



HAL
open science

Étude des risques de diffusion, de persistance et d'évolution de l'antibiorésistance des entérobactéries chez les carnivores domestiques

Ninon Gratadour

► **To cite this version:**

Ninon Gratadour. Étude des risques de diffusion, de persistance et d'évolution de l'antibiorésistance des entérobactéries chez les carnivores domestiques. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04659850

HAL Id: dumas-04659850

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04659850v1>

Submitted on 23 Jul 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Année 2024

**ÉTUDE DES RISQUES DE DIFFUSION, DE PERSISTANCE
ET D'ÉVOLUTION DE L'ANTIBIORÉSISTANCE DES
ENTÉROBACTÉRIES CHEZ LES CARNIVORES
DOMESTIQUES**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 27 mai 2024

par

Ninon GRATADOUR

sous la direction de

Anne-Claire LAGRÉE

JURY

Présidente du jury :	Mme Véronique VIATEAU	Professeur à l'EnvA
Directrice de thèse :	Mme Anne-Claire LAGRÉE	Maître de Conférences à l'EnvA
Examineur :	M. Henri-Jean BOULOUIS	Professeur émérite

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



version Janvier 2024

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
Mme	Benchekroun	Ghita	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
Mme	Chastant	Sylvie	Professeur	DPASP
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guéneq	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Professeur	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mîmet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

Remerciements

À la Présidente du Jury de cette thèse, Mme Véronique VIATEAU, Professeur à l'EnvA,
pour avoir accepté la présidence du jury de thèse. Sincères remerciements.

À Mme Anne-Claire LAGRÉE, Maître de conférences à l'EnvA,
pour m'avoir choisi pour ce projet de thèse et pour l'avoir encadrée, pour les conseils apportés lors de la rédaction de ce manuscrit et le temps passé afin de m'aider à l'améliorer. Sincères remerciements.

À M Henri-Jean BOULOUIS, Professeur émérite à l'EnvA,
pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Sincères remerciements.

À ma famille et à Corentin,
pour m'avoir soutenue durant ces longues années afin de me permettre de réaliser mon rêve de devenir vétérinaire.

Table des matières

Liste des figures	4
Liste des tableaux	6
Liste des abréviations	8
Introduction	11
Première partie : étude bibliographique	13
1. Les entérobactéries.....	13
A. <i>Caractéristiques générales</i>	13
B. <i>Structure</i>	13
C. <i>Génétique</i>	15
2. Antibiotiques d'intérêt : présentation et utilisation en médecine vétérinaire	19
A. <i>Présentation de la famille des bêta-lactamines</i>	19
a. <i>Structure commune et mode d'action</i>	19
b. <i>Sous-familles d'antibiotiques appartenant à la famille des bêta-lactamines</i>	20
B. <i>Les céphalosporines</i>	22
a. <i>Structure</i>	22
b. <i>Spectre d'activité</i>	22
C. <i>Les carbapénèmes</i>	23
a. <i>Structure</i>	24
b. <i>Spectre d'activité</i>	24
D. <i>Utilisation en médecine vétérinaire (voir annexe 1)</i>	26
3. Résistance des entérobactéries aux C3G/C4G et aux carbapénèmes	26
A. <i>Acquisition de l'antibiorésistance</i>	26
B. <i>Les résistances enzymatiques aux bêta-lactamines</i>	28
a. <i>Les bêta-lactamases, support des résistances aux bêta-lactamines</i>	28
b. <i>Résistances aux céphalosporines de troisième et quatrième générations</i>	30
c. <i>Résistances aux carbapénèmes</i>	36
C. <i>Diffusion des antibiorésistances</i>	47
a. <i>Transfert vertical de gènes</i>	47
b. <i>Transfert horizontal de gènes</i>	48
c. <i>Facteurs influençant le transfert des gènes de résistance aux antibiotiques</i>	49
D. <i>Facteurs de risque d'acquisition de l'antibiorésistance chez les carnivores domestiques</i>	50
E. <i>Etat des lieux des résistances des entérobactéries aux céphalosporines et aux carbapénèmes en France</i>	51
F. <i>Etude d'une transmission possible de bactéries résistantes aux antibiotiques entre les Hommes et les carnivores domestiques</i>	53
Deuxième partie : présentation du projet ANR DYASPEO	59
1. Présentation du projet DYASPEO	59
2. Description détaillée du projet	60
A. <i>Apport de l'EnvA dans le projet</i>	60
a. <i>Suivi épidémiologique et collecte de données sur les chiens et les ménages</i>	60
b. <i>Enquête sociologique qualitative</i>	61
c. <i>Intégration de données, analyse informatique et modélisation</i>	63
B. <i>Apport des autres participants au projet</i>	63
Conclusion	65
Liste des références bibliographiques	67
Annexe 1	89

Liste des figures

Figure 1 : Evolution de la consommation d'antibiotiques (en nombre de boites) en France, entre 2000 et 2020 (Hider-Mlynarz <i>et al.</i> , 2023).....	12
Figure 2 : structure de la paroi des bactéries à GRAM négatif.....	14
Figure 3 : Structure et composition chimique du peptidoglycane (Garde <i>et al.</i> , 2021).....	15
Figure 4 : les différents mécanismes de transfert horizontal de gènes (conjugaison en bleu, transformation en orange et transduction en vert) (Tao <i>et al.</i> , 2022).....	16
Figure 5 : Evolution de la part des Pénicillines au sein des antibiotiques entre 2000 et 2019 dans le secteur officinal (Hider-Mlynarz <i>et al.</i> , 2023).....	19
Figure 6 : Représentation du noyau (ou cycle) bêta-lactame (Bouanchaud, 1986).....	20
Figure 7 : Représentation du noyau céphème, composé du noyau bêta-lactame (B) et du noyau dihydrothiazine (C) (Cavallo <i>et al.</i> , 2004).....	22
Figure 8 : Représentation du noyau pénème, composé du cycle bêta-lactame (B) et du cycle thiazolidine (A) (Cavallo <i>et al.</i> , 2004).....	24
Figure 9 : Répartition mondiale des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes et productrices de carbapénémases chez les animaux de compagnie et la faune sauvage (Köck <i>et al.</i> , 2018).	37
Figure 10 : Répartition mondiale des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes et productrices de carbapénémases chez les animaux de production et les produits issus de la mer (Köck <i>et al.</i> , 2018).....	38
Figure 11 : Evolution des proportions de souches de <i>E. coli</i> non-sensibles au ceftiofur (C3G) entre 2012 et 2022 (Amat <i>et al.</i> , 2023)	52
Figure 12 : Evolution des proportions (et intervalle de confiance à 95%) des souches de <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> et <i>Enterobacter</i> spp. non sensibles au ceftiofur (C3G) chez le chien entre 2017 et 2022 (Amat <i>et al.</i> , 2023).....	53
Figure 13 : le concept « One Health », une approche holistique, multisectorielle et transdisciplinaire de la santé (Destoumieux-Garzón <i>et al.</i> , 2018)	54

Liste des tableaux

Tableau 1 : Bêta-lactamines classées par noyaux et sous-familles (Cavallo <i>et al.</i> , 2004 ; Lima <i>et al.</i> , 2020).....	21
Tableau 2 : Différences de spectre d'activité en fonction de la génération des céphalosporines ...	23
Tableau 3 : Spectre d'activité des différents carbapénèmes (Cotroneo <i>et al.</i> , 2020 ; Wolff <i>et al.</i> , 2009)	25
Tableau 4 : Classification des bêta-lactamases d'origine bactérienne (Ambler <i>et al.</i> , 1997 ; Bush <i>et al.</i> , 1995 ; Bush et Jacoby, 2010)	29
Tableau 5 : Groupes phylogénétiques des BLSE de type CTX-M et exemples de membres dans chaque groupe (Ahmed, 2021)	32
Tableau 6 : Chronologie et homologie des bêta-lactamases de type AmpC médiées par un plasmide	35
Tableau 7 : Bêta-lactamases identifiées chez les animaux (de production, de compagnie, faune sauvage, produits issus de la mer) conférant une résistance aux carbapénèmes (Köck <i>et al.</i> , 2018)	39
Tableau 8 : Première source de dissémination des variants NDM (Khan <i>et al.</i> , 2017).....	42

