a diminué statistiquement au cours du temps dans la population source. Cette diminution ne se retrouve pas dans la population témoin. Cependant le nombre global de chats sondés dans les mois qui précèdent la culture urinaire est plus faible dans la population témoin, ce qui peut interférer avec l'interprétation statistique

La diminution du nombre d'animaux sondés est très vraisemblablement lié à une évolution des recommandations de prise en charge des chats présentés pour obstruction du bas appareil urinaire. Une étude récente (Hugonnard et al. 2013) a mis en évidence une corrélation étroite entre le développement d'une bactériurie significative et la présence d'une sonde urinaire chez des chats présentés pour obstruction urinaire, non infectieuse. Les résultats issus de cette étude ont pu modifier la fréquence de réalisation d'une bactériologie urinaire immédiatement après le sondage. Il est désormais préconisé d'attendre 48h avant de faire une bactériologie de contrôle, de ne plus faire de culture bactériologique directement sur des fragments de sonde urinaire, voire de ne plus réaliser de culture si l'animal ne présente plus de dysurie quelques jours après la sortie d'hospitalisation. Ainsi il est possible que moins de cultures urinaires aient réalisées après sondage parmi les chats sondés à l'ENVT.

(3) Hospitalisation préalable

Une baisse significative au cours des années de l'étude du nombre de chats hospitalisés dans la population source est notée. Cela peut également s'expliquer par une évolution de la prise de conscience des risques liés à l'hospitalisation d'animaux dans les centres de soins intensifs. L'étude d'Hernandez et al. (2014) a souligné l'importance de l'hospitalisation dans le développement de bactéries *E.coli* multirésistantes chez le chat. De plus, les risques d'antibiorésistance liés à l'hospitalisation ont été montrés chez le chien [Dahan, 2014] et largement chez l'Homme (Nseir et al. 2007; Siegel et al. 2007).

Par ailleurs la mise en place au sein de l'ENVT, au début de la période d'étude, d'une consultation dédiée aux chats a pu faciliter la prise en charge de certains patients en dehors du contexte hospitalier. L'espèce féline est en effet connue pour sa sensibilité aux facteurs stressants liés à l'hospitalisation.

(4) Signes cliniques d'affection du bas appareil urinaire félin

Les données de notre étude indiquent que dans 61% des cas de bactériurie, les chats ne manifestent pas de signe clinique du bas appareil urinaire. Ces résultats sont supérieurs à ceux de l'étude de (Martinez-Ruzafa et al. 2012) où 35% des chats étaient asymptomatiques. Cependant, l'étude de Martinez inclue l'« obstruction urinaire » et l'« incontinence urinaire » dans les signes d'ABAU, et lorsque ces cas sont retirés de la catégorie « présence de signe(s) d'ABAU », nous trouvons 65,5% de chats asymptomatiques parmi ceux présentant une bactériurie. Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature (Litster

et al. 2009a; Mayerroenne et al. 2007; Bailiff et al. 2006b; Freitag et al. 2006) et sont comparables avec ceux des chiens où une grande proportion (jusqu'à 54%) présente une bactériurie sans signe clinique associé (Seguin et al. 2003).

Ainsi, les signes cliniques seuls sont un mauvais prédicateur de la présence d'une bactériurie chez le chat. Ce résultat est révélateur du fait que, de nos jours, la plupart des cultures bactériologiques urinaires sont effectuées suite à l'identification d'un facteur de risque ou d'une affection prédisposant au développement d'une bactériurie. Par ailleurs une culture urinaire devrait être effectuée dès lors que des signes d'ABAU sont observés chez le chat, avant la prescription d'antibiotiques. En effet la prévalence des signes cliniques est similaire chez les chats atteints de bactériurie et dans le groupe témoin.

(5) Les affections prédisposant aux bactériuries

Des affections prédisposant aux bactériuries chez le chat ont été mises en évidence à travers diverses études (Bass et al. 2005; Mayerroenne et al. 2007; Bailiff et al. 2006b; Martinez-Ruzafa et al. 2012; Dorsch et al. 2016).

Parmi la population source de notre étude, une affection prédisposante a été mise en évidence chez 60,6% des chats, contre 47% des chats de la population témoin ce qui est significativement différent. Le risque relatif d'avoir une maladie prédisposante lorsque la culture urinaire est positive est de 1.7 [1.4-2.3] par rapport au groupe témoin. Ces prévalences sont légèrement inférieures à celles trouvées dans d'autres études, où la définition d'affection prédisposante ou co-morbidité était plus large (Hernandez et al. 2014; Dorsch et al. 2016; Martinez-Ruzafa et al. 2012; Teichmann-Knorrn et al. 2018).

Dans la population source, nous retrouvons en majorité des affections liées à une modification de la composition urinaire (39%) (maladie rénale chronique, diabète sucré ou hyperthyroïdie) et à une altération de l'urothélium (42%) (par exemple lors d'urolithiases ou obstruction urinaire) suivies d'affections définies comme des anomalies anatomiques (19%) (par exemple suite à des chirurgies uro-génitales). Les animaux souffrant d'une bactériurie significative sont plus souvent atteints d'une altération de l'urothélium et d'une anomalie anatomique que les chats du groupe témoin. En revanche les affections systémiques altérant la composition urinaire ne sont pas retrouvées plus fréquemment dans le groupe ayant une bactériurie par rapport au groupe contrôle

L'étude de (Dorsch et al. 2016) s'est intéressée particulièrement aux affections prédisposant aux ITUs, et il est ressorti que 63% des « comorbidités » identifiées dans leur population de chats étaient des affections systémiques, contre 20% de « comorbidités » liées à une modification anatomique et 17% des « comorbidités » liées à un cathétérisme urétral. Au total, 78% des chats de cette étude présentaient une affection prédisposante mais, comme énoncé précédemment, les catégories créées incluaient un plus grand nombre d'affections et n'étaient pas similaires aux nôtres.

Les résultats de la présente étude soulèvent la question de l'intérêt de réaliser systématiquement une culture bactériologique sur les animaux présentant une affection connue pour modifier la composition urinaire.

2. Bactéries

a) Prévalence des espèces bactériennes

La présente étude rassemble un total de 391 germes identifiés, dans des cultures bactériennes urinaires de chats présentés à l'ENVT entre 2004 et 2016. La prévalence des différents germes identifiés est en accord avec les données récentes de la littérature : les mêmes germes principaux sont retrouvés (voir figure 73). *Escherichia coli* est impliquée dans 40,7% des cas (37,3 à 59,3% dans la littérature), suivi de *Staphylococcus spp* dans 17,6 % des cas (16 à 22,9% dans la littérature) et de *Enterococcus spp* dans 14,8% des cas (6,6 à 28,6% dans la littérature)(Litster et al. 2009a; Martinez-Ruzafa et al. 2012; Marques et al. 2016; Dorsch et al. 2016; Teichmann-Knorrn et al. 2018).

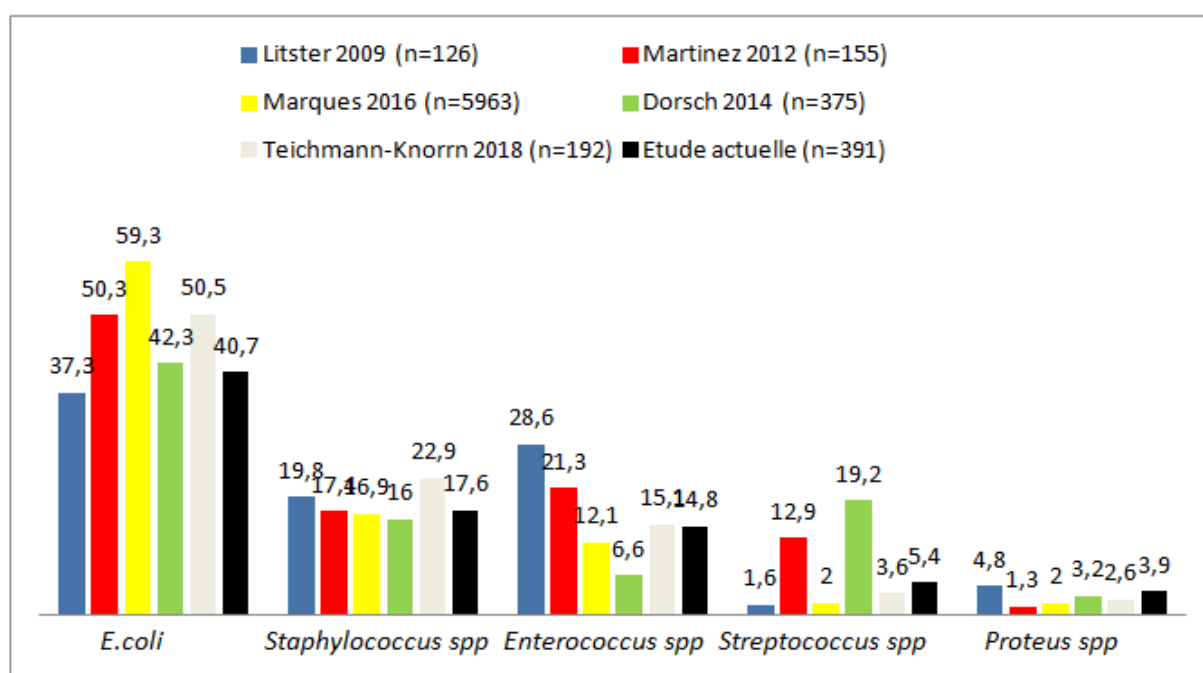


Figure 73 : Comparaison des résultats de prévalence des genres bactériens (%) de la présente étude avec les données récentes de la littérature.

Dans la présente étude, 72% des chats infectés par un *Enterococcus spp* sont asymptomatiques. Cette valeur est en accord avec les précédentes études qui mettent en évidence une prévalence supérieure d'*Enterococcus spp* parmi les chats asymptomatiques en comparaison des chats symptomatiques d'ABAU (Litster et al. 2009a; Puchot et al. 2017; Teichmann-Knorrn et al. 2018). Pour les autres principaux germes de l'étude, aucune différence significative n'est apparue entre les chats symptomatiques et les chats asymptomatiques, de la même manière que dans l'étude de Teichmann-Knorrn (Teichmann-Knorrn et al. 2018).

b) Composition des cultures bactériologiques

Trois cents treize cultures (89,4%) de bactériurie dans l'étude ont présenté un seul isolat bactérien sur culture, tandis que 37 (10,6%) étaient polymicrobiennes, incluant 33 cultures (9,43%) avec 2 isolats bactériens et 4 cultures (1,14%) avec 3 isolats.

Ces valeurs sont similaires aux études qui ont rapporté des fréquences de bactériuries félines polymicrobiennes (Dorsch et al. 2016, 2014; Litster et al. 2007; Martinez-Ruzafa et al. 2012). Ces proportions sont aussi comparables à celles rapportées pour les ITUs canines, où une importante étude a révélé une seule espèce bactérienne isolée dans 75-79% des cultures bactériologiques urinaires, 2 espèces dans 17-20% des cultures et 3 espèces dans 3-5% des cultures (Ling et al. 2001). En médecine humaine, les cultures polymicrobiennes sont plus communément retrouvées chez les patients âgés (jusqu'à 33% des cultures) et plus particulièrement comme conséquence des poses de sondes à demeure, par exemple chez les patients atteints de lésions de la moelle épinière (Croxall et al. 2011; Biering-Sørensen et al. 2001).

Historiquement, les cultures urinaires contenant plus d'un organisme ont été considérées comme contaminées, mais quelques études ont évalué l'importance clinique des croissances polymicrobiennes dans les urines. Pour des échantillons urinaires correctement prélevés, et suivant les critères quantitatifs de bactériurie significative basés sur la méthode de prélèvement, les croissances multiples représentent souvent une véritable infection mixte (Siegman-Igra 1994). Si effectué correctement, toutes les bactéries issues d'échantillons prélevés par cystocentèse peuvent être indicatrices de la présence d'une ITU vraie (Lees et al. 1984; Ling et al. 2001).