Liste des abréviations

AC : Acide clavulanique

ACC : Ambler Class C

ACT : AmpC Type

AmpC : Bêta-lactamase plasmidique classe C d'Ambler

BLSE : Bêta-Lactamase à Spectre Étendu

C1G : Céphalosporines de première génération

C2G : Céphalosporines de deuxième génération

C3G : Céphalosporines de troisième génération

C4G : Céphalosporines de quatrième génération

C5G : Céphalosporines de cinquième génération

CARB : Active on CARBenicillin

CcrA : Cefoxitin and carbapenem resistant class A

CepA : Chromosomal Cephalosporinase from *Bacteroides fragilis* belonging to Ambler class A

CFE : From *Citrobacter freundii*

CMY : Active on CephaMYcins

CphA : Carbapenemase from *Aeromonas hydrophila*

CTX-M : Active on CefoTaXime, first isolated at Munich

DHA : Discovered at DHAhran, Saudi Arabia

EDTA : Éthylène-diamine-tétra-acétique

FOX : Active on ceFOXitin

IMI : IMIpenem-hydrolyzing β -lactamase

IMP : Active on IMiPenem

IND : From *Chryseobacterium (Flavobacterium) INDologenes*

KPC : Carbapénémase à *Klebsiella pneumoniae*

LAT : Named after patient

LPS : Lipopolysaccharide

MBL : Métallo-bêta-lactamase

MIR : Discovered at MIRiam Hospital

MOX : Active on MOXalactam

NDM : Métallo-bêta-lactamase de type New Delhi

NI : Non inclus

OXA : Active on OXAcillin

PER : Bêtalactamase nommée à partir des noms des personnes l'ayant découverte, Patrice, Esthel, et Roger

PLP : Protéine de liaison des Pénicillines

PSE : Pseudomonas-Specific Enzyme

RESAPATH : Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales

RTG : Enzyme with RTG (arginine, threonine, glycine) triad in conserved box VII

RTns : Rétrotransposons

SHV : SulfHydryl reagent Variable

TEM : Nom du patient TEMoneira

TEs : Éléments transposables

Tns : Transposons

TZB : Tazobactame

VEB : Vietnam extended-spectrum β -lactamase

VIM : Métallo-bêta-lactamase de type Vêrone liée à un intégron

Introduction

Les antibiotiques ont été découverts pour la première fois en 1928 par Alexander Fleming. Depuis, leur usage a transformé la médecine, humaine comme animale, en permettant de faire reculer de nombreuses maladies infectieuses jusque-là difficilement curables. Ainsi, à la fin des années 1940, leur essor a permis la réduction et le contrôle d'un grand nombre d'infections d'origine bactérienne. Mais, cette utilisation massive – les antibiotiques constituent à l'heure actuelle une ressource essentielle de l'arsenal thérapeutique en médecine humaine et vétérinaire – s'est malheureusement accompagnée de phénomènes de résistance à l'origine d'un nombre croissant d'impasses thérapeutiques (Cassini *et al.*, 2018).

Cependant, même si la médecine humaine dispose des antibiotiques depuis plus de 80 ans, l'utilisation d'antibiotiques chez les animaux a été plus tardive. Initialement, les antibiotiques ont été utilisés comme additifs alimentaires autant que comme anti-infectieux (Lees *et al.*, 2021). Dans les années 50, ces derniers étaient utilisés uniquement dans les hôpitaux, puis ont vu leur usage s'étendre en ville et de façon importante en élevage suite à la pénurie d'après-guerre. L'extension à la médecine canine, malgré le fait qu'elle soit difficile à dater, a été plus tardive et peut être corrélée à l'essor de la médicalisation des animaux de compagnie dans les années 1970 (Madec, 2023).

En France, la problématique de la résistance bactérienne aux antibiotiques n'a été soulevée par les pouvoirs publics qu'à partir des années 2000. Pourtant, l'antibiorésistance est connue depuis la découverte de la pénicilline et est publiquement évoquée à diverses reprises par Alexander Fleming ou par d'autres découvreurs d'antibiotiques. Le 26 avril 1948, Alexander Fleming déclarait, lors d'un entretien au Monde : « Le risque que les bactéries actuellement sensibles à l'action de la pénicilline deviennent résistantes est loin d'être imminent. L'essentiel est d'utiliser des doses suffisantes. Ce sont les petites doses qui, n'étant pas rapidement actives, habituent les micro-organismes au principe antibiotique et font naître chez eux des réactions d'auto-défense » (Arquembourg, 2016).

De 1945 à 2000, il a semblé que ce risque pouvait être limité grâce à une utilisation raisonnée des antibiotiques. Dans les années 1960, des premiers signaux d'alerte étaient envoyés par divers acteurs scientifiques et politiques. Ce n'est cependant qu'en 2002 que le premier plan antibiotique est lancé.

La mise en place de ce premier plan national d'alerte au début des années 2000 a ainsi permis d'obtenir une baisse significative de la consommation d'antibiotiques, alors croissante en France. Cette baisse s'est déroulée en 3 phases, comme représentée sur la figure 1 : une première baisse entre 2000 et 2004, suivie d'une stabilisation durant dix ans puis d'une nouvelle baisse à partir de 2016, en lien avec les différents plans Ecoantibio (Hider-Mlynarz *et al.*, 2023).

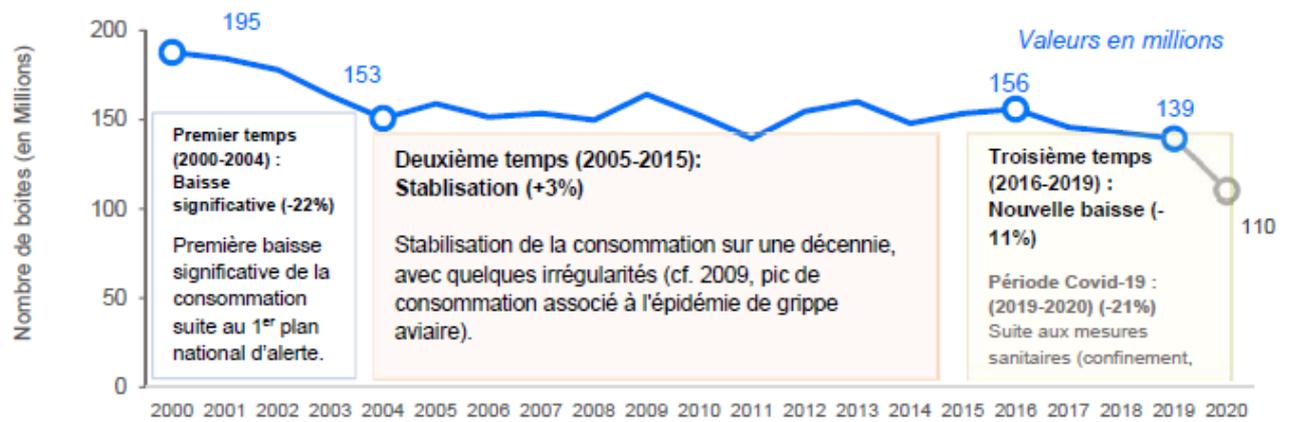


Figure 1 : Evolution de la consommation d’antibiotiques (en nombre de boites) en France, entre 2000 et 2020 (Hider-Mlynarz et al., 2023)

Associée à cette baisse de la consommation des antibiotiques, tant en médecine humaine qu’en médecine vétérinaire, une baisse du nombre de souches résistantes aux antibiotiques est observée, que cela soit chez les Hommes, les animaux ou l’environnement (Santé publique France, 2021).

Suite à ce questionnement sur l’acquisition d’antibiorésistance par les bactéries, s’est soulevé le problème d’une possible transmission entre les animaux et les Hommes ou entre l’environnement et les Hommes. Peu d’études ont été menées sur ce sujet, et la grande majorité concerne la transmission entre aliments issus de produits animaux et l’Homme ou entre animaux de rente et personnes en contact avec ces animaux. Ainsi, un nombre très limité d’études s’intéressent aux animaux de compagnie. Or, le nombre de chiens et de chats est en augmentation constante et les relations entre les propriétaires et leurs animaux ont également évolué, c’est pourquoi cette thèse s’intéresse plus particulièrement aux carnivores domestiques.

Cette thèse s’inscrit dans le cadre du projet ANR Dyaspeo, qui sera décrit plus amplement dans la partie 2, et se veut être une revue bibliographique sur les connaissances actuelles concernant une possible transmission d’antibiorésistance entre les animaux de compagnie et leurs propriétaires, en s’intéressant plus particulièrement aux Entérobactéries et aux Céphalosporines de troisième et quatrième générations ainsi qu’aux Carbapénèmes.

Première partie : étude bibliographique

1. Les entérobactéries

A. Caractéristiques générales

L'ordre des Entérobacterales au sein de la classe des *Gammaproteobacteria* est un des ordres bactériens les plus importants (Farmer *et al.*, 2010). Depuis 2016, les bactéries d'intérêt médical au sein de cet ordre sont séparées en trois familles : les *Enterobacteriaceae* (famille historique), les *Morganellaceae* et les *Yersiniaceae*. Pour plus de simplicité, on parlera de la famille des Entérobactéries dès qu'on s'intéressera à l'ordre des *Enterobacterales*. La majorité des genres et des espèces appartenant à ces familles partagent les mêmes propriétés : ce sont des bactéries à GRAM négatif asporulées, mobiles via des flagelles péritriches, aérobie-anaérobie facultatives (Balows *et al.*, 1992 ; Garrity, 2005).

Les Entérobactéries sont des bactéries colonisant à la fois l'Homme et les animaux de façon commensale. Certains genres sont identifiés comme étant responsables d'infection chez les animaux (Sonnet, 2020). Les espèces les plus communément rapportées sont *Escherichia* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp. et *Yersinia* spp. (Oliveira et Reygaert, 2019).

B. Structure

La distinction entre les bactéries à GRAM positif et les bactéries à GRAM négatif se fait selon la composition de la paroi cellulaire. En effet, chez les bactéries à GRAM négatif, elle se compose de plusieurs couches. La membrane interne (ou cytoplasmique) est surmontée par une couche de peptidoglycane puis par une membrane externe. L'espace entre les deux membranes, qui contient le peptidoglycane, est appelé espace périplasmique (Costerton *et al.*, 1974).

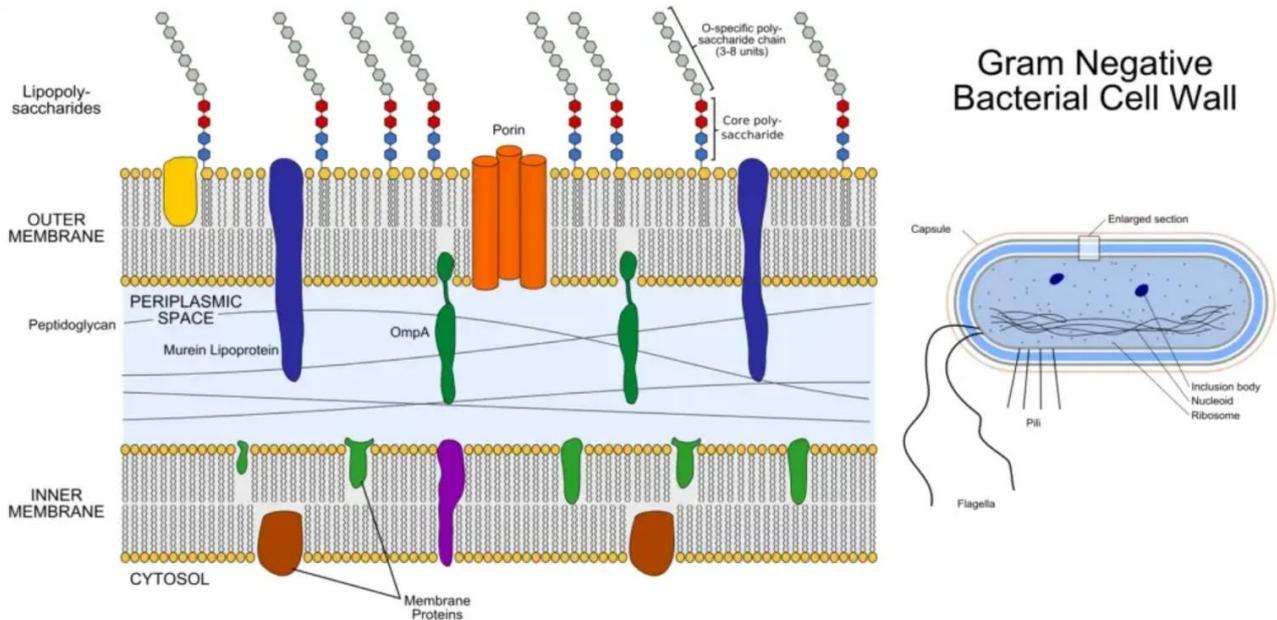


Figure 2 : structure de la paroi des bactéries à GRAM négatif

La membrane externe est une bicouche lipido-protéique et est généralement considérée comme la couche la plus externe chez les bactéries à GRAM négatif. Cette couche possède des protéines, des phospholipides et des lipopolysaccharides (LPS) et permet de faire la séparation entre le milieu extérieur et le périplasma. De plus, cette membrane est poreuse à un certain nombre de substances afin de permettre la nutrition ainsi que la détoxification de la cellule bactérienne (Beveridge, 1999).

Le périplasma est un concept relatif à la paroi des bactéries à GRAM négatif et comprend les molécules et les ions localisés dans l'espace entre la membrane interne et la membrane externe, ainsi que la couche de peptidoglycane. L'espace périplasmique peut être considéré comme une région de transport assurant le déplacement entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule (Bayer et Bayer, 1994).

Le peptidoglycane forme un maillage à l'extérieur de la membrane cytoplasmique et joue un rôle dans la rigidité et la forme des cellules bactériennes mais également un rôle de protection contre les perturbations osmotiques. Cette couche est présente à la fois chez les bactéries GRAM positives et GRAM négatives, mais chez les GRAM négatives, il ne représente que 10% de la paroi cellulaire et est donc un constituant mineur de cette dernière, qui est constituée en majorité de lipopolysaccharides et de lipoprotéines. Depuis sa première analyse, la structure du peptidoglycane a suscité un grand intérêt de la part de ceux qui étudient l'action des antibiotiques car le peptidoglycane est la cible de certains antibiotiques comme par exemple la famille des bêta-lactamines (Schumann, 2011).