3. Susceptibilité aux agents antimicrobiens

Parmi les antibiotiques testés dans la présente étude, l'enrofloxacin, la marbofloxacin et les TMPs ont les plus grandes proportions d'agents bactériens sensibles, susceptibles d'être efficaces contre >75% des isolats testés. La céfovécine, la céfquinome, la gentamicine et l'AMC seraient aussi susceptibles d'éliminer une infection dans une majorité des cas (>68%). Ces résultats sont en accord avec la littérature (Mayerroenne et al. 2007; Bailiff et al. 2006b; Litster et al. 2009b; Lund et al. 2015) cependant les taux de sensibilité rapportés sont plus faibles que dans ces études. Cela pourrait s'expliquer par le fait que notre étude a inclus les chats exposés à des antibiotiques ainsi qu'en obstruction urinaire. Or, nous avons mis en évidence que le sondage urinaire constituait un facteur de risque important dans le développement de résistances aux antibiotiques.

a) Profils de résistance des principaux agents bactériens

- ***Escherichia coli***

La prévalence globale des résistances d'*E.coli* aux antibiotiques de l'étude est élevée. Si on les compare aux études de (Lund et al. 2015; Thungrat et al. 2015), nous retrouvons

des résultats similaires pour l'ampicilline (34,5% contre 31% et 35,3%), pour l'AMC (23,2% contre 4% et 24,2%), des divergences pour la céfalexine (31,1% contre 0% et 97,2% (céphalosporine de 1 et 2^e générations)), plus de résistances pour les TMPS (22,2% contre 9% et 4,6% (sulfonamides)) et l'enrofloxacin (14,9% contre 0% et 5,9%).

Les résultats pour la céfalexine et pour l'AMC dans l'étude de (Lund et al. 2015) montrent un grand nombre de souches classées intermédiaires, ainsi les *E.coli* cultivées dans l'étude de Lund sont moins résistants que les *E.coli* de notre étude, mais ils sont également moins sensibles. Cependant la population de l'étude de Lund est bien plus faible que la population étudiée dans ce travail (n=36 contre n=159), ces résultats sont donc possiblement moins fiables.

Concernant l'étude de Thungrat, les résultats correspondent à des bactériologies de tout type (majorité de bactériologies urinaires) donc la comparaison ne se veut pas rigoureuse.

D'autres études rapportent une sensibilité d' *E.coli* à l'AMC plus importante, entre 82 % et 89% (contre 70.2% dans notre étude) (Mayerroenne et al. 2007; Bailiff et al. 2006b; Litster et al. 2009b, 2007). Cependant, certaines de ces études ont rassemblé les souches sensibles et intermédiaires considérant que la concentration urinaire atteinte était plus élevée que les concentrations des tests de susceptibilité (basés sur les concentrations atteignables dans le plasma ou sérum) (Litster et al. 2007).

- ***Enterococcus spp***

Les résultats de notre étude indiquent qu'*Enterococcus spp* est le plus fréquemment résistant à la pénicilline (66%), l'ampicilline (31,8%), la céfalexine (38%) et à la céfovécine (31,9%). L'étude de (Lund et al. 2015) indique plus de 80% de résistance des *Enterococcus spp* à la céfalexine mais seulement 8 isolats ont été testés (contre 58 dans notre étude) donc ce résultat semble peu fiable.

Les espèces d'*Enterococcus* sont largement retrouvées dans l'environnement, elles sont considérées comme des bactéries commensales de l'appareil digestif chez l'Homme et les animaux. Dans les isolats d'humains, de chiens et de chats, *Enterococcus faecalis* est l'espèce dominante, identifiée pour 80-85% des *Enterococcus spp* (contre 88% dans notre étude) (Jett et al. 1994; Litster et al. 2007; Kühn et al. 2003). *Enterococcus faecalis* possède une résistance intrinsèque aux céphalosporines, à la clindamycine, aux fluoroquinolones, aux TMPS et à l'érythromycine, (Win 2006). De plus *Enterococcus faecalis* présente plusieurs facteurs de virulence comme la capacité de former un biofilm (Hidron et al. 2008) qui contribue à l'augmentation de l'antibiorésistance et complique le traitement de ces infections.

Ces dernières années, les *Enterococcus spp* sont devenus une des principales causes d'infections nosocomiales en médecine humaine (Hidron et al. 2008), et la prévalence croissante des *Enterococcus spp* résistants à la vancomycine représente un problème de santé publique majeur. Les difficultés thérapeutiques rencontrées face aux infections à *Enterococcus spp* s'expliquent notamment par le nombre restreint d'antibiotiques disponibles et efficaces, et en particulier chez le chat.

- ***Staphylococcus spp* et *Streptococcus spp***

Pour les *Staphylococcus sp.* et les *Streptococcus spp*, nous relevons aussi un taux important de résistances, à l'inverse de l'étude de (Lund et al. 2015) mais le nombre de souches testées dans cette étude est trop faible pour interpréter ces résultats.

Concernant les Staphylocoques, de nombreuses études vétérinaires se sont intéressées à leurs profils de résistance (Qekwana et al. 2017; Cain 2013) et plus particulièrement aux *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) (van Duijkeren et al. 2004; Duquette et al. 2004; Groves et al. 2016; Marisa Haenni et al. 2017) et plus récemment aux *Staphylococcus pseudintermedius* résistants à la méthicilline (SPRM) (van Duijkeren et al. 2011; Himsworth et al. 2013; Sasaki et al. 2007; Steen 2011). Nous ne nous sommes pas intéressés aux profils de résistance des *Staphylococcus spp* avec la même précision.

Nous pouvons néanmoins comparer nos résultats avec l'étude de (Qekwana et al. 2017) : le taux de résistance à l'ampicilline est similaire (32,5% vs 32,4%) plus importante pour l'AMC (28,3% vs 2,7%), l'enrofloxacin (19,7% vs 7,9%) et les TMPS (24,2% vs 10,5%). La comparaison des résultats à la littérature indique un taux de résistances plus important dans notre étude, suggérant de rester très vigilants dans la gestion des infections à *Staphylococcus spp*.

Une explication concernant la haute prévalence de souches antibiorésistantes observées dans la présente étude pourrait être que le CHUVAC de Toulouse est un centre de cas cliniques référés. Ainsi les patients viennent de cliniques vétérinaires privées, où ils ont potentiellement reçu différents types d'antibiotiques administrés empiriquement avant d'être admis à l'hôpital. Ce phénomène a été rapporté par d'autres (Ogeer-Gyles, Mathews, Weese, et al. 2006; Rampacci et al. 2018).

b) Facteurs d'impact des antibiotiques

Les facteurs d'impact (FI) de chaque antibiotique ont été calculés sur la période de 2004 à 2016. La période de 2004 à 2009 recense beaucoup moins de cas (59 cultures), ainsi les FI correspondant aux périodes 2004-2008 et 2009-2016 ont été calculés, et l'interprétation de ces FI globaux et des courbes d'évolution annuelle des FI a été faite à partir des données de la période 2009-2016, afin d'obtenir une meilleure représentativité des résultats.

Les TMPS, l'enrofloxacin, la marbofloxacin et la cefquinome sont les antibiotiques avec le meilleur facteur d'impact. Ces résultats concordent avec ceux de récentes études s'étant intéressées à la prévalence des résistances dans les uropathogènes chez le chat (Dorsch et al. 2014; Teichmann-Knorrn et al. 2018; Dorsch et al. 2016). Les FI de ces études étaient globalement supérieures à ceux de notre étude. Cela pourrait s'expliquer par le fait que nous avons inclus les chats présentés pour obstruction urinaire, qui sont

potentiellement plus exposés aux antibiotiques, ce qui pourrait minimiser légèrement nos valeurs de FI. Dans une étude italienne qui a inclus uniquement des animaux ayant été exposés à des antibiotiques, les valeurs de FI présentées étaient significativement plus basses que celles des autres études (Rampacci et al. 2018).

Dans notre étude, nous avons observé une diminution des FI de l'ampicilline et de la pénicilline, une augmentation des FI de la céfalexine, de la céfovécine et de la cefquinome, tandis que les FI de l'AMC, de l'enrofloxacin/marbofloxacin et des TMPS étaient stables sur la période de 2009 à 2016. Nous avons peu de recul pour interpréter ces résultats étant donné le peu d'études disponibles à ce sujet chez le chat. Une étude récente allemande, qui réunit les résultats de plusieurs études antérieures, rapporte une augmentation globale des FI des principaux antibiotiques vétérinaires sur une période de 15 ans (Teichmann-Knorrn et al. 2018). Une possible explication de cette hausse pourrait être l'utilisation plus raisonnée des antibiotiques dans les centres hospitaliers au cours des dernières années (plan Ecoantibio 2012-2016 notamment).

Des études en médecine humaine ont rapporté une augmentation des sensibilités après la mise en place de postes de « responsables des antibiotiques » et de la restriction d'utilisation des antibiotiques (Huttner et al. 2014).

Les guides de recommandation d'utilisation des antibiotiques pour le traitement des ITUs recommandent l'amoxicilline et les TMPS comme molécules de première intention chez les chats et chiens (Weese et al. 2011b).

- TMPS

Les TMPS ont le plus haut facteur d'impact dans notre étude (FI =78,2). Cette valeur haute peut s'expliquer par leur rare utilisation en médecine vétérinaire, malgré les recommandations. En effet l'utilisation des TMPS présente quelques problématiques d'un point de vue clinique, avec notamment un risque accru de réaction secondaire particulière et immunomédiée lors d'une administration supérieure à sept jours (Weese et al. 2011b; Noli et al. 1995). D'autre part, l'amertume des comprimés de TMPS rend l'observance plus difficile à respecter pour les propriétaires de chats.

- Ampicilline/amoxicilline

L'ampicilline possède une résistance croisée avec l'amoxicilline, et représente un agent de seconde intention (Weese et al. 2011b). Il n'a un FI global que de 46,9. Cela concorde avec une récente étude allemande qui a rapporté un FI de l'ampicilline de 67.2 (Teichmann-Knorrn et al. 2018) et avec une étude Norvégienne, qui a rapporté un taux de sensibilité des isolats urinaires à l'amoxicilline de 58% (Lund et al. 2015). Une étude récente de médecine humaine l'a identifié comme l'antibiotique le moins efficace avec 90% de résistance dans les ITUs (Mohammed et al. 2016).

En se basant sur les résultats de ces études, l'amoxicilline ne devrait pas être recommandé dans les traitements empiriques.

- Amoxicilline acide clavulanique (AMC)

Dans notre étude, l'AMC a un FI de 69,1, parmi les meilleurs des antibiotiques testés, comme rapporté dans les études de (Dorsch et al. 2014; Teichmann-Knorrn et al. 2018), et peut donc être bien utilisé en tant qu'antibiotique de première intention. Cependant, la prévalence croissante de bactéries produisant des beta-lactamases et des bactéries résistantes à la méthicilline est un problème majeur de santé publique, et l'utilisation empirique d'antibiotiques à large spectre est un point de concentrations des critiques d'observateurs.

- Gentamicine

Dans chaque étude, la gentamicine est rapportée comme un des antibiotiques les plus efficaces, cependant son importante néphrotoxicité et le fait qu'il ne peut être administré uniquement par voie parentale en fait un choix plus contraignant en médecine vétérinaire.

- Fluoroquinolones et céphalosporines

Les fluoroquinolones et les céphalosporines présentent des bons résultats de FI (hormis la céfalexine avec un FI = 54,6), mais la résistance à ces antibiotiques, particulièrement aux fluoroquinolones, a été documentée pour *E.coli* et *Enterococcus spp* isolés d'animaux de compagnie (Normand et al. 2000). Nos résultats mettent en évidence une sensibilité d'*E.coli* aux céphalosporines comme étant basse, tout comme d'autres études (Rampacci et al. 2018; Lund et al. 2015). Cependant, nos résultats indiquent une tendance à la baisse des résistances aux céphalosporines depuis 2009, et une stabilité (dans les valeurs basses) des résistances aux fluoroquinolones.

Ces résultats peuvent s'interpréter comme la conséquence d'une utilisation plus raisonnée des antibiotiques, et notamment de ceux dits « critiques », au CHUVAC de Toulouse. Il serait important de perpétuer ces bonnes pratiques et de limiter l'usage des fluoroquinolones et des céphalosporines pour les cas de bactéries multi résistantes, dans le but de préserver le plus possible l'efficacité de ces antibiotiques en médecine humaine ainsi qu'en médecine vétérinaire.

L'utilisation prudente des antibiotiques est une étape importante dans la réduction de l'émergence d'antibiorésistances.

Dans le contexte des bactériuries félines, cette prudence inclut de considérer les agents pathogènes et leur profil de sensibilité lors du choix du traitement empirique mis en place. Les facteurs d'impact calculés pour les antibiotiques, avec la méthode FRAT reflètent la probabilité qu'un agent pathogène, choisi au hasard dans la population de l'étude, soit sensible à un antibiotique spécifique sur le test de diffusion du disque. S'appuyant sur ces « facteurs », les ITUs félines semblent sensibles à bon nombre d'antibiotiques. Cependant le facteur d'impact ne devrait pas être le seul outil pour le choix d'une thérapie empirique. Les facteurs d'impact sont basés sur des données de sensibilité établies *in vitro*, ce qui ne reflète

pas forcément l'efficacité clinique des antibiotiques qui peuvent atteindre des concentrations plus grandes dans l'urine que ce qui est atteint in vitro, ou dans les cas impliquant des infections intracellulaires. Les recommandations faites par (Weese et al. 2011b) restreignent l'utilisation des fluoroquinolones pour les ITUs avec une bactérie résistante aux autres antibiotiques et pour le traitement de pyélonéphrite.