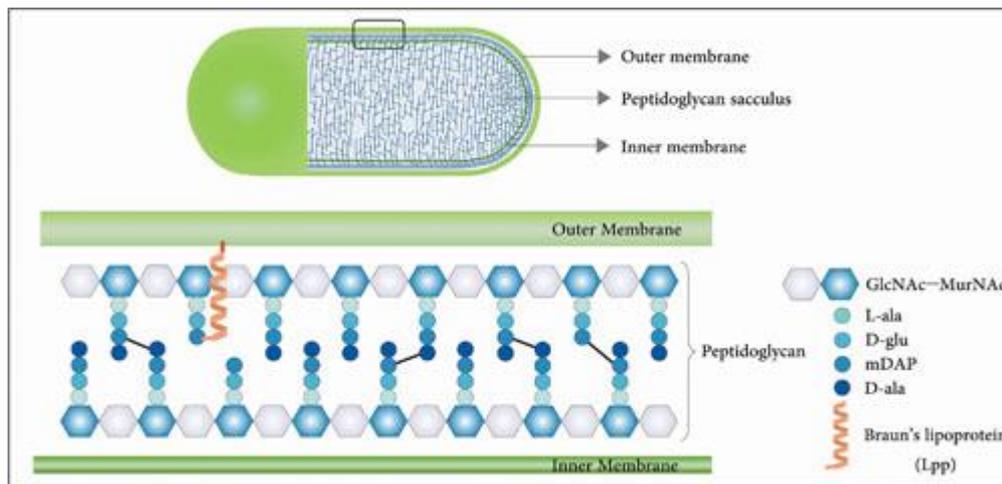


Figure 3 : Structure et composition chimique du peptidoglycane (Garde *et al.*, 2021)

C. Génétique

Les entérobactéries sont à l'origine d'un grand nombre d'infections et la résistance de ces organismes à de multiples antibiotiques constitue un problème de santé publique mondial croissant. Les mutations des gènes chromosomiques peuvent contribuer à la résistance aux antibiotiques, mais les entérobactéries sont adaptées au partage de matériel génétique horizontalement et une part importante des résistances est due aux gènes de résistance « mobiles ». Différents éléments génétiques mobiles, qui présentent des caractéristiques différentes, sont chargés de capturer ces gènes à partir des chromosomes de diverses espèces bactériennes et de les déplacer entre les molécules d'ADN. S'ils sont transférés vers des plasmides – les entérobactéries possédant en général un ou plusieurs plasmides –, ces gènes de résistance peuvent alors être transférés « horizontalement » entre différentes cellules bactériennes, incluant différentes espèces, voire genres bactériens, ainsi que « verticalement » lors de la division cellulaire (Partridge *et al.*, 2018).

Les mécanismes médiant les transferts horizontaux de gènes de résistance aux antibiotiques incluent la transformation, les transferts par conjugaison, la transduction ou encore la transposition (McInnes *et al.*, 2020).

Quel que soit le mécanisme mis en jeu, cela nécessite la présence d'éléments génétiques mobiles, comme les plasmides de conjugaison ou encore les éléments conjuguatifs et intégratifs, qui ont été soulignés comme étant des véhicules importants pour la diffusion des déterminants de la résistance antibiotique (Botelho et Schulenburg, 2021). Les intégrons, enfin, sont l'un des éléments génétiques qui jouent un rôle dans la transmission horizontale des gènes de résistance aux antibiotiques (Odetoyin *et al.*, 2017).

La figure 10 ci-dessous représente les trois principaux modes de transfert horizontal de gènes (conjugaison, transformation et transduction) qui seront explicités rapidement juste après.

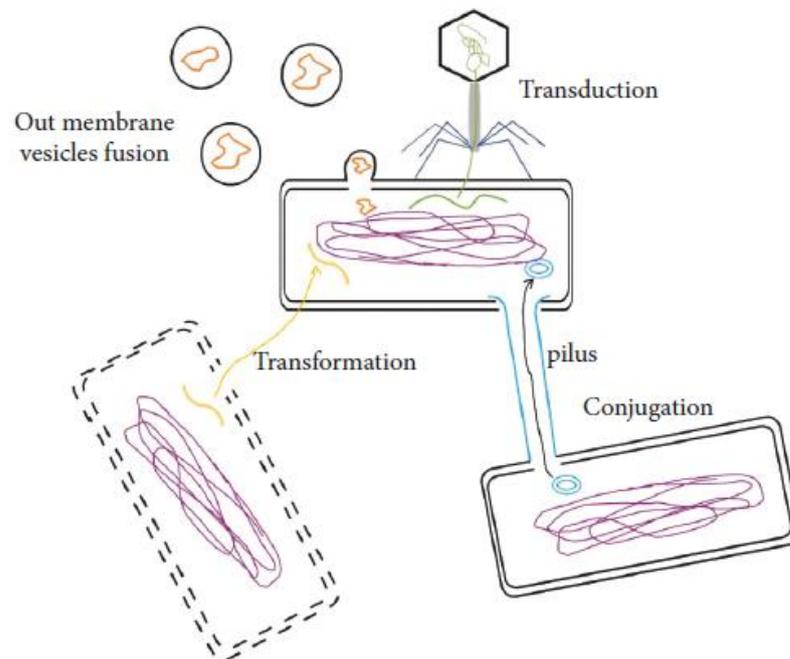


Figure 4 : les différents mécanismes de transfert horizontal de gènes (conjugaison en bleu, transformation en orange et transduction en vert) (Tao *et al.*, 2022)

- *La conjugaison*

Durant le phénomène de conjugaison, du matériel génétique – comme des plasmides par exemple – est transféré d’une bactérie donneuse vers une bactérie receveuse à travers un contact physique direct de cellule à cellule (Virolle *et al.*, 2020). La conjugaison est donc un processus dépendant du contact où des éléments génétiques mobiles sont transportés via un pilus permettant l’établissement d’un pont cytoplasmique entre deux bactéries proches l’une de l’autre (Partridge *et al.*, 2018).

La conjugaison est le mode de transfert horizontal de gènes le plus important et est largement représentée au sein des espèces bactériennes (Leungtonkam *et al.*, 2018). En effet, la transmission de gènes via le processus de conjugaison peut se faire entre bactéries de genres ou d’espèces différents. Cette diffusion d’éléments génétiques a été observée à la fois chez les bactéries commensales et les bactéries opportunistes lors de la colonisation du tractus digestif (Wang *et al.*, 2019).

Par exemple, il a été montré que les plasmides porteurs de gènes de résistance aux carbapénèmes – comme les gènes *bla_{KPC}*, *bla_{NDM}* ou encore le gène *bla_{OXA-48}* – chez les bactéries GRAM à négatif peuvent rapidement être transmis à des bactéries réceptives par le phénomène de conjugaison, ce qui devient une menace majeure pour la santé mondiale (Hasan *et al.*, 2021).

Ainsi, il a été rapporté que le plasmide porteur du gène bla_{OXA-48} chez *E. cloacae* peut être transmis par ce même mécanisme aux autres membres de la famille des Entérobactéries dans le tractus digestif (Steed *et al.*, 2020).

- *La transformation*

La transformation signifie que de l'ADN extracellulaire, issu notamment d'une bactérie lysée, est récupéré par des bactéries réceptrices, en état de compétence, puis intégré dans leur génome, à l'origine de l'acquisition de nouvelles caractéristiques dont la résistance à certains types d'antibiotiques (Yu *et al.*, 2022). L'ADN extracellulaire capturé est le plus souvent un plasmide ou de l'ADN fragmenté durant la sécrétion active par une bactérie ou une lyse bactérienne et est souvent porteur de gènes d'antibiorésistance (Overballe-Petersen *et al.*, 2013).

Des études ont montré que des souches d'*E. coli* pouvaient être transformées par des plasmides dans les conditions naturelles, suggérant ainsi qu'il était possible pour ces bactéries d'absorber de l'ADN dans le tractus digestif. Ainsi, il peut être considéré que la transformation peut contribuer à la diffusion et la transmission de l'antibiorésistance au sein du microbiote intestinal (Hasegawa et Maeda, 2018 ; Sun, 2018).

- *La transduction*

La transduction est un mécanisme de transfert horizontal de gènes utilisant des bactériophages comme vecteurs pour le transfert d'ADN chromosomique ou extrachromosomique de la bactérie donneuse à la bactérie receveuse (Chiang *et al.*, 2019).

Les phages peuvent coexister avec des gènes d'antibiorésistance dans le même environnement écologique que les bactéries, suggérant indirectement que les phages peuvent jouer un rôle dans la propagation des gènes de résistance aux antibiotiques (Torres-Barceló, 2018 ; Voigt *et al.*, 2021).