Une récente étude Européenne multicentrique a présenté des résultats de taux de résistances dans les bactéries isolées des urines de chiens et chats. Ils ont rapporté d'importantes variations parmi les différents pays (Marques et al. 2016). De manière générale, les pays du sud de l'Europe (Italie, Grèce, Portugal et Espagne) présentent des taux d'antibiorésistance plus élevés que les pays du Nord de l'Europe (Danemark, Suède). Par exemple, 48,2 % d'*E.coli* du Portugal contre 2,9% d'*E.coli* du Danemark sont résistants à l'AMC. Ces différences marquées au sein même de l'Europe appuient le besoin de créer des guides de bonne pratique sur l'utilisation empirique des antibiotiques pour chaque pays. Ces recommandations ne devraient pas être basées uniquement sur les taux/patterns de sensibilité, mais aussi sur les taux de prévalence des différents agents bactériens et ainsi que le calcul des facteurs d'impact associés.

c) *Prévalence des multirésistances*

La présente étude indique une prévalence de 23,5% de BMR, de 3,1% de BLSE et de 3,3% de cephalosporinase hyperproduite. Concernant les BLSE et les CaseHP, aucune exploitation statistique supplémentaire n'a été effectuée (nombre de cas trop faible).

L'évolution annuelle de la prévalence des BMR indique une tendance à la baisse du nombre de BMR ($p=0.0593$), avec une prévalence globale de 23,5%. Trois études se sont intéressées à la prévalence des *E. coli* multirésistants dans les ITUs chez le chat (Saputra et al. 2017; Hernandez et al. 2014; Thungrat et al. 2015). Les résultats rapportés sur la prévalence sont respectivement de 11,7% et 19,2% et 23,7%. Notre étude présente des résultats similaires avec une prévalence de 20,1% d'*E.coli* BMR.

Une récente étude sur les chiens a rapporté une prévalence des BMR à 21,4% et des BLSE à 4,5% [Dahan, 2015], valeurs proches des nôtres.

Des études humaines ont rapporté des valeurs de prévalence entre 37% et 41% de BMR dans les ITUs (Wright et al. 2000; Baral et al. 2012), mais dans l'une de ces études, les BMR ont été définies comme une bactérie résistante à au moins deux antibiotiques (Wright et al. 2000), et dans l'autre cela n'a pas été précisé, ce qui diffère de notre définition des BMR.

4. Facteurs de risque

La méthode statistique RPART nous a permis de pondérer les facteurs de risque entre eux et grâce aux arbres statistiques, il est possible d'adapter l'interprétation des résultats en fonction de la situation clinique. Cette technique offre donc une nouvelle façon d'interpréter des facteurs de risque.

a) *Bactériurie significative*

Par ordre d'importance, le sondage urinaire et l'hospitalisation dans les 6 mois préalables, l'âge, puis la prise d'antibiotique(s) dans les 6 mois préalables représentent les principaux facteurs de risque de développer une bactériurie dans ce travail.

Plusieurs études se sont déjà intéressées aux différents facteurs de risque de développer une bactériurie/ITU chez le chat en mettant en évidence de façon indépendante l'influence de certains contextes comme la présence d'une affection prédisposante (Mayerroenne et al. 2007; Bailiff et al. 2006b; Dorsch et al. 2016) quand d'autres ont comparé les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des chats atteints à l'aide d'une population témoin (Martinez-Ruzafa et al. 2012; Puchot et al. 2017) comme c'est le cas ici.

La méthode RPART nous permet de mettre en évidence sous forme d'algorithme, et par ordre d'importance, les principaux facteurs de risque de développer une bactériurie significative, ce qui n'a pas été fait chez le chat, à ce jour.

L'importance du sondage urinaire et de l'hospitalisation est bien rapportée dans la littérature, chez le chat (Martinez-Ruzafa et al. 2012; Hugonnard et al. 2013), le chien (Ogeer-Gyles et al. 2006; Bubenik et al. 2007) et chez l'Homme (Biering-Sørensen et al. 2001).

Il faut cependant prendre du recul sur ces résultats du fait de la potentielle maximisation des variables « sondage » et « hospitalisation ». En effet nous avons pu observer une diminution de leur incidence tout le long de la période de l'étude, résultats qui sont le reflet de l'évolution des pratiques dans la profession vétérinaire (Hugonnard et al. 2013). Ainsi, il est légitime de se demander si, avec une étude prospective, nous obtiendrions les mêmes résultats.

b) *Infection bactérienne multi-résistante (BMR)*

Par ordre d'importance, l'hospitalisation et la prise d'antibiotiques dans les 6 mois préalables et le sexe constituent les principaux facteurs de risque de développer une BMR. Plus précisément, les chats qui ont été hospitalisés et exposés à des antibiotiques représentent les individus les plus à risque de développer une BMR, d'autant plus si ce sont des femelles entières ou des mâles castrés.

Les chats hospitalisés dans les 6 mois préalables présentent un risque relatif 2,8 fois plus élevé de développer une BMR que les chats n'ayant pas été hospitalisés. C'est la première fois que les facteurs de risque de développer une BMR sont entièrement décrits, mais certaines études s'y sont en partie intéressées. En effet l'étude d'Hernandez et al. (2014) a montré que l'hospitalisation avait une influence dans le développement d'*E.coli* multirésistant ; ils ont supposé que cette influence atteindrait la significativité avec une population d'étude plus importante.

La prise d'antibiotiques dans les 6 mois préalables représente le second facteur de risque de développer une BMR dans notre étude. Cela avait été aussi retrouvé chez le chat pour les *E.coli* multirésistants dans une étude récente australienne (Saputra et al. 2017) et dans l'étude d'Hernandez et coll.

Ces deux facteurs de risque ont aussi été mis en évidence chez le chien [Dahan, 2014] et sont bien documentés chez l'Homme (Wright et al. 2000; Cardoso et al. 2012). Ces résultats peuvent s'expliquer par l'état de débilité plus avancé des individus hospitalisés, dans un milieu où des bactéries sont sujettes à une grande pression de sélection en milieu hospitalier.

Par ailleurs ce sont dans les hôpitaux qu'ont lieu le plus d'interventions invasives (cathéter intraveineux, cathéter urinaire) pouvant potentiellement entraîner des contaminations (Marsh-Ng et al. 2007). Dans les centres hospitaliers de médecine humaine, cela a été précisément décrit, les contacts directs et indirects sont les principaux chemins de transmission et de dissémination des BMR (Strausbaugh et al. 2006).

c) *Résistance aux antibiotiques vétérinaires*

Les résultats détaillés des facteurs de risque propres à chaque antibiotique sont présentés dans la partie « résultats ».

Les principaux facteurs de risque, qui ressortent sont la prise d'antibiotique(s), le sondage urinaire et l'hospitalisation, dans les 6 mois précédents.

Les autres contextes comme l'âge, le sexe ou la présence d'affection prédisposante peuvent être considérés comme des facteurs de risques secondaires (voir figure X). Grâce aux arbres descriptifs obtenus avec la méthode RPART, les résultats sont propres à chaque antibiotique. Ces arbres pondèrent les variables entre elles selon l'importance de leur influence dans le développement d'antibiorésistance. Cependant des résultats peu pertinents d'un point de vue clinique peuvent apparaître. L'importance du sexe dans le développement de résistances à l'ampicilline et aux TMPS est difficile à justifier. Il ne semble pas y avoir de raison logique/connue qui pourrait expliquer qu'une femelle soit plus prédisposée à développer une résistance à un antibiotique précis qu'un mâle, ou inversement.

Il n'existe pas de résultats comparables chez le chat dans la littérature, mais des résultats similaires ont été mis en évidence chez le chien [Dahan, 2015] et ces mêmes facteurs de risque sont bien documentés en médecine humaine (Wright et al. 2000; Cardoso et al. 2012; Nseir et al. 2007).

5. Limites de l'étude

Dans cette étude, les échantillons obtenus par cathétérisation ou par système collecteur stérile ont été inclus, ainsi que les échantillons obtenus par cystocentèse. Cette approche a été choisie dans le but d'augmenter le nombre d'isolats bactériens, ainsi d'augmenter le nombre d'antibiogrammes et de profils de résistance à étudier dans le but d'avoir une vision plus large des profils de résistances des uropathogènes sur la période de l'étude.

De plus, les cultures bactériennes avec des souches identifiées à 100 UFC/mL ont été incluses dans l'étude. Or, les recommandations actuelles pour établir une distinction entre contamination et infection indiquent d'inclure les cultures bactériennes à partir de 10^3 UFC/mL lors de prélèvement par cystocentèse et sondage stérile, et à partir de 10^4 lors de prélèvement par taxis/miction spontanée (Weese et al. 2011b). Ainsi, il existe un risque que certains des cas de bactériurie de notre étude soient en réalité des contaminations et non des infections du tractus urinaire. Notre étude comprend 32 cas (soit 8,2%) à « 100 UFC/mL » où le doute est présent. Nous avons fait le choix de les inclure pour plusieurs raisons. Premièrement, nous nous sommes basés sur l'aspect clinique des chats en question, 72% d'entre eux présentaient une affection prédisposante et 50% des chats étaient symptomatiques à la consultation. Soixante neuf pourcents des chat symptomatiques et 100% des chats asymptomatiques ont été prélevés par cystocentèse, soit la méthode de choix de prélèvement (van Duijkeren et al. 2004). Ensuite 8/32 (soit 25%) de ces chats « douteux » ont développé une BMR, soit des cas compliqués à traiter et qui représentent un risque pour la santé publique, donc il a été décidé de ne pas les exclure. Enfin le risque de contamination des cultures a été réduit par le fait que les échantillons ont été mis en culture le jour même du prélèvement ou bien ont été stockés à 4°C dans l'attente de l'analyse.

Etant donné la nature rétrospective de cette étude, nos observations sont sujettes à certaines limites. Il est supposé qu'il y ait un biais de sélection pour les chats de la population témoin, de par le besoin perçu d'une culture bactériologique urinaire. En effet, 47% des chats de la population témoin présente une affection prédisposante et 36% des signes d'ABAU. C'est pratique courante, dans les centres hospitaliers, d'envoyer une bactériologie urinaire lorsque ces maladies sont rencontrées. Cela entraînerait une surreprésentation des chats avec ces prédispositions dans la population témoin. La conséquence de ce biais serait en réalité un renforcement pour toute corrélation significative trouvée entre les variables étudiées et les bactériuries, tandis que ça diminuerait simultanément l'impact de variables conclues comme non significatives. En d'autres termes, les associations positives seraient plus fortes qu'il n'y paraît tandis que les associations négatives doivent être prises avec du recul et une corrélation ne peut pas aboutir à partir de ces résultats. L'étude de (Martinez-Ruzafa et al. 2012) met en avant ce biais en indiquant qu'il pourrait être contourné en augmentant la taille de la population témoin. Le ratio entre nos deux populations est deux fois plus grand que celui de l'étude de Martinez mais nous ne pouvons pas exclure ce risque.

Concernant les facteurs d'impact des antibiotiques, il n'a pas été possible de tous les comparer aux autres études étant donné les différences de panel. De plus les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antibiotiques n'ont pas été calculées dans la présente étude, elles auraient apporté des informations supplémentaires comme la proximité des points de rupture, ce qui pourrait influencer la décision clinique.

Comme énoncé précédemment, les résultats de cette étude ne sont pas homogènes, il y a en effet, une maximisation des variables « sondage » et « hospitalisation », due à l'évolution des pratiques vétérinaires. Cependant ce sont des résultats retrouvés dans la littérature chez le chien et chez l'Homme. Il serait intéressant d'étudier cette hypothèse à travers une étude prospective.

CONCLUSION

Cette étude rétrospective s'étalant sur une période de 13 ans a permis de décrire 303 chats présentant une bactériurie ainsi que les 391 germes impliqués. Ces animaux sont majoritairement asymptomatiques et atteints d'affections prédisposantes. Les cultures bactériologiques sont essentiellement monobactériennes (90%). *Escherichia coli*, est le principal germe impliqué (41%), suivi des *Staphylococcus spp* (18%) et des *Enterococcus spp* (15%). Vingt-trois pourcent des bactéries retrouvées sont multirésistantes.

En comparaison avec une population témoin, présentant des caractéristiques similaires mais dont les cultures urinaires étaient négatives. L'hospitalisation, la prise d'antibiotiques et le sondage dans les 6 mois précédents constituent les principaux facteurs de risque de bactériurie. Ces mêmes variables sont également d'importants facteurs de risque de résistance aux antibiotiques mais également de présenter une bactérie multirésistante.