Des expériences sur des souris ont démontré que la transduction est une force motrice derrière la diversité générique chez les souches d'*E. coli* lors de la colonisation du tractus digestif (Frazão *et al.*, 2019) et qu'elle peut favoriser l'émergence d'antibiorésistances chez les bactéries intestinales (Modi *et al.*, 2013).

- *La transposition*

Les éléments transposables (TE) sont des éléments d'ADN qui peuvent se déplacer de la molécule d'ADN vers d'autres endroits du même ADN ou d'autres molécules d'ADN. Pour cette raison, on les appelle gènes sauteurs.

Les éléments transposables sont divisés en deux groupes principaux : les rétrotransposons (classe I) et les transposons d'ADN (classe II). Les rétrotransposons (RTNs) sont souvent trouvés chez les eucaryotes. Les transposons d'ADN (Tns) peuvent être trouvés chez les eucaryotes et les procaryotes. Les transposons peuvent être transférés d'un plasmide à d'autres plasmides ou d'un

chromosome d'ADN à un plasmide et vice versa, provoquant la transmission de gènes de résistance aux antibiotiques chez les bactéries. Les transposons bactériens appartiennent aux transposons d'ADN et à la famille Tn, qui sont généralement porteurs de gènes supplémentaires pour la résistance aux antibiotiques (Babakhani et Oloomi, 2018), comme par exemple les gènes *bla_{KPC}* ou *bla_{OXA-48}* codant pour des bêta-lactamases (qui seront détaillées plus loin).

- *Le rôle des intégrons dans le transfert horizontal de gènes*

Les intégrons sont des éléments génétiques mobiles pouvant capturer des gènes via un site spécifique de recombinaison (Stokes et Hall, 1989) et peuvent être portés par des transposons, des plasmides ou être situés au sein même du chromosome bactérien (Mazel, 2006). En se basant sur les divergences au niveau des gènes codant pour les intégrases, ils peuvent être classés en 8 classes distinctes (Arakawa *et al.*, 1995 ; Hansson *et al.*, 2002 ; Mazel *et al.*, 1998 ; Nield *et al.*, 2001).

La propagation des intégrons porteurs de résistance aux antibiotiques est attribuée à leur liaison avec des éléments mobiles tels que les transposons et les plasmides conjugatifs, permettant leur transfert rapide entre et au sein des espèces bactériennes. La plupart des classes d'intégrons existant en dehors de l'environnement clinique sont principalement situées dans les chromosomes et ne sont pas mobiles, comparées à celles situées dans les plasmides et les transposons. Ces intégrons chromosomiques sont relativement courants, avec environ 9 % des génomes bactériens séquencés contenant de tels intégrons (Boucher *et al.*, 2007). Les intégrons mobilisés de classe 1, 2 et 3 contiennent de zéro à six cassettes, tandis que les intégrons chromosomiques peuvent être associés à davantage de cassettes, les cassettes de gènes mobiles étant le plus petit élément mobilisable connu, contenant généralement un seul gène et un site de recombinaison (Labbate *et al.*, 2009).

Les cassettes génétiques ne sont pas des réplicons et ne peuvent donc pas être maintenues de manière stable pendant la division cellulaire lorsqu'elles sont présentes sous la forme d'une molécule d'ADN circulaire libre. Cependant, des cassettes circulaires peuvent être insérées dans un intégron à la suite de la réaction de recombinaison. Puisque les intégrons sont situés dans les chromosomes ou sur un autre réplicon tel qu'un plasmide, les cassettes de gènes linéaires peuvent être maintenues de manière stable dans les lignées cellulaires (Labbate *et al.*, 2009)

Chez les bacilles GRAM négatifs et plus particulièrement chez les entérobactéries, la diversité des intégrons de classe 1 est à l'origine d'au moins 110 structures différentes associées à l'acquisition ou la diffusion des gènes *bla_{VIM}* à l'origine d'une résistance aux bêta-lactamines (cette partie sera développée plus bas).

Le microbiote intestinal est constitué de diverses espèces bactériennes qui s'accumulent à proximité immédiate. Par conséquent, les intégrons multi-résistants dans le microbiote peuvent jouer un rôle majeur dans la préservation et la propagation de la résistance aux antibiotiques, ainsi que dans le développement de phénotypes de multi-résistance parmi les bactéries pathogènes et commensales (Ravi *et al.*, 2014).

2. Antibiotiques d'intérêt : présentation et utilisation en médecine vétérinaire

Cette étude bibliographique s'intéresse à la classe des bêta-lactamines, et plus particulièrement aux Céphalosporines de troisième et quatrième générations et aux Carbapénèmes.

A. Présentation de la famille des bêta-lactamines

Les bêta-lactamines constituent une classe d'antibiotiques avec des molécules très homogènes, que cela soit sur le plan structural, pharmacologique ou encore thérapeutique. Découvertes pour la première fois en 1928 par Alexander Flemming avec la Pénicilline, les bêta-lactamines sont aujourd'hui la famille d'antibiotiques la plus largement utilisée en France, que cela soit en médecine humaine, où les pénicillines représentent 57% de la consommation d'antibiotiques en 2019 comme indiqué dans la figure 2 (Hider-Mlynarz *et al.*, 2023), ou en médecine vétérinaire.

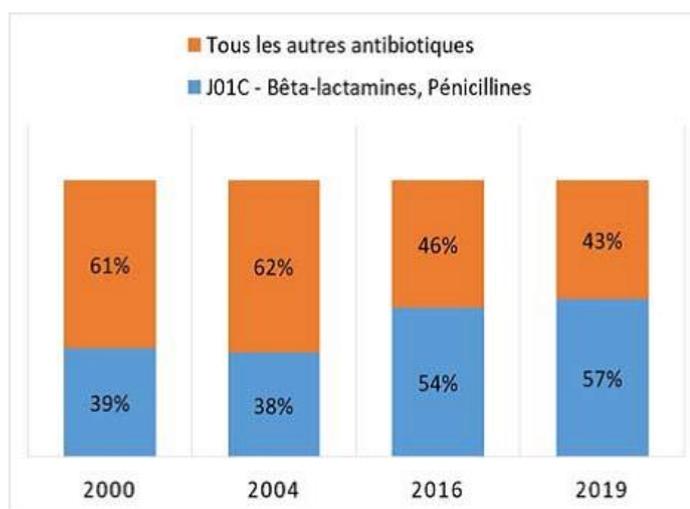


Figure 5 : Evolution de la part des Pénicillines au sein des antibiotiques entre 2000 et 2019 dans le secteur officinal (Hider-Mlynarz *et al.*, 2023).

a. Structure commune et mode d'action

Les bêta-lactamines sont une large classe d'antibiotiques ayant une action bactéricide et une activité temps-dépendante et possédant un spectre antibactérien plus ou moins large, conférant ainsi une utilisation dans de nombreuses indications.

Toutes les molécules appartenant à la famille des bêta-lactamines possèdent une structure commune : un noyau bêta-lactame, qui correspond à une fonction amide – COHN – cyclisée (voir figure 3) (Bouanchaud, 1986).

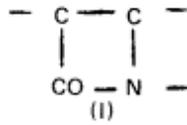


Figure 6 : Représentation du noyau (ou cycle) bêta-lactame (Bouanchaud, 1986)

Le mécanisme d'action des bêta-lactamines, et plus particulièrement de la pénicilline, a été élucidé en 1974 par Blumberg et Strominger qui sont arrivés à la conclusion que les membres de cette famille d'antibiotiques étaient des inhibiteurs de la synthèse de la paroi des bactéries (Blumberg et Strominger, 1974).

L'action des bêta-lactamines sur les bactéries sensibles à cette famille est un processus se divisant en deux étapes. La première étape correspond à la fixation de la molécule antibiotique sur un récepteur membranaire d'origine protéique, identifié comme étant des protéines de liaison des pénicillines (PLP). Ces PLP jouent un rôle essentiel dans la synthèse du peptidoglycane, composant de la paroi bactérienne ayant un rôle de protection mécanique contre la pression osmotique. Ainsi, leur inactivation suite à la liaison avec la molécule antibiotique a un effet biochimique immédiat sur leur fonction de synthèse du peptidoglycane.