Par ailleurs, nous avons mis en évidence une tendance à l'augmentation des facteurs d'impacts de la plupart des antibiotiques depuis 2009. Cette augmentation pourrait traduire les conséquences d'une utilisation raisonnée des antibiotiques en parallèle d'une évolution des pratiques vétérinaires, particulièrement dans les unités de soins intensifs des centres hospitaliers vétérinaires, chez le chat. Parmi les antibiotiques vétérinaires testés, les TMPS et l'amoxicilline-clavulanate sont des antibiotiques intéressants en première intention compte tenu de leurs facteurs d'impact. Les quinolones fluorées et les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération, bien que présentant de très bons facteurs d'impact seraient appropriées pour les traitements de seconde intention et sur base des résultats d'une culture bactériologique.

Les résultats de cette étude permettent de proposer quelques recommandations. La réalisation systématique de cultures urinaires bactériennes avec antibiogrammes avant de démarrer une antibiothérapie chez un chat suspect d'affection urinaire semble être un point clé. Cela permettrait de limiter la prescription empirique d'antibiotiques dans un contexte de faible prévalence des bactériuries chez le chat. Par ailleurs le recours au sondage urinaire et à l'hospitalisation devrait être limité autant que possible en médecine féline afin de prévenir le développement bactéries résistantes.

Parmi les perspectives apportées par cette étude, il semble judicieux de s'intéresser aux alternatives thérapeutiques aux antibiotiques. L'utilisation de probiotiques, notamment par instillation vésicale de bactéries non pathogènes, qui pourraient supplanter les souches pathogènes ou multirésistantes, est une piste intéressante. Une seule étude vétérinaire s'y est intéressée à ce jour en instillant des souches non pathogènes d'*E.coli* dans la vessie de chiens atteints d'ITU récurrentes et/ou multirésistantes (Segev et al. 2018). Les résultats encourageants de cette étude mériteraient d'être développés dans de futures études. Les traitements anti-adhérence, comme l'utilisation de canneberge, de D-mannose ou bien de glycoaminoglycanes (GAGs), représentent une autre alternative. Deux études vétérinaires se sont penchées sur les effets de la canneberge (cranberry) pour limiter l'adhésion des bactéries à l'épithélium urinaire (Chou et al. 2016; Olby et al. 2017) avec des résultats discordants. Bien que l'efficacité clinique de la canneberge n'ait pas été démontrée en

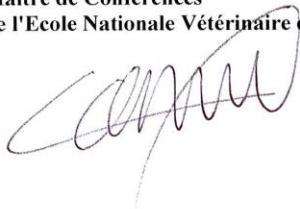
médecine vétérinaire, l'absence d'effet secondaire rend son utilisation comme traitement préventif intéressante.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

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

Je soussignée, **Rachel LAVOUE**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Alexandre FEREMBACH** intitulée « Epidémiologie, évolution des profils de résistance et facteurs de risque de résistance des infections bactériennes urinaires chez le chat : Etude rétrospective de 2004 à 2016 » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

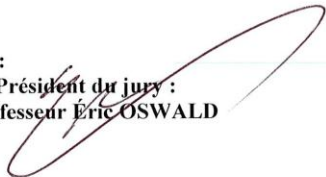
Fait à Toulouse, le 4 octobre 2018
Docteur **Rachel LAVOUE**
Maître de Conférences
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
La Directrice de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Isabelle CHMITELIN



Vu :
Le Président du jury :
Professeur Eric OSWALD



Vu et autorisation de l'impression :
Président de l'Université
Paul Sabatier
Monsieur **Jean-Pierre VINEL**



Le Président de l'Université Paul Sabatier
par délégation,
La Vice-présidente de la CFVU

Régine ANDRÉ-OBRECHT



M. Alexandre FEREMBACH
a été admis(e) sur concours en : 2013
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 04/07/2017
a validé son année d'approfondissement le : 06/09/2018
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.



BIBLIOGRAPHIE

- Abraham, S., H. S. Wong, J. Turnidge, J. R. Johnson, et D. J. Trott. 2014. « Carbapenemase-producing bacteria in companion animals: a public health concern on the horizon ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 69 (5): 1155-57.
- Andremont, A. 2000. « Impact des antibiotiques sur l'écologie de la résistance bactérienne: rôle du tube digestif ». *Médecine et Maladies Infectieuses* 30: s178-s184.
- Bailiff, N. L., Richard W. Nelson, E. C. Feldman, J. L. Westropp, G. V. Ling, S. S. Jang, et P. H. Kass. 2006a. « Frequency and risk factors for urinary tract infection in cats with diabetes mellitus ». *Journal of veterinary internal medicine* 20 (4): 850-855.
- . 2006b. « Frequency and risk factors for urinary tract infection in cats with diabetes mellitus ». *Journal of veterinary internal medicine* 20 (4): 850-855.
- Baral, Pankaj, Sanjiv Neupane, Bishnu Marasini, Kashi Ghimire, Binod Lekhak, et Basudha Shrestha. 2012. « High prevalence of multidrug resistance in bacterial uropathogens from Kathmandu, Nepal ». *BMC research notes* 5 (janvier): 38.
- Bartges, Joseph W. 2004. « Diagnosis of urinary tract infections ». *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 34 (4): 923-33.
- Bass, M., J. Howard, B. Gerber, et M. Messmer. 2005. « Retrospective study of indications for and outcome of perineal urethrostomy in cats ». *The Journal of Small Animal Practice* 46 (5): 227-31.
- Biering-Sørensen, F., P. Bagi, et N. Høiby. 2001. « Urinary tract infections in patients with spinal cord lesions: treatment and prevention ». *Drugs* 61 (9): 1275-87.
- Bierowiec, Karolina, Katarzyna Płoneczka-Janeczko, et Krzysztof Rypuła. 2016. « Is the Colonisation of Staphylococcus aureus in Pets Associated with Their Close Contact with Owners? » Édité par Herminia de Lencastre. *PLOS ONE* 11 (5): e0156052.
- Bishop, Brian L, Mathew J Duncan, Jeongmin Song, Guojie Li, David Zaas, et Soman N Abraham. 2007. « Cyclic AMP-regulated exocytosis of Escherichia coli from infected bladder epithelial cells ». *Nature Medicine* 13 (5): 625-30.
- Blondeau, J. M., et G. S. Tillotson. 1999. « Formula to help select rational antimicrobial therapy (FRAT): its application to community-and hospital-acquired urinary tract infections ». *International journal of antimicrobial agents* 12 (2): 145-150.
- Boerlin, Patrick, et David G. White. 2013. « Antimicrobial Resistance and Its Epidemiology ». In *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, édité par Steeve Giguère, John F. Prescott, et Patricia M. Dowling, 21-40. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9781118675014.ch3>.
- Bousquet-Mélou, Alain, Aude Ferran, et Pierre-Louis Toutain. 2012. « Impact du schéma posologique sur la résistance. » *Bulletin des GTV*, n° 64: 29-36.
- Braude, A. I., et J. S. Siemienski. 1968. « The influence of bacteriocins on resistance to infection by gram-negative bacteria. II. Colicin action, transfer of colicinogeny, and transfer of antibiotic resistance in urinary infections ». *The Journal of Clinical Investigation* 47 (8): 1763-73.
- Bubenik, Loretta J., Giselle L. Hosgood, Don R. Waldron, et Lynne A. Snow. 2007. « Frequency of urinary tract infection in catheterized dogs and comparison of bacterial culture and susceptibility testing results for catheterized and noncatheterized dogs with urinary tract infections ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 231 (6): 893-899.

- Buffington, CA Tony, J. Chew Dennis, et Stephen P. DiBartola. 1996. « Interstitial cystitis in cats ». *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 26 (2): 317–326.
- Byron, Julie K. 2015. « Micturition Disorders ». *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 45 (4): 769-82.
- Cai, T., S. Mazzoli, N. Mondaini, F. Meacci, G. Nesi, C. D’Elia, G. Malossini, V. Boddi, et R. Bartoletti. 2012. « The Role of Asymptomatic Bacteriuria in Young Women With Recurrent Urinary Tract Infections: To Treat or Not to Treat? » *Clinical Infectious Diseases* 55 (6): 771-77.
- Cain, Christine L. 2013. « Antimicrobial Resistance in Staphylococci in Small Animals ». *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 43 (1): 19-40.
- Cardoso, Teresa, Orquídea Ribeiro, Irene César Aragão, Altamiro Costa-Pereira, et António Eugénio Sarmiento. 2012. « Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in healthcare-associated infection: a large cohort study ». *BMC Infectious Diseases* 12 (décembre): 375. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-375>.
- Chou, Hsin-I., Kuan-Sheng Chen, Hsien-Chi Wang, et Wei-Ming Lee. 2016. « Effects of cranberry extract on prevention of urinary tract infection in dogs and on adhesion of *Escherichia coli* to Madin-Darby canine kidney cells ». *American Journal of Veterinary Research* 77 (4): 421-27.
- Colgan, Richard, Lindsay E. Nicolle, Andrew McGlone, et Thomas M. Hooton. 2006. « Asymptomatic bacteriuria in adults. » *American family physician* 74 (6).
- Croxall, Gemma, Vivienne Weston, Susan Joseph, Georgina Manning, Phil Cheetham, et Alan McNally. 2011. « Increased human pathogenic potential of *Escherichia coli* from polymicrobial urinary tract infections in comparison to isolates from monomicrobial culture samples ». *Journal of Medical Microbiology* 60 (Pt 1): 102-9.
- Damiano, Rocco, Giuseppe Quarto, Ilaria Bava, Giuseppe Ucciero, Renato De Domenico, Michele I. Palumbo, et Riccardo Autorino. 2011. « Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial ». *European Urology* 59 (4): 645-51.
- Danan, Mme Corinne. 2006. « Secrétariat administratif (Afssa – DERNS) Mme Aurore Petit », 232.
- Davison, Helen C., Mark E.J. Woolhouse, et J.Chris Low. 2000. « What is antibiotic resistance and how can we measure it? » *Trends in Microbiology* 8 (12): 554-59.
- D’Costa, Vanessa M., Christine E. King, Lindsay Kalan, Mariya Morar, Wilson W. L. Sung, Carsten Schwarz, Duane Froese, et al. 2011. « Antibiotic resistance is ancient ». *Nature* 477 (7365): 457-61.
- Dhokal, B. K., R. R. Kulesus, et M. A. Mulvey. 2008. « Mechanisms and consequences of bladder cell invasion by uropathogenic *Escherichia coli* ». *European Journal of Clinical Investigation* 38 (octobre): 2-11.
- Dorsch, R., C. Remer, C. Sauter-Louis, et K. Hartmann. 2014. « Feline lower urinary tract disease in a German cat population. A retrospective analysis of demographic data, causes and clinical signs ». *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere* 42 (4): 231-39.
- Dorsch, R., C. von Vopelius-Feldt, G. Wolf, R. S. Mueller, R. K. Straubinger, et K. Hartmann. 2016. « Urinary tract infections in cats: Prevalence of comorbidities and bacterial species, and determination of antimicrobial susceptibility to commonly used antimicrobial agents ». *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere / Heimtiere* 44 (4): 227-36.