La deuxième étape englobe tous les effets physiologiques sur la cellule sensible (ici la cellule bactérienne) initiés par cette interaction récepteur-ligand (Tipper, 1979). En effet, en inhibant la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane par acylation de la transpeptidase, les bêta-lactamines induisent une perte de viabilité des cellules bactériennes et une lyse de ces dernières ainsi qu'une activation des processus autolytiques, à l'origine de la mort de la cellule cible (Pandey et Cascella, 2023).

b. Sous-familles d'antibiotiques appartenant à la famille des bêta-lactamines

Les bêta-lactamines sont classées en fonction de la nature du noyau entrant dans leur structure de base. Ainsi, à partir du noyau bêta-lactame, 4 sous-familles ont été développées (Tableau 1). Les différences structurales aboutissant à cette dichotomie sont à l'origine de spectres d'action différents mais également de propriétés pharmacodynamiques différentes (diffusion, biodisponibilité et élimination). Ces différences sont représentées pour les antibiotiques d'intérêt plus bas, dans la figure 4 et la figure 5.

Tableau 1 : Bêta-lactamines classées par noyaux et sous-familles (Cavallo *et al.*, 2004 ; Lima *et al.*, 2020)

Noyau	Date de découverte	Sous-famille	Molécule
Pénames	1928	Pénicillines G et V	Pénicilline G Pénicilline V
		Pénicillines A	Ampicilline Amoxicilline Pivmecillinam
		Pénicillines M	Oxacilline Cloxacilline
		Carboxypénicillines	Ticarcilline, Temocilline
		Inhibiteurs de bêta-lactamases	Acide clavulanique
Céphèmes	1948	Céphalosporines de première génération (C1G)	Céfadroxile Céfazoline Céfalexine
		Céphalosporines de deuxième génération (C2G)	Céfaclor Céfotétan* Céfoxitine* Cefprozil Céfuroxime
		Céphalosporines de troisième génération (C3G)	Cefdinir Cefditorène Céfixime Céfotaxime Céfopérazone Céfpodoxime Ceftazidime Ceftibutène Ceftriaxone Ceftiofur (usage vétérinaire) Céfovécine (usage vétérinaire)
		Céphalosporines de quatrième génération (C4G)	Céfépime Cépirome Cefquinome (usage vétérinaire)
		Céphalosporines de cinquième génération (C5G)	Ceftaroline Ceftobiprole
		Céphamycines	Cefmétazole Latomoxef
		Pénèmes	1977
Méropénème			
Ertapénème			
Doripénème			
Monobactames	1979	Monobactame	Tébipénème Aztréonam

* Ces deux molécules peuvent aussi être classées dans la sous-famille des céphamycines.

B. Les céphalosporines

Les céphalosporines ont été découvertes pour la toute première fois en 1953 suite à l'isolement de la première céphalosporine à partir d'une souche de champignon de *Cephalosporium acremonium* caractérisé par Abraham et Newton (Abraham et Newton, 1961). Suite à cela, l'acide 7-céphalosporanique fut isolé en 1959 et de nombreuses substitutions et modifications par hémisynthèse de la molécule initiale ont permis la mise au point d'un grand nombre de céphalosporines. Leur essor a été permis par l'acquisition des connaissances sur les relations structure-activité (Bergogne-Bérézin, 1991 ; Neu, 1985).

a. Structure

Toutes les céphalosporines possèdent la même structure : un noyau céphème (Figure 4), qui est composé du noyau bêta-lactame – commun à toutes les bêta-lactamines – et d'un noyau dihydrothiazine. Ces antibiotiques sont répartis dans 4 sous-groupes – ou générations – selon leurs propriétés pharmacologiques, leurs capacités de résistance aux bêta-lactamases, leurs structures chimiques ou leurs spectres antibactériens (Roberts, 2000).

La substitution en R1 permet d'accroître l'activité antibactérienne des céphalosporines vis-à-vis des bacilles à GRAM négatif, grâce à l'augmentation de l'affinité pour les PLP des entérobactéries. (Cavallo *et al.*, 2004). La substitution en R3 permet d'augmenter la résistance à l'hydrolyse par les bêta-lactamases et confère aux céphalosporines une activité sur les bactéries anaérobies (Neuman, 1990).

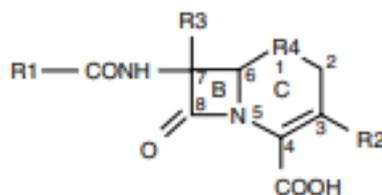


Figure 7 : Représentation du noyau céphème, composé du noyau bêta-lactame (B) et du noyau dihydrothiazine (C) (Cavallo *et al.*, 2004).

b. Spectre d'activité

La particularité du noyau céphème et les nombreux radicaux de substitution expliquent les propriétés antibactériennes différentes des céphalosporines, justifiant leur distinction en plusieurs générations de spectre et d'intérêt clinique (Tableau 2) (Cavallo *et al.*, 2004 ; Limbert *et al.*, 1991).

Tableau 2 : Différences de spectre d'activité en fonction de la génération des céphalosporines

Génération	Spectre d'activité
C1G	Coques à GRAM positif (Streptocoques, Staphylocoques sensibles à la méthicilline et quelques entérobactéries ne produisant pas de céphalosporinase inductible comme <i>Escherichia coli</i> , les salmonelles, <i>Proteus mirabilis</i> ou <i>Klebsiella</i> spp.)
C2G	Spectre plus élargi au sein des entérobactéries, quelques bactéries anaérobies (dont <i>Bacteroides</i> spp, y compris <i>Bacteroides fragilis</i>)
C3G	Accroissement du spectre antibactérien, notamment dû à leur stabilité à la plupart des bêta-lactamases (pénicillinases ou céphalosporinases sauf pour les céphalosporinases hyperproduites)
C4G	Gain d'activité sur les coques à GRAM positif, activité sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et meilleure résistance à l'hydrolyse par les céphalosporinases hyperproduites
C5G	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline, Streptocoques résistants à la pénicilline, activité contre les bacilles à GRAM négatif similaire aux C3G

C. Les carbapénèmes

A la fin des années 1960, suite à l'émergence de bêta-lactamases bactériennes et la peur d'utiliser les pénicillines, des recherches sur les inhibiteurs des bêta-lactamases ont commencé (Cole, 1980 ; Rolinson, 1991). Cela a abouti, en 1976, à la découverte des premiers inhibiteurs des bêta-lactamases, naturellement produit par une bactérie GRAM positive, *Streptomyces clavuligerus*. Cependant très instable, les recherches se sont poursuivies pour aboutir à une nouvelle découverte : la thiénamycine, produite par *Streptomyces cattleya*, faisant de cette substance le premier carbapénème (Papp-Wallace *et al.*, 2011).

A l'heure actuelle, on dénombre 5 molécules : imipénème, méropénème, ertapénème, doripénème et plus récemment le tébipénème (Wolff *et al.*, 2009).

a. Structure

Les carbapénèmes sont caractérisés par la présence d'un noyau pénème dans leur structure (figure 5).

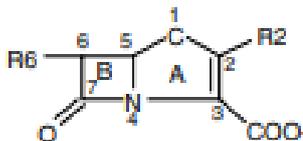


Figure 8 : Représentation du noyau pénème, composé du cycle bêta-lactame (B) et du cycle thiazolidine (A) (Cavallo *et al.*, 2004)

Ce noyau pénème est issu d'une substitution d'un atome de soufre du pantacycle péname (cycle présent dans la structure de l'ensemble des pénicillines) par un atome de carbone. Ce remplacement a été à l'origine d'un renforcement du pouvoir de fixation aux protéines cibles. De plus, le groupement R6 porté en position trans assure une stabilité importante vis-à-vis de l'action des bêta-lactamases et augmente l'activité vis-à-vis d'espèces comme *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. et *Citrobacter* spp. (Cavallo *et al.*, 2004).

b. Spectre d'activité

Toutes les molécules possèdent un spectre d'activité plus ou moins similaire, à l'exception de l'ertapénème qui n'a qu'une activité marginale sur *P. aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Le spectre d'activité de chaque molécule existante à l'heure actuelle est résumé dans le tableau 3 à la page suivante.

Tableau 3 : Spectre d'activité des différents carbapénèmes (Cotroneo *et al.*, 2020 ; Wolff *et al.*, 2009)

Molécule	Spectre d'activité
Imépénème	Bactéries GRAM positif sauf les staphylocoques résistants à la méthicilline et les entérocoques, entérobactéries y compris les souches BLSE* et les souches productrices de céphalosporinase de haut niveau, <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> , ensemble des bactéries anaérobies, <i>Nocardia</i> spp. (en association avec l'Amikacine)
Méropénème	Bactéries GRAM positif sauf les staphylocoques résistants à la méthicilline et les entérocoques, entérobactéries y compris les souches BLSE et les souches productrices de céphalosporinase de haut niveau, <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> , ensemble des bactéries anaérobies, <i>Nocardia</i> spp. (en association avec l'Amikacine)
Ertapénème	Bactéries GRAM positif sauf les staphylocoques résistants à la méthicilline et les entérocoques, entérobactéries y compris les souches BLSE et les souches productrices de céphalosporinase de haut niveau, ensemble des bactéries anaérobies, <i>Nocardia</i> spp. (en association avec l'Amikacine)
Doripénème	Bactéries GRAM positif sauf les staphylocoques résistants à la méthicilline et les entérocoques, entérobactéries y compris les souches BLSE et les souches productrices de céphalosporinase de haut niveau, <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> , ensemble des bactéries anaérobies, <i>Nocardia</i> spp. (en association avec l'Amikacine)
Tébipénème	Bactéries GRAM positif et GRAM négatif dont <i>Escherichia coli</i> et <i>Klebsiella pneumoniae</i> , y compris les souches d'entérobactéries BLSE et productrices de bêta-lactamases de type AmpC

* Les souches BLSE sont des souches bactériennes produisant des bêta-lactamases à spectre étendu, enzymes conférant une résistance à un grand nombre d'antibiotiques appartenant à la famille des bêta-lactamines.

D. Utilisation en médecine vétérinaire (voir annexe 1)

Les pratiques en termes d'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire ont été récemment transformées, notamment par la création du plan EcoAntibio en 2012, visant à réduire les risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire, suivi par l'arrêté du 18 mars 2016 fixant la liste des antibiotiques d'importance critique.

Ainsi, les céphalosporines de troisième et quatrième générations ont vu leur utilisation réglementée en étant classées comme antibiotiques critiques. Cela se traduit par la nécessité de réaliser un antibiogramme afin de déterminer la sensibilité de la souche impliquée dans la pathologie avant de pouvoir initier un traitement antibiotique à base d'un antibiotique critique. Trois molécules de la famille des C3G/C4G sont utilisées en médecine vétérinaire : le ceftiofur et la cefquinome chez les animaux de production et les équidés, et la céfovécine chez les chiens et les chat (Amat *et al.*, 2023).

Quant aux carbapénèmes, leur utilisation est proscrite en médecine vétérinaire et est donc réservée uniquement à la médecine humaine (European Medicines Agency, 2019).

3. Résistance des entérobactéries aux C3G/C4G et aux carbapénèmes

A. Acquisition de l'antibiorésistance

La résistance aux antibiotiques est un phénomène naturel chez les bactéries. Cependant, l'usage considérable d'antibiotiques par l'Homme, pour l'Homme ou les animaux, entraîne une sélection des résistances qui tendent à diffuser dans les populations bactériennes (Sonnet, 2020).

Certains pensent que les gènes à l'origine des résistances aux antibiotiques sont anciens, voire même plus anciens que l'Homme. En effet, avant l'Homme, la synthèse des antibiotiques servait d'arme biologique aux bactéries pour inhiber les compétiteurs voisins présents dans l'environnement et servait donc de signal dans la communication de cellule à cellule (Andersson et Hughes, 2017 ; Martinez *et al.*, 2009). Cette hypothèse est basée sur l'idée darwinienne de la lutte pour la vie qui considère que les gènes de résistance sont des éléments qui ont évolué afin d'éviter l'activité des antibiotiques, qui sont des éléments produits naturellement par certaines bactéries afin d'inhiber la croissance des compétiteurs. Cette suggestion est basée sur le fait que de faibles concentrations d'antibiotiques induisent des changements transcriptionnels spécifiques (Tsui *et al.*, 2004), indépendamment de la réponse au stress (Goh *et al.*, 2002) et que ces réponses peuvent être bénéfiques pour les micro-organismes (Gerber *et al.*, 2008 ; Linares *et al.*, 2006).

De plus, des travaux portant sur la base moléculaire de la production d'antibiotiques ont clairement montré que les organismes producteurs d'antibiotiques possédaient habituellement des déterminants leur offrant une résistance (Benveniste et Davies, 1973). Ainsi, la plupart des articles et des ouvrages publiés sur les résistances aux antibiotiques sont fondés sur le fait que la sélection de l'antibiorésistance est un phénomène très spécifique, comme réponse à la présence d'un antibiotique donné. Les travaux moléculaires ont clairement montré que les bactéries productrices

d'antibiotiques possédaient habituellement des déterminants leur offrant une résistance contre les agents antimicrobiens qu'elles possèdent (Benveniste et Davies, 1973).

Une autre hypothèse évoquée est qu'initialement, les gènes de résistance avaient un rôle dans les fonctions métaboliques, sans lien avec les antibiotiques. L'action contre les agents antimicrobiens serait secondaire et aurait évolué au fil du temps vers une réelle fonction de résistance (Andersson et Hughes, 2017).

Il existe deux types de résistances aux antibiotiques : les résistances naturelles et les résistances acquises (Hogan, 2002).

Les résistances naturelles, aussi appelées résistances intrinsèques, sont des résistances retrouvées chez tous les membres d'une même espèce bactérienne, sans aucune altération génétique (Hogan, 2002 ; Normark et Normark, 2002). Par exemple, les mycoplasmes sont des organismes naturellement résistants aux antibiotiques de type bêta-lactamine en raison de l'absence de peptidoglycane du fait de l'absence de paroi. De même, de nombreuses bactéries à Gram négatif, dont *Pseudomonas aeruginosa*, présentent une sensibilité très faible aux antibiotiques hydrophobiques comme les macrolides car ce type d'antibiotique a des difficultés à passer la membrane externe de ces bactéries (Nikaido, 2001, 2000).

Les résistances acquises, quant à elles, sont des résistances qui évoluent et apparaissent via des altérations génétiques au sein même du génome microbien, des phénomènes de recombinaison ou encore grâce à des transferts horizontaux de gènes de résistance localisés sur différents types d'éléments d'ADN mobiles (Martinez *et al.*, 2009 ; Mazel et Davies, 1999 ; Normark et Normark, 2002). Ces formes de résistance ont pris de l'ampleur et se sont multipliées notamment en réponse à une pression de sélection sur une population bactérienne. En effet, les gènes codant pour une antibiorésistance sont présents dans la population bactérienne avant l'exposition à l'antibiotique ; ainsi, les agents anti-microbiens ne provoquent pas de mutation génétique mais leur présence génère une pression favorisant la sélection de mutants (Hoffman, 2001). A ce jour, des résistances acquises ont été identifiées dans chaque genre de bactéries pathogènes et dans de nombreux types de bactéries commensales (Prescott et Baggot, 1988).