- Dorsch, R., C. von Vopelius-Feldt, G. Wolf, R. K. Straubinger, et K. Hartmann. 2014. « Feline urinary tract pathogens: prevalence of bacterial species and antimicrobial resistance over a 10-year period ». *Veterinary Record* 176 (8): 201-201.
- Drazenovich, Nicole, Gerald V. Ling, et Janet Foley. 2004. « Molecular investigation of Escherichia coli strains associated with apparently persistent urinary tract infection in dogs ». *Journal of veterinary internal medicine* 18 (3): 301–306.
- Duijkeren, E. van, A. T. A. Box, M. E. O. C. Heck, W. J. B. Wannet, et A. C. Fluit. 2004. « Methicillin-resistant staphylococci isolated from animals ». *Veterinary Microbiology* 103 (1-2): 91-97.
- Duijkeren, E. van, B. Catry, C. Greko, M. A. Moreno, M. C. Pomba, S. Pyorala, M. Ruzauskas, et al. 2011. « Review on methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 66 (12): 2705-14.
- Duijkeren, E. van, P. van Laar, et D. J. Houwers. 2004. « Cystocentesis Is Essential for Reliable Diagnosis of Urinary Tract Infections in Cats ». *Tijdschrift Voor Diergeneeskunde* 129 (12): 394-96.
- Duquette, R. A., et T. J. Nuttall. 2004. « Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in dogs and cats: an emerging problem? » *The Journal of Small Animal Practice* 45 (12): 591-97.
- Eggertsdóttir, A, H Lund, R Krøntveit, et H Sørum. 2007. « Bacteriuria in cats with feline lower urinary tract disease: a clinical study of 134 cases in Norway ». *Journal of Feline Medicine & Surgery* 9 (6): 458-65.
- Eggertsdóttir, Anna V., Bente K. Sævik, Ingvild Halvorsen, et Henning Sørum. 2011. « Occurrence of Occult Bacteriuria in Healthy Cats ». *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13 (10): 800-803. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.07.004>.
- Fischer, Julie, et India F. Lane. 2014. « Micturition Disorders ». In *Nephrology and Urology of Small Animals*, 755-77. Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781118785546.ch76>.
- Forrester, S. Dru, et Todd L. Towell. 2015. « Feline Idiopathic Cystitis ». *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 45 (4): 783-806.
- Freitag, Thirid, Richard A. Squires, Jan Schmid, Jonathan Elliott, et Andrew N. Rycroft. 2006. « Antibiotic sensitivity profiles do not reliably distinguish relapsing or persisting infections from reinfections in cats with chronic renal failure and multiple diagnoses of Escherichia coli urinary tract infection ». *Journal of veterinary internal medicine* 20 (2): 245–249.
- French, G. L. 2010. « The continuing crisis in antibiotic resistance ». *International journal of antimicrobial agents* 36: S3–S7.
- Garofalo, C. K., T. M. Hooton, S. M. Martin, W. E. Stamm, J. J. Palermo, J. I. Gordon, et S. J. Hultgren. 2007. « Escherichia coli from Urine of Female Patients with Urinary Tract Infections Is Competent for Intracellular Bacterial Community Formation ». *Infection and Immunity* 75 (1): 52-60.
- Genuer, Robin, et Jean-Michel Poggi. s. d. « Arbres CART et Forêts Aléatoires, Importance et Sélection de Variables », 46.
- Gerber, B., F. S. Boretti, S. Kley, P. Lahuha, C. Muller, N. Sieber, S. Unterer, et al. 2005. « Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats ». *Journal of Small Animal Practice* 46 (12): 571-77.
- Groves, Mitchell D., Bethany Crouch, Geoffrey W. Coombs, David Jordan, Stanley Pang, Mary D. Barton, Phil Giffard, Sam Abraham, et Darren J. Trott. 2016. « Molecular

- Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Australian Veterinarians ». Édité par Karsten Becker. *PLOS ONE* 11 (1): e0146034.
- Gunn-Moore, Danièle A. 2003. « Feline lower urinary tract disease ». *Journal of Feline Medicine and Surgery* 5 (2): 133-38.
- Haenni, M., C. Ponsin, V. Metayer, C. Medaille, et J.-Y. Madec. 2012. « Veterinary hospital-acquired infections in pets with a ciprofloxacin-resistant CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* ST15 clone ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67 (3): 770-71.
- Haenni, Marisa, Pierre Châtre, Céline Dupieux-Chabert, Véronique Métayer, Michèle Bes, Jean-Yves Madec, et Frédéric Laurent. 2017. « Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Horses, Cats, and Dogs Over a 5-Year Period in France ». *Frontiers in Microbiology* 8 (décembre).
- Harding, G.K.M., et A.R. Ronald. 1994. « The management of urinary infections; what have we learned in the past decade? » *International Journal of Antimicrobial Agents* 4 (2): 83-88.
- Harrison, Grace, Jillian Cornish, M A Vanderwee, et T E Miller. 1988. « Host Defence Mechanisms in the Bladder. 1. Role of Mechanical Factors », 10.
- Hawkey, Peter M. 1998. « The origins and molecular basis of antibiotic resistance » 317: 4.
- Hernandez, Juan, Doroteia Bota, Marion Farbos, Fanny Bernardin, Guillaume Ragetly, et Christine Médaille. 2014. « Risk factors for urinary tract infection with multiple drug-resistant *Escherichia coli* in cats ». *Journal of Feline Medicine and Surgery* 16 (2): 75-81.
- Hidron, Alicia I., Jonathan R. Edwards, Jean Patel, Teresa C. Horan, Dawn M. Sievert, Daniel A. Pollock, Scott K. Fridkin, National Healthcare Safety Network Team, et Participating National Healthcare Safety Network Facilities. 2008. « NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007 ». *Infection Control and Hospital Epidemiology* 29 (11): 996-1011.
- Himsworth, Chelsea Gardner, David M. Patrick, Kirbee Parsons, Alice Feng, et J. Scott Weese. 2013. « Methicillin-Resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Rats ». *Emerging Infectious Diseases* 19 (1): 169-70.
- Hostutler, Roger A., Dennis J. Chew, et Stephen P. DiBartola. 2005. « Recent concepts in feline lower urinary tract disease ». *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 35 (1): 147-70.
- Houston, Doreen M., et Andrew E.P. Moore. 2009. « Canine and feline urolithiasis: Examination of over 50 000 urolith submissions to the Canadian Veterinary Urolith Centre from 1998 to 2008 ». *The Canadian Veterinary Journal* 50 (12): 1263-68.
- Hugonnard, Marine, Karine Chalvet-Monfray, Jérémy Dernis, Céline Pouzot-Nevoret, Anthony Barthélémy, Jacquemine Vialard, et Isabelle Goy-Thollot. 2013. « Occurrence of bacteriuria in 18 catheterised cats with obstructive lower urinary tract disease: a pilot study ». *Journal of Feline Medicine and Surgery* 15 (10): 843-48.
- Hurst, R. E. 1994. « Structure, function, and pathology of proteoglycans and glycosaminoglycans in the urinary tract ». *World Journal of Urology* 12 (1): 3-10.
- Huttner, B., S. Harbarth, D. Nathwani, et ESCMID Study Group for Antibiotic Policies (ESGAP). 2014. « Success stories of implementation of antimicrobial stewardship: a narrative

- review ». *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 20 (10): 954-62.
- Jett, B. D., M. M. Huycke, et M. S. Gilmore. 1994. « Virulence of enterococci ». *Clinical Microbiology Reviews* 7 (4): 462-78.
- Jones, I. D., A. M. Case, K. B. Stevens, A. Boag, et A. N. Rycroft. 2009. « Factors contributing to the contamination of peripheral intravenous catheters in dogs and cats ». *Veterinary Record* 164 (20): 616-18.
- Keren, I., D. Shah, A. Spoering, N. Kaldalu, et K. Lewis. 2004. « Specialized Persister Cells and the Mechanism of Multidrug Tolerance in *Escherichia coli* ». *Journal of Bacteriology* 186 (24): 8172-80.
- Kerr, K. R. 2013. « Companion Animals Symposium: dietary management of feline lower urinary tract symptoms ». *Journal of Animal Science* 91 (6): 2965-75.
- Kirsch, M. 1998. « [Incidence of bacterial cystitis in diabetic dogs and cats at the time of diagnosis. Retrospective study for the period 1990-1996] ». *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere* 26 (1): 32-36.
- Klein, Tobias, Daniela Abgottspon, Matthias Wittwer, Said Rabbani, Janno Herold, Xiaohua Jiang, Simon Kleeb, et al. 2010. « FimH antagonists for the oral treatment of urinary tract infections: from design and synthesis to in vitro and in vivo evaluation ». *Journal of Medicinal Chemistry* 53 (24): 8627-41.
- Kranjčec, Bojana, Dino Papeš, et Silvio Altarac. 2014. « D-Mannose Powder for Prophylaxis of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: A Randomized Clinical Trial ». *World Journal of Urology* 32 (1): 79-84. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1091-6>.
- Kruger, J. M., C. A. Osborne, S. M. Goyal, S. L. Wickstrom, G. R. Johnston, T. F. Fletcher, et P. A. Brown. 1991. « Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 199 (2): 211-16.
- Kühn, Inger, Aina Iversen, Lars G. Burman, Barbro Olsson-Liljequist, Anders Franklin, Maria Finn, Frank Aarestrup, et al. 2003. « Comparison of enterococcal populations in animals, humans, and the environment--a European study ». *International Journal of Food Microbiology* 88 (2-3): 133-45.
- Lees, G. E., C. A. Osborne, et J. B. Stevens. 1979. « Antibacterial Properties of Urine: Studies of Feline Urine Specific Gravity, Osmolality, and PH [Hydrogen-Ion Concentration] ». *Journal - American Animal Hospital Association (USA)*.
- Lees, G. E., R. B. Simpson, et R. A. Green. 1984. « Results of Analyses and Bacterial Cultures of Urine Specimens Obtained from Clinically Normal Cats by Three Methods ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 184 (4): 449-54.
- Lekcharoensuk, Chalermopol, Carl A. Osborne, et Jody P. Lulich. 2001. « Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218 (9): 1429-1435.
- Lewis, K. 2001. « Riddle of Biofilm Resistance ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 45 (4): 999-1007.
- Ling, G. V., N. Ackerman, et A. L. Ruby. 1980. « Relation of antibody-coated urine bacteria to the site(s) of infection in experimental dogs ». *American Journal of Veterinary Research* 41 (5): 686-90.
- Ling, G. V., C. R. Norris, C. E. Franti, P. H. Eisele, D. L. Johnson, A. L. Ruby, et S. S. Jang. 2001. « Interrelations of organism prevalence, specimen collection method, and host age, sex, and breed among 8,354 canine urinary tract infections (1969-1995) ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15 (4): 341-47.

- Ling, G. V., P. J. Rohrich, A. L. Ruby, D. L. Johnson, et S. S. Jang. 1984. « Canine urinary tract infections: a comparison of in vitro antimicrobial susceptibility test results and response to oral therapy with ampicillin or with trimethoprim-sulfa ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 185 (3): 277-81.
- Lipovac, M., C. Kurz, F. Reithmayr, H. C. Verhoeven, J. C. Huber, et M. Imhof. 2007. « Prevention of Recurrent Bacterial Urinary Tract Infections by Intravesical Instillation of Hyaluronic Acid ». *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 96 (3): 192-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.11.025>.
- Litster, Annette, Susan M. Moss, Mary Honnery, Bob Rees, et Darren J. Trott. 2007. « Prevalence of bacterial species in cats with clinical signs of lower urinary tract disease: Recognition of *Staphylococcus felis* as a possible feline urinary tract pathogen ». *Veterinary Microbiology* 121 (1-2): 182-88.
- Litster, Annette, Susan Moss, Joanne Platell, et Darren J. Trott. 2009a. « Occult bacterial lower urinary tract infections in cats—Urinalysis and culture findings ». *Veterinary Microbiology* 136 (1-2): 130-34.
- . 2009b. « Occult bacterial lower urinary tract infections in cats—Urinalysis and culture findings ». *Veterinary Microbiology* 136 (1-2): 130-34.
- Lulich, J. P., C. A. Osborne, et J. M. Kruger. 1996. « Biologic behavior of feline lower urinary tract diseases ». *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 26 (2): 207–215.
- Lund, Heidi Sjetne, Gaute Skogtun, Henning Sørum, et Anna Vigdís Eggertsdóttir. 2015. « Antimicrobial susceptibility in bacterial isolates from Norwegian cats with lower urinary tract disease ». *Journal of Feline Medicine and Surgery* 17 (6): 507-15.
- Magiorakos, A.-P., A. Srinivasan, R.B. Carey, Y. Carmeli, M.E. Falagas, C.G. Giske, S. Harbarth, et al. 2012. « Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance ». *Clinical Microbiology and Infection* 18 (3): 268-81.
- Marques, Cátia, Luís Telo Gama, Adriana Belas, Karin Bergström, Stéphanie Beurlet, Alexandra Briend-Marchal, Els M. Broens, et al. 2016. « European multicenter study on antimicrobial resistance in bacteria isolated from companion animal urinary tract infections ». *BMC Veterinary Research* 12 (1).
- Marsh-Ng, Michelle L., Derek P. Burney, et Jennifer Garcia. 2007. « Surveillance of Infections Associated With Intravenous Catheters in Dogs and Cats in an Intensive Care Unit ». *Journal of the American Animal Hospital Association* 43 (1): 13-20.
- Martinez-Ruzafa, Ivan, John M Kruger, RoseAnn Miller, Cheryl L Swenson, Carole A Bolin, et John B Kaneene. 2012. « Clinical features and risk factors for development of urinary tract infections in cats ». *Journal of Feline Medicine and Surgery* 14 (10): 729-40.
- Mayerroenne, B, R Goldstein, et H Erb. 2007. « Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease ». *Journal of Feline Medicine & Surgery* 9 (2): 124-32.
- McGhie, Ja, J Stayt, et Gl Hosgood. 2014. « Prevalence of bacteriuria in dogs without clinical signs of urinary tract infection presenting for elective surgical procedures ». *Australian Veterinary Journal* 92 (1-2): 33-37.
- Mohammed, Mahmoud A., Tarig M.S. Alnour, Osama M. Shakurfo, et Mariam M. Aburass. 2016. « Prevalence and antimicrobial resistance pattern of bacterial strains isolated from patients with urinary tract infection in Messalata Central Hospital, Libya ». *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 9 (8): 771-76.

- Morley, Paul S, Michael D Apley, Thomas E Besser, Derek P Burney, Paula J Fedorka-Cray, Mark G Papich, Josie L Traub-Dargatz, et J Scott Weese. 2005. « Antimicrobial Drug Use in Veterinary Medicine », 13.
- Morris, Daniel O., Elizabeth A. Mauldin, Kathleen O'Shea, Frances S. Shofer, et Shelley C. Rankin. 2006. « Clinical, microbiological, and molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections of cats ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 229 (4): 541-541.
- Mulvey, M. A., J. D. Schilling, et S. J. Hultgren. 2001. « Establishment of a Persistent *Escherichia coli* Reservoir during the Acute Phase of a Bladder Infection ». *Infection and Immunity* 69 (7): 4572-79.
- Murphy, Colleen P, Richard J Reid-Smith, Patrick Boerlin, J Scott Weese, John F Prescott, Nicol Janecko, Lori Hassard, et Scott A McEwen. 2010. « *Escherichia Coli* and Selected Veterinary and Zoonotic Pathogens Isolated from Environmental Sites in Companion Animal Veterinary Hospitals in Southern Ontario » 51: 10.
- Mysorekar, Indira U., et Scott J. Hultgren. 2006. « Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103 (38): 14170–14175.
- Neely, A. N., et I. A. Holder. 1999. « Antimicrobial resistance ». *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries* 25 (1): 17-24.
- Nicolle, Lindsay E., Suzanne Bradley, Richard Colgan, James C. Rice, Anthony Schaeffer, et Thomas M. Hooton. 2005. « Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults ». *Clinical Infectious Diseases*, 643–654.
- Nieuwkoop, C. van, P.L. den Exter, H.W. Elzevier, J. den Hartigh, et J.T. van Dissel. 2010. « Intravesical gentamicin for recurrent urinary tract infection in patients with intermittent bladder catheterisation ». *International Journal of Antimicrobial Agents* 36 (6): 485-90.
- Noli, C., J.P. Koeman, et T. Willemse. 1995. « A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulphonamide combinations in dogs and cats ». *Veterinary Quarterly* 17 (4): 123-28.
- Normand, E. H., N. R. Gibson, S. Carmichael, S. W. J. Reid, et D. J. Taylor. 2000. « Trends of antimicrobial resistance in bacterial isolates from a small animal referral hospital ». *Veterinary Record* 146 (6): 151-55.
- Nseir, Saad, Christophe Di Pompeo, Maimouna Diarra, Hélène Brisson, Stéphanie Tissier, Marie Boulo, et Alain Durocher. 2007. « Relationship between immunosuppression and intensive care unit-acquired multidrug-resistant bacteria: A case-control study* ». *Critical Care Medicine* 35 (5): 1318-23.
- Ogeer-Gyles, Jennifer, Karol A. Mathews, William Sears, John F. Prescott, J. S. Weese, et Patrick Boerlin. 2006. « Development of antimicrobial drug resistance in rectal *Escherichia coli* isolates from dogs hospitalized in an intensive care unit ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 229 (5): 694-99.
- Ogeer-Gyles, Jennifer, Karol Mathews, J. Scott Weese, John F. Prescott, et Patrick Boerlin. 2006. « Evaluation of catheter-associated urinary tract infections and multi-drug-resistant *Escherichia coli* isolates from the urine of dogs with indwelling urinary catheters ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 229 (10): 1584-90.

- Olby, N.J., S.L. Vaden, K. Williams, E.H. Griffith, T. Harris, C.L. Mariani, K.R. Muñana, et al. 2017. « Effect of Cranberry Extract on the Frequency of Bacteriuria in Dogs with Acute Thoracolumbar Disk Herniation: A Randomized Controlled Clinical Trial ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31 (1): 60-68.
- Osborne, Cari A., Jeffrey S. Klausner, et George E. Lees. 1979. « Urinary Tract Infections: Normal and Abnormal Host Defense Mechanisms ». *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 9 (4): 587-609.
- Osborne, Cari A., M. Kruger, et P. Lulich. 1996. « Feline lower urinary tract disorders: definition of terms and concepts ». *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 26 (2): 169–179.
- Osborne, Carl A., Jody P. Lulich, John M. Kruger, Lisa K. Ulrich, et Lori A. Koehler. 2009. « Analysis of 451,891 Canine Uroliths, Feline Uroliths, and Feline Urethral Plugs from 1981 to 2007: Perspectives from the Minnesota Urolith Center ». *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 39 (1): 183-97.
- Parsons, C. Lowell. 2007. « The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis ». *Urology* 69 (4 Suppl): 9-16.
- Picavet, Philippe, Johann Dettleux, Stephan Verschuren, Andrew Sparkes, John Lulich, C. Osborne, Louis Istasse, et Marianne Diez. 2007. « Analysis of 4495 canine and feline uroliths in the Benelux. A retrospective study: 1994–2004 ». *Journal of animal physiology and animal nutrition* 91 (5-6): 247–251.
- Poirel, Laurent, Patrice Nordmann, Sébastien Ducroz, Henri-Jean Boulouis, Pascal Arné, et Yves Millemann. 2013. « Extended-Spectrum β -Lactamase CTX-M-15-Producing *Klebsiella pneumoniae* of Sequence Type ST274 in Companion Animals ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 57 (5): 2372-75.
- Puchot, Melanie L., Audrey K. Cook, et Caitlin Pohlit. 2017. « Subclinical bacteriuria in cats: prevalence, findings on contemporaneous urinalyses and clinical risk factors ». *Journal of feline medicine and surgery* 19 (12): 1238–1244.
- Qekwana, Daniel Nenene, Dikeledi Sebola, James Wabwire Oguttu, et Agricola Odoi. 2017. « Antimicrobial resistance patterns of *Staphylococcus* species isolated from cats presented at a veterinary academic hospital in South Africa ». *BMC Veterinary Research* 13 (1).
- Raffi, Hajamohideen S., James M. Bates, Jr., Zoltan Laszik, et Satish Kumar. 2005. « Tamm-Horsfall Protein Acts as a General Host-Defense Factor against Bacterial Cystitis ». *American Journal of Nephrology* 25 (6): 570-78.
- Rampacci, Elisa, Marco Bottinelli, Valentina Stefanetti, Doreene R. Hyatt, Elisa Sgariglia, Mauro Coletti, et Fabrizio Passamonti. 2018. « Antimicrobial susceptibility survey on bacterial agents of canine and feline Urinary Tract Infections: weight of the empirical treatment ». *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, février.
- Riley, Margaret A., et John E. Wertz. 2002. « Bacteriocins: evolution, ecology, and application ». *Annual Review of Microbiology* 56: 117-37.
- Rishniw, Mark, et Rodrigo Bicalho. 2015. « Factors affecting urine specific gravity in apparently healthy cats presenting to first opinion practice for routine evaluation ». *Journal of Feline Medicine and Surgery* 17 (4): 329-37.
- Rosen, D. A., J. S. Pinkner, J. N. Walker, J. S. Elam, J. M. Jones, et S. J. Hultgren. 2008. « Molecular Variations in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* FimH Affect Function and Pathogenesis in the Urinary Tract ». *Infection and Immunity* 76 (7): 3346-56.

- Sævik, Bente K., Cathrine Trangerud, Nina Ottesen, Henning Sørum, et Anna V. Eggertsdóttir. 2011. « Causes of lower urinary tract disease in Norwegian cats ». *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13 (6): 410-17.
- Sanchez, S., M. A. McCrackin Stevenson, C. R. Hudson, M. Maier, T. Buffington, Q. Dam, et J. J. Maurer. 2002. « Characterization of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Isolates Associated with Nosocomial Infections in Dogs ». *Journal of Clinical Microbiology* 40 (10): 3586-95.
- Saputra, Sugiyono, David Jordan, Tahlia Mitchell, Hui San Wong, Rebecca J. Abraham, Amanda Kidsley, John Turnidge, Darren J. Trott, et Sam Abraham. 2017. « Antimicrobial resistance in clinical *Escherichia coli* isolated from companion animals in Australia ». *Veterinary Microbiology* 211 (novembre): 43-50.
- Sasaki, Takashi, Ken Kikuchi, Yoshikazu Tanaka, Namiko Takahashi, Shinichi Kamata, et Keiichi Hiramatsu. 2007. « Methicillin-Resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a Veterinary Teaching Hospital ». *Journal of Clinical Microbiology* 45 (4): 1118-25. <https://doi.org/10.1128/JCM.02193-06>.
- Schilling, J. D., R. G. Lorenz, et S. J. Hultgren. 2002. « Effect of Trimethoprim-Sulfamethoxazole on Recurrent Bacteriuria and Bacterial Persistence in Mice Infected with Uropathogenic *Escherichia coli* ». *Infection and Immunity* 70 (12): 7042-49.
- Segev, G., J.E. Sykes, D.J. Klumpp, A.J. Schaeffer, E.M. Antaki, B.A. Byrne, R.E. Yaggie, et J.L. Westropp. 2018. « Evaluation of the Live Biotherapeutic Product, Asymptomatic Bacteriuria *Escherichia coli* 2-12, in Healthy Dogs and Dogs with Clinical Recurrent UTI ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32 (1): 267-73.
- Seguin, M. Alexis, Shelly L. Vaden, Craig Altier, Elizabeth Stone, et Jay F. Levine. 2003. « Persistent urinary tract infections and reinfections in 100 dogs (1989–1999) ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17 (5): 622–631.
- Shaheen, Bashar W., Rajesh Nayak, et Dawn M. Boothe. 2013. « Emergence of a New Delhi Metallo- β -Lactamase (NDM-1)-Encoding Gene in Clinical *Escherichia coli* Isolates Recovered from Companion Animals in the United States ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 57 (6): 2902-3.
- Siegel, Jane D., Emily Rhinehart, Marguerite Jackson, Linda Chiarello, et Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007. « Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006 ». *American Journal of Infection Control* 35 (10 Suppl 2): S165-193.
- Siegman-Igra, Y. 1994. « The Significance of Urine Culture with Mixed Flora ». *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 3 (6): 656-59.
- Smee, Nicole, Kimberly Loyd, et Greg Grauer. 2013a. « UTIs in Small Animal Patients: Part 1: Etiology and Pathogenesis ». *Journal of the American Animal Hospital Association* 49 (1): 1-7.
- Smee, Nicole, Kimberly Loyd, et Gregory F. Grauer. 2013b. « UTIs in Small Animal Patients: Part 2: Diagnosis, Treatment, and Complications ». *Journal of the American Animal Hospital Association* 49 (2): 83-94.
- Smith, J. T., et C. S. Lewin. 1993. « Mechanisms of antimicrobial resistance and implications for epidemiology ». *Veterinary microbiology* 35 (3-4): 233–242.
- Steen, S. 2011. « Meticillin-resistant strains of *Staphylococcus pseudintermedius* in companion animals ». *Veterinary Record* 169 (2): 53-54.
- Stolle, Inka, Ellen Prenger-Berninghoff, Ivonne Stamm, Sandra Scheufen, Esther Hassdenteufel, Sebastian Guenther, Astrid Bethe, Yvonne Pfeifer, et Christa Ewers.

2013. « Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in dogs ». *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 68 (12): 2802-8.
- Strausbaugh, L. J., J. D. Siegel, R. A. Weinstein, et R. A. Weinstein. 2006. « Preventing Transmission of Multidrug-Resistant Bacteria in Health Care Settings: A Tale of Two Guidelines ». *Clinical Infectious Diseases* 42 (6): 828-35.
- Teichmann-Knorrn, Svenja, Sven Reese, Georg Wolf, Katrin Hartmann, et Roswitha Dorsch. 2018. « Prevalence of feline urinary tract pathogens and antimicrobial resistance over five years ». *Veterinary Record*, avril, vetrec-2017-104440.
- Thungrat, Kamoltip, Stuart B. Price, D. Mark Carpenter, et Dawn Merton Boothe. 2015. « Antimicrobial susceptibility patterns of clinical *Escherichia coli* isolates from dogs and cats in the United States: January 2008 through January 2013 ». *Veterinary Microbiology* 179 (3-4): 287-95.
- Wan, Julian, M. Kozminski, S. C. Wang, Gary J. Faerber, Edward J. McGuire, D. A. Bloom, et Michael L. Ritchey. 1994. « Intravesical instillation of gentamicin sulfate: in vitro, rat, canine, and human studies ». *Urology* 43 (4): 531–536.
- Wan, Stephanie Y., Faye A. Hartmann, Michelle K. Jooss, et Katrina R. Viviano. 2014. « Prevalence and clinical outcome of subclinical bacteriuria in female dogs ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 245 (1): 106–112.
- Weese, J. Scott, Joseph M. Blondeau, Dawn Boothe, Edward B. Breitschwerdt, Luca Guardabassi, Andrew Hillier, David H. Lloyd, et al. 2011a. « Antimicrobial Use Guidelines for Treatment of Urinary Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases ». *Veterinary Medicine International* 2011: 1-9.
- . 2011b. « Antimicrobial Use Guidelines for Treatment of Urinary Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases ». *Veterinary Medicine International* 2011: 1-9.
- White, J.D., N.J. Cave, A. Grinberg, D.G. Thomas, et C. Heuer. 2016. « Subclinical Bacteriuria in Older Cats and its Association with Survival ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30 (6): 1824-29.
- White, Joanna D, Mark Stevenson, Richard Malik, David Snow, et Jacqueline M Norris. 2013. « Urinary tract infections in cats with chronic kidney disease ». *Journal of Feline Medicine and Surgery* 15 (6): 459-65.
- Wieler, Lothar H., Christa Ewers, Sebastian Guenther, Birgit Walther, et Antina Lübke-Becker. 2011. « Methicillin-resistant staphylococci (MRS) and extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in companion animals: nosocomial infections as one reason for the rising prevalence of these potential zoonotic pathogens in clinical samples ». *International journal of medical microbiology: IJMM* 301 (8): 635-41.
- Wright, Seth W, Keith D Wrenn, Marylou Haynes, et David W Haas. 2000. « Prevalence and risk factors for multidrug resistant uropathogens in ED patients ». *The American Journal of Emergency Medicine* 18 (2): 143-46.

ANNEXES

Annexe 1 :

- Tableau population source :

TABLEAU STATS.xls [Mode de compatibilité] - Microsoft Excel

Accueil Insertion Mise en page Formules Données Révision Affichage

Calibri 11

01/06/2000

1	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
Année	N° germes	Clovis	Nom	DOSSIER	nb culture	n germe / culture	nb polybact	nb animal	doublon	Date de pré	date de nai	Age au préli	Sexe	Signes ABAU com'	Germe	UFC/ml		
78	2009	1 T09-3559	VILAIN	907220398	1	1	0	1	1	22/07/2009	01/01/2004	5,56	M	0	Enterococcus faecalis			
79	2009	1 T09-1376	MOKA	910140054	1	1	0	0	2	14/10/2009	01/09/2000	9,12	FS	0	Enterococcus faecalis	1000000		
80	2009	1 T09-4606	KIKA	910200069	1	1	0	0	1	20/10/2009	01/01/1994	15,80	MC	1 hématurie	Escherichia coli	1000000		
81	2009	1 T05-293	CARAMEL	910240064	1	1	0	1	1	24/10/2009	08/08/2004	5,21	MC	0	Klebsiella pneumoniae	100		
82	2009	1 T09-4942	MUSCHI	911020417	1	0	0	0	0	02/11/2009	01/05/1993	16,51	FS	0	Enterococcus faecalis	1000000		
83	2009	1 T09-4942	MUSCHI	911020417	0	2	1	1	1	02/11/2009	01/05/1993	16,51	FS	0	Escherichia coli	1000		
84	2009	1 T09-5066	MOUCHETTE	911100301	1	1	0	1	1	10/11/2009	01/01/2004	5,11	FS	0	Escherichia coli	1000000		
85	2009	1 T09-5657	CANAILLE	912100314	1	0	0	0	0	10/12/2009	01/06/2007	2,53	MC	1 hématurie	Enterococcus faecalis	1000		
86	2009	1 T09-5657	CANAILLE	912100314	0	2	1	1	1	10/12/2009	01/06/2007	2,53	MC	1 hématurie	Escherichia coli	1000000		
87	2010	1 T05-4541	PEPERE	1001270098	1	1	0	1	1	27/01/2010	16/09/2002	7,36	MC	1 pollakiurie	Arcanobacterium pyogenes	1000000		
88	2010	1 T10-368	PRINCESSE	1001280119	1	1	0	1	1	28/01/2010	01/04/2008	1,83	MC	1 pollakiurie	Enterococcus faecalis	10000000		
89	2010	1 T05-4541	PEPERE	1002230198	1	1	0	0	2	23/02/2010	16/09/2002	7,44	MC	0	Pseudomonas aeruginosa	10000		
90	2010	1 T10-816	PETIT MALIN	1003150129	1	1	0	1	1	15/03/2010	01/02/2009	1,11	M	1 hématurie	Staphylococcus intermedius	100000000		
91	2010	1 T09-2113	DOMINO	1004070073	1	0	0	0	0	07/04/2010	01/01/2008	2,26	M	0	Enterobacter cloacae	100000		
92	2010	1 T09-2113	DOMINO	1004070073	0	3	0	0	0	07/04/2010	01/01/2008	2,26	M	0	Streptococcus canis	1000000		
93	2010	1 T09-2113	DOMINO	1004070073	0	0	1	1	1	07/04/2010	01/01/2008	2,26	M	0	Enterococcus faecalis	1000000		
94	2010	1 T10-1770	CALINE	1004120167	1	1	0	1	1	12/04/2010	01/08/2009	0,70	F	0	Pasteurella multocida	100000000		
95	2010	1 T01-1007	BART	1005120201	1	0	0	0	0	12/05/2010	01/02/1998	12,27	M	1 hématurie	Bacillus cereus	100		
96	2010	1 T01-1007	BART	1005120201	0	3	0	0	0	12/05/2010	01/02/1998	12,27	M	1 hématurie	Escherichia coli	10		
97	2010	1 T01-1007	BART	1005120201	0	0	1	1	1	12/05/2010	01/02/1998	12,27	M	1 hématurie	Enterococcus faecalis	10000		
98	2010	1 T10-2309	NALA	1005190195	1	1	0	1	1	19/05/2010	01/01/2008	2,38	FS	0	Corynebacterium spp	10		
99	2010	1 T10-2768	POUPI	1006011031	1	1	0	1	1	01/06/2010	01/04/1994	16,17	F	1 dysurie	Escherichia coli	100000000		
100	2010	1 T10-3430	NIGHTY	1007150058	1	1	0	1	1	15/07/2010	01/01/1995	15,53	F	0	Escherichia coli	100000000		
101	2010	1 T10-3869	RONRONNET	1009170048	1	1	0	1	1	17/09/2010	25/05/1994	16,31	FS	0	Enterococcus faecalis	1000000		
102	2010	1 T10-4015	PEPETE	1009230192	1	1	0	1	1	23/09/2010	01/04/1999	11,48	F	1 pollakiurie	Escherichia coli	10		
103	2010	1 T09-158	CILAOS	1010290219	1	1	0	1	1	29/10/2010	07/03/2006	4,65	M	0	Enterococcus faecalis	1000000		
104	2010	1 T10-4762	MINUIT	1011010023	1	1	0	1	1	01/11/2010	01/10/2006	4,08	MC	0	Escherichia coli	100		
105	2010	1 T10-4762	MINUIT	1011030103	1	1	0	1	2	03/11/2010	01/10/2006	4,09	MC	0	Streptococcus equi (group	1000000		
106	2010	1 T01-1007	POLISSY	1011040103	1	1	0	1	1	04/11/2010	09/05/1987	13,49	FS	0	Enterococcus faecalis	10000000		

TABLEAU STATS.xls [Mode de compatibilité] - Microsoft Excel

Accueil Insertion Mise en page Formules Données Révision Affichage

Calibri 11

S1

1	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI			
BMR	BLSE	CaseHP	Phen S	ATB 0-1	ATB 1-3	ATB 3-6	ATB FINAL 1	ATB FINAL 2	NOM ANTIBI	hospi0-1	hospi1-3	hospi3-6	hospi globi	MALADIE	P	comments	Classe			
78	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1 amox-clav	0	0	0	0	1	1 OBSTRUCTION URINAIRE	Altération de f			
79	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	1 amoxicilline	0	0	1	1	1 MRC	Modification d			
80	0	0	0	0	1	0	0	0	8	0	0	0	0	1	1 UROLITHES	Altération de f				
81	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0				
82	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	1 MRC	Modification d		
83	0	0	0	0	1	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	1 MRC	Modification d		
84	0	0	0	0	1	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	1 MRC	Modification d		
85	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	1	1 OBSTRUCTION URINAIRE	Altération de f	
86	0	0	0	0	1	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	1	1 OBSTRUCTION URINAIRE	Altération de f	
87	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
88	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1 marbofloxac	1	0	0	0	0	0	1	0		
89	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1 amox-clav	0	0	0	0	0	0	0	0		
90	1	0	0	0	0	1	1	0	3	1 amox-clav, t	1	1	0	0	0	1	0	uropéritoine		
91	1	0	1	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	1	1	1 CIF	Altération de f	
92	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	1	1	1 CIF	Altération de f	
93	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	1	1	1 CIF	Altération de f	
94	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	1 uoperitoine septique	?	
95	1	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	1	1	1 OBSTRUCTION URINAIRE	Altération de f	
96	1	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	1	1	1 OBSTRUCTION URINAIRE	Altération de f	
97	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	1	1	1 OBSTRUCTION URINAIRE	Altération de f	
98	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
99	0	0	0	0	1	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
100	0	0	0	0	1	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	1	1	1 UROLITHES	Altération de f	
101	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
102	1	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
103	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 CIF	Altération de f
104	0	0	0	0	1	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 prolapsus pénis	
105	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 prolapsus pénis	
106	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

TABLEAU STATS.xls [Mode de compatibilité] - Microsoft Excel

Classe	Sondage uri	Sondage uri	Sondage uri	Sondage gic	PENICILLINE	AMPICILLINE	AMOX CLAV	RILEXINE (ce)	CEFTIOFUR	CEFOVECINE	CEFUQUINOM	GENTAMICIN	DOXYCYCLIN	TMP	ENROFLOXACINE	MARBOFLOXACINE
78	Altération de l'urothéli	1	0	0	1	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1
79	Modification de la com	0	0	0	0	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
80	Altération de l'urothéli	0	0	0	0	3	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3
81	Altération de l'urothéli	0	0	0	0	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
82	Modification de la com	1	0	0	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
83	Modification de la com	1	0	0	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
84	Modification de la com	1	0	0	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
85	Altération de l'urothéli	1	0	0	1	3	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3
86	Altération de l'urothéli	1	0	0	1	3	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3
87	Altération de l'urothéli	0	0	0	0	2	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3
88	Altération de l'urothéli	0	0	0	0	3	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3
89	Altération de l'urothéli	1	0	0	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
90	Altération de l'urothéli	0	1	0	0	1	3	1	1	3	3	3	3	3	3	3
91	Altération de l'urothéli	0	0	0	0	0	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3
92	Altération de l'urothéli	0	0	0	0	0	2	1	1	3	3	3	3	3	3	3
93	Altération de l'urothéli	0	0	0	0	0	2	1	1	3	3	3	3	3	3	3
94	Altération de l'urothéli	1	0	0	1	3	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3
95	Altération de l'urothéli	1	0	0	1	2	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3
96	Altération de l'urothéli	1	0	0	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3
97	Altération de l'urothéli	1	0	0	1	2	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3
98	Altération de l'urothéli	0	0	0	0	2	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3
99	Altération de l'urothéli	1	0	0	1	3	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3
100	Altération de l'urothéli	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	2	3	1	1	1
101	Altération de l'urothéli	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
102	Altération de l'urothéli	0	0	0	0	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
103	Altération de l'urothéli	1	0	0	1	3	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3
104	Altération de l'urothéli	1	0	0	1	3	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3
105	Altération de l'urothéli	1	0	0	1	3	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3
106	Altération de l'urothéli	0	0	0	0	3	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3

- Tableau population témoin :

TABLEAU TEMOIN.xlsx - Microsoft Excel

Année	nb animal	Clovis	Nom	Date de pré	date de nai	Age au pré	Sexe	signes ABAL com'	Maladie	pr comment	Classe	ATB D-1	ATB 1-3	ATB 3-6	ATB final	Hospit D-1	Sondage
462	2015	1	T14-6432 MEMETE	31/03/2015	01/07/2007	7,75	FS	0	1 DS	Modification	0	0	0	0	0	0	0
463	2015	1	T08-3495 POUPELLE	01/04/2015	01/05/2008	6,92	FS	1 dysurie, hém	0	0	0	0	0	0	0	0	0
464	2015	1	T15-1897 DAEMON	01/04/2015	01/01/2013	2,25	M	1 hématurie, i	0	0	0	0	0	0	0	0	0
465	2015	1	T12-1365 MIMI	07/04/2015	01/01/2004	11,26	MC	0	1 OBSTRUCTION URINA	Altération d	0	0	0	0	0	0	0
466	2015	1	T15-1972 HEIDI	07/04/2015	04/04/2012	3,01	FS	1 hématurie, i	0	0	0	0	0	0	0	0	0
467	2015	1	T13-2760 LEO	09/04/2015	01/02/2003	12,18	MC	1 hématurie, i	1 UROLITHES	Altération d	0	0	0	0	0	0	0
468	2015	1	T15-2094 GUIZMO	13/04/2015	01/03/2012	3,12	MC	1 strangurie, i	0	0	0	0	0	0	0	0	0
469	2015	1	T15-2138 MOUCHETTE	14/04/2015	01/06/2002	12,87	FS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
470	2015	1	T15-2272 KIKOU	21/04/2015	01/05/2012	2,97	MC	1 hématurie, i	0	0	0	0	0	0	0	0	0
471	2015	1	T11-4493 FILOU	22/04/2015	01/05/2011	3,98	MC	0	1 MRC	Modification	0	0	0	0	0	0	0
472	2015	1	T10-1437 GALLY	29/04/2015	01/06/2001	13,91	FS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
473	2015	1	T15-2452 CANELLE	06/05/2015	06/04/2006	9,08	FS	0	1 MRC	Modification	0	0	0	0	0	0	0
474	2015	1	T15-2554 TITICHAT	09/05/2015	01/05/2013	2,02	FS	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
475	2015	1	T15-2886 CACHOU	24/05/2015	18/07/2009	5,85	F	1 périurie	0	0	0	0	0	0	0	0	0
476	2015	1	T15-2901 SAMBA	25/05/2015	12/06/2000	14,95	FS	0	1 DS MRC	Modification	0	0	0	0	0	0	0
477	2015	1	T15-3094 CHARLIE	03/06/2015	01/07/2013	1,92	MC	0	1 MRC	Modification	0	0	0	0	0	0	0
478	2015	1	T15-3111 PUCK	04/06/2015	01/01/2005	10,42	MC	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
479	2015	1	T15-3315 PEPSI	15/06/2015	31/05/2005	10,04	MC	1 dysurie, stre	0	0	0	0	0	0	0	0	0
480	2015	1	T04-354 OPHELIA	22/06/2015	01/01/2003	12,47	FS	0	1 MRC	Modification	0	0	0	0	0	0	0
481	2015	1	T15-3036 BILLY	26/06/2015	01/01/2002	13,48	MC	0	1 DS	Modification	1	0	0	0	0	1	0
482	2015	1	T15-3570 TARA	27/06/2015	01/08/2002	12,90	FS	1 hématurie	0	0	0	0	0	0	0	0	0
483	2015	1	T15-97 TIGROU	30/06/2015	01/05/2004	11,16	M	1 dysurie, pér	0	0	0	0	0	0	0	0	0
484	2015	1	T12-4921 CHARLIE	04/07/2015	10/04/2003	12,23	MC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
485	2015	1	T13-1427 CACHOU	06/07/2015	01/05/2012	3,18	FS	1 hématurie, i	1 UROLITHES	Altération d	0	0	0	0	0	0	0
486	2015	1	T15-3751 MONA	08/07/2015	01/08/1999	15,93	F	0	1 MRC	Modification	0	0	0	0	0	0	0
487	2015	1	T15-3773 CHARLY	10/07/2015	01/04/2011	4,27	MC	0	1 MRC	Modification	0	0	0	0	0	0	0
488	2015	1	T15-3806 LILA	13/07/2015	14/06/2006	9,08	F	0	1 DS	Modification	0	0	0	0	0	0	0
489	2015	1	T13-1854 SCHUBERT	16/07/2015	13/03/2013	2,34	M	0	1 MRC	Modification	0	0	0	0	0	0	0
490	2015	1	T15-3985 KUMAS	28/07/2015	01/09/2005	9,90	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Annexe 2 : Définition d'une bactérie multirésistante « MDR » selon Maggiokaros et al, 2012.

Pour les tableaux spécifiques à chaque espèce bactérienne, se référer à « Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance », Maggiokaros et al. 2012.

Bacterium	MDR	XDR	PDR
<i>Staphylococcus aureus</i>	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in ≥3 antimicrobial categories listed in Table 1 ^a	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in all but 2 or fewer antimicrobial categories in Table 1.	Non-susceptibility to all agents in all antimicrobial categories for each bacterium in Tables 1–5
<i>Enterococcus</i> spp.	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in ≥3 antimicrobial categories listed in Table 2	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in all but 2 or fewer antimicrobial categories in Table 2.	
<i>Enterobacteriaceae</i>	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in ≥3 antimicrobial categories listed in Table 3	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in all but 2 or fewer antimicrobial categories in Table 3.	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in ≥3 antimicrobial categories listed in Table 4	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in all but 2 or fewer antimicrobial categories in Table 4.	
<i>Acinetobacter</i> spp.	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in ≥3 antimicrobial categories listed in Table 5	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in all but 2 or fewer antimicrobial categories in Table 5.	

^a All MRSA isolates are defined as MDR because resistance to oxacillin or ceftoxitin predicts non-susceptibility to all categories of β -lactam antimicrobials listed in this document, with the exception of the anti-MRSA cephalosporins (i.e. all categories of penicillins, cephalosporins, β -lactamase inhibitors and carbapenems currently approved up until 25 January 2011).
http://www.acdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHA/ARHA/Pages/public_consultation_clinical_microbiology_infection_article.aspx.

Annexe 3 : Présentation de toutes les espèces bactériennes identifiées dans l'étude (n=391)

Espèces bactériennes		Nombre/pourcentage d'isolements bactériens	
GRAM NEGATIF	<i>Escherichia coli</i>	159	40,66%
	<i>Proteus mirabilis</i>	15	3,84%
	<i>Enterobacter cloacae</i>	13	3,32%
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	10	2,56%
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	2,30%
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	1,53%
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	1,02%
	<i>Pasteurella multocida</i>	4	1,02%
	<i>Flavimonas oryzihabitans</i>	1	0,26%
	<i>Moraxella</i> spp	1	0,26%
	<i>Morganella morganii</i>	1	0,26%
	<i>Escherichia</i> spp	1	0,26%
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0,26%
	<i>Pasteurella pneumotropica</i>	1	0,26%
	<i>Enterobacter asburiae</i>	1	0,26%
	<i>Escherichia vulneris</i>	1	0,26%
	<i>Yersinia enterocolitica</i>	1	0,26%
	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	0,26%
	<i>Serratia marcescens</i>	1	0,26%
			231 (59,1%)
GRAM POSITIF	<i>Enterococcus faecalis</i>	51	13,04%
	<i>Staphylococcus felis</i>	21	5,37%
	<i>Staphylococcus aureus</i>	15	3,84%
	<i>Staphylococcus intermedius</i>	10	2,56%
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	2,05%
	<i>Streptococcus canis</i>	8	2,05%
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	6	1,53%
	<i>Enterococcus faecium</i>	5	1,28%
	<i>Aerococcus viridans</i>	3	0,77%
	<i>Staphylococcus sciuri</i>	2	0,51%
	<i>Staphylococcus simulans</i>	2	0,51%
	<i>Micrococcus luteus</i>	2	0,51%
	<i>Streptococcus mitis</i> (viridans strep)	2	0,51%
	<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	1	0,26%
	<i>Bacillus cereus</i>	1	0,26%
	<i>Bacillus circulans</i>	1	0,26%
	<i>Corynebacterium amycolatum</i>	1	0,26%
	<i>Corynebacterium</i> spp	1	0,26%
	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	1	0,26%
	<i>Enterococcus hirae</i>	1	0,26%
	<i>Enterococcus casseliflavus</i>	1	0,26%
	<i>Jeitgalicoccus halotolerans</i>	1	0,26%
	<i>Staphylococcus capitis</i>	1	0,26%
	<i>Staphylococcus caprae</i>	1	0,26%
	<i>Staphylococcus chromogenes</i>	1	0,26%
	<i>Staphylococcus hominis</i>	1	0,26%
	<i>Staphylococcus warnerii</i>	1	0,26%
	<i>Streptococcus acidominimus</i>	1	0,26%
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0,26%
	<i>Streptococcus dysgalactiae dysgalactiae</i>	1	0,26%
	<i>Streptococcus equisppzooepidemicus</i>	1	0,26%
	<i>Streptococcus groupe G</i>	1	0,26%
	<i>Streptococcus mitis</i>	1	0,26%
	<i>Streptococcus oralis</i>	1	0,26%
	<i>Streptococcus parasanguis</i>	1	0,26%
	<i>Streptococcus salivarius</i> (viridans strep)	1	0,26%
	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1	0,26%
	<i>Streptococcus uberis</i>	1	0,26%
			160 (40,9%)
Total		391	391

Annexe 4 : Facteur d'impact de chaque antibiotique sur plusieurs périodes, entre 2004 à 2016.

Antibiotique	Echantillon sur 2004-2016	FI sur 2004-2008	FI sur 2009- 2016	FI sur 2004- 2016
Pénicilline	330	14,7	10,8	11,5
Ampicilline	266	42,4	46,9	46,1
AMC	366	50,5	69,1	65,9
Céfalexine	355	35,9	54,6	51,4
Céfovécine	333	14,7	67,4	58,4
Cefquinome	349	31,0	73,1	65,9
Gentamicine	383	65,2	66,7	66,8
Doxycyline	200	0,0	40,8	33,8
TMPS	378	52,2	78,2	73,7
Enrofloxacin	364	60,3	74,2	71,8
Marbofloxacin	364	60,3	73,1	70,9

Toulouse, 2018

NOM : FEREMBACH

PRENOM : ALEXANDRE

TITRE : EPIDEMIOLOGIE, EVOLUTION DES PROFILS DE RESISTANCE ET FACTEURS DE RISQUE DE RESISTANCE DES UROPATHOGENES CHEZ LE CHAT : ETUDE RETROSPECTIVE DE 2004 A 2016.

RESUME : Les bactériuries sont généralement considérées comme rares dans l'espèce féline, cependant des données récentes semblent contredire cela, notamment chez les animaux âgés ou souffrant d'affection concomitante. Après une revue de la littérature sur le sujet, ce travail présente les résultats d'une étude rétrospective des bactériuries félines diagnostiquées à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse entre 2004 et 2016. Les objectifs ont été de décrire les chats souffrant de bactériurie, d'identifier les facteurs de risque de développer une bactériurie, d'être affecté par une bactérie présentant certains critères de résistance et leur évolution au cours du temps ainsi que les facteurs d'impact des antibiotiques communément utilisés. La médiane d'âge des 303 chats inclus est de 7 ans, près des 2/3 souffrent d'une affection prédisposante et 40% sont symptomatiques au moment du diagnostic. Le fait d'avoir été sondé et hospitalisé dans les 3 mois précédents constitue les principaux facteurs de risque de développer une bactériurie. L'exposition antérieure à un ou plusieurs antibiotiques, le sondage et l'hospitalisation dans les 6 mois précédents constituent les principaux facteurs de risque de développer une résistance à un ou plusieurs antibiotiques. L'analyse des différents critères de résistance montre une stabilité ou une évolution favorable au cours de la période d'étude ainsi qu'une augmentation des facteurs d'impact des antibiotiques vétérinaires.

MOTS-CLES : Bactériurie, infection du tractus urinaire, chat, antibiorésistance, bactérie multirésistante, facteur d'impact, antibiotique, comorbidités, facteur de risque

TITLE : EPIDEMIOLOGY, EVOLUTION OF RESISTANCE PATTERNS ANS RISK FACTORS OF RESISTANCE OF FELINE BACTERIURIA : RETROSPECTIVE STUDY FROM 2004 TO 2016.

ABSTRACT : Feline bacteriuria is considered to be rare in veterinary medicine. However, several recently published studies showed that older cats and cats suffering from a predisposing underlying condition may be more frequently diagnosed than historically thought. After a thorough review of the literature on that topic, results of a retrospective study of feline bacteriuria, diagnosed at the Toulouse National Veterinary School between 2004 and 2016, are presented. Objectives were to further describe the cats diagnosed with significant bacteriuria and their associated risk factors, to identify the possible risk factors to develop resistant bacteriuria and to describe evolution of resistance patterns and impact factors of commonly used antimicrobials during the study period. Three hundred and three cats were included with a median age of 7 years. Almost ¾ of the included animals were suffering from a predisposing condition, and 40% were symptomatic. Urinary catheterization and hospitalisation within the 3 previous months were found to be independent risk factors for the development of bacteriuria. Antibiotic exposure, urinary catheterization or hospitalisation within the past 6 months were associated with development of resistance patterns. Analysis of the results indicated a stable or a decreased prevalence of most resistance criteria while impact factors of antimicrobials increased during the period of the study.

KEY WORDS : Bacteriuria, urinary tract infection, cat, antibioresistance, multidrug resistanc, impact factor, antibiotic, comorbidities, risk factor.