A l'heure actuelle, quatre mécanismes de résistance aux bêta-lactamines sont connus (Akhtar *et al.*, 2022). Le premier mécanisme consiste en l'induction de changement au niveau du site actif de la protéine de liaison des pénicillines, induisant alors une diminution de l'affinité des bêta-lactamines et une augmentation de la résistance.

Un autre mécanisme est caractérisé par la modification de protéines porines, situées sur la membrane externe des bactéries GRAM négatif. Cette modification entraîne la production de porines ayant un défaut d'activité, ce qui empêche le transport des bêta-lactamines jusqu'aux protéines de liaison des pénicillines qui sont, elles, situées sur la membrane interne.

Le troisième mécanisme à l'origine de résistances aux bêta-lactamines correspond à un développement de système de pompes à efflux, permettant un transfert de l'antibiotique depuis le périplasme microbien jusqu'au milieu environnant. Ce mécanisme pourrait être à l'origine de multi-résistance chez les bactéries pathogènes.

Enfin, le dernier mécanisme repose sur la production, par les bactéries, d'enzymes. Ces enzymes, appelées les bêta-lactamases, sont des hydrolases agissant en deux temps : d'abord, elles se lient aux bêta-lactamines et réalisent une acylation, puis elles les hydrolysent, ce qui aboutit à l'inactivation des agents anti-microbiens.

B. Les résistances enzymatiques aux bêta-lactamines

a. Les bêta-lactamases, support des résistances aux bêta-lactamines

Comme vu plus haut, les bêta-lactamases sont des hydrolases produites par les bactéries visant à inhiber l'action des anti-microbiens. Constituant un grand groupe d'enzyme conférant une antibiorésistance aux bactéries, la classification des bêta-lactamases a évolué au fur et à mesure des découvertes (Akhtar *et al.*, 2022).

La plus vieille classification était initialement basée sur la fonction des enzymes (Sawai *et al.*, 1968). A cette classification fonctionnelle s'est ajoutée une autre stratification s'appuyant sur le profil des différents substrats (Matthew, 1979). Ambler est le premier à proposer, en 1980, une classification reposant sur la structure moléculaire des enzymes, à l'époque où seulement quatre séquences d'acides aminés de bêta-lactamases étaient connues. Cette classification moléculaire aboutit à la création de quatre classes de bêta-lactamases : la classe A comprenant les bêta-lactamases produites par *S. aureus*, la classe B formée par les métallo-enzymes produites par *Bacillus cereus*. La classe C comprenant les céphalosporinases a été ajoutée en 1981 par Jaurin et Grundstorm, tandis que la classe D, formée par les bêta-lactamases hydrolysant l'oxacilline, a été créée dans la fin des années 1980 par les mêmes personnes.

Aujourd'hui, la classification des bêta-lactamases utilise à la fois les caractéristiques fonctionnelles et les caractéristiques moléculaires de ces enzymes, aboutissant ainsi à dix-sept groupes fonctionnels répartis au sein des quatre classes moléculaires citées plus haut, résumés dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Classification des bêta-lactamases d'origine bactérienne (Ambler *et al.*, 1997 ; Bush *et al.*, 1995 ; Bush et Jacoby, 2010)

Groupes Bush – Jacoby (2009)	Groupes Bush – Jacoby – Medeiros (1995)	Classes moléculaires	Substrats	Inhibition par		Enzymes représentatives
				AC* ou TZB**	EDTA***	
1	1	C	Céphalosporines	Non	Non	<i>E. coli</i> AmpC, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	NI	C	Céphalosporines	Non	Non	GC1, CMY-37
2a	2a	A	Pénicillines	Oui	Non	PC1
2b	2b	A	Pénicillines, céphalosporines de première génération	Oui	Non	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2be	A	Céphalosporines à spectre étendu, monobactames	Oui	Non	TEM-3, SHB-2, CTX-M, PER-1, VEB-1
2br	2br	A	Pénicillines	Non	Non	TEM-30, SHV-10
2ber	NI	A	Céphalosporines à spectre étendu, monobactames	Non	Non	TEM-50
2c	2c	A	Carbenicilline	Oui	Non	PSE-1, CARB-3
2ce	NI	A	Carbenicilline, céfépine (C4G)	Oui	Non	RTG-4
2d	2d	D	Cloxacilline	Variable	Non	OXA-1, OXA-10
2de	NI	D	Céphalosporines à spectre étendu	Variable	Non	OXA-11, OXA-15
2df	NI	D	Carbapénèmes	Variable	Non	OXA-23, OXA-48
2e	2e	A	Céphalosporines à spectre étendu	Oui	Non	CepA
2f	2f	A	Carbapénèmes	Variable	Non	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	3	B (B1)	Carbapénèmes	Non	Oui	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1
		B (B3)				L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3b	3	B (B2)	Carbapénèmes	Non	Oui	CphA, Sfh-1

* AC : acide clavulanique ; ** TZB : tazobactame. Ces deux molécules sont des inhibiteurs d'enzymes ; *** EDTA : éthylène-diamine-tétra-acétique.

b. Résistances aux céphalosporines de troisième et quatrième générations

Les résistances acquises contre les céphalosporines ont été mises en évidence pour la première fois chez *Klebsiella pneumoniae* et plusieurs fois reliées à la production de bêta-lactamases à spectre étendu ou à la production de bêta-lactamases de type AmpC (Medeiros, 1997 ; Philippon *et al.*, 2002).

- *Bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)*

La production de bêta-lactamases par des bactéries, qu'elles soient GRAM positives ou négatives, est très probablement le mécanisme de résistance contre les céphalosporines et les pénicillines le plus important (Chaudhary et Aggarwal, 2004). Dans le passé, on pensait que les céphalosporines étaient relativement immunisées contre l'attaque des bêta-lactamases. Cependant, des souches de *Klebsiella* spp. résistantes à ces dernières ont été découvertes à partir d'isolats cliniques. Le mécanisme de résistance est en lien avec la production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) (Ayyagari et Bhargava, 2001). La première BLSE découverte l'a été en Europe occidentale au milieu des années 1980, très rapidement suivi par les Etats-Unis à la fin des années 1980 (Nathisuwan *et al.*, 2001).

Durant les vingt dernières années ont été dénombrées un nombre significatif d'infections causées par des bactéries produisant des bêta-lactamases à spectre étendu (Logan et Weinstein, 2017). Ces souches productrices de BLSE ont été retrouvées chez l'Homme (Pitout et Laupland, 2008), les animaux, l'environnement (Runcharoen *et al.*, 2017), la viande mais aussi les légumes (Yang *et al.*, 2019). Ces résistances sont aujourd'hui un problème mondial majeur et peuvent être retrouvées dans une grande variété d'espèces bactériennes, dont les principales sont *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* et *E. coli* (Chaudhary et Aggarwal, 2004).

La fréquence des BLSE ne cesse d'augmenter car ce phénotype est sélectionné par l'utilisation et donc l'exposition aux bêta-lactamines, et plus particulièrement aux céphalosporines. Ceci est à l'origine d'un cercle vicieux de résistance aux antibiotiques et de diminution des effets thérapeutiques de ces derniers (Chen *et al.*, 2019). L'augmentation de l'utilisation des céphalosporines liée à l'infection des porcs par *E. coli* (Hammerum *et al.*, 2014) et une haute fréquence d'*E. coli* porteurs de BLSE ont directement été reliés à une consommation importante de céphalosporines de troisième et quatrième générations (Andersen *et al.*, 2015).

Les BLSE sont des enzymes codées par un gène situé sur un plasmide de taille importante (au minimum 80 kb) et codant également pour des résistances à d'autres antibiotiques, les plus fréquentes étant les résistances aux aminoglycosides, aux fluoroquinolones, aux tétracyclines, au chloramphénicol et aux triméthoprim-sulfamides (Chaudhary et Aggarwal, 2004)

Les BLSE ont une activité d'hydrolyse et d'inactivation sur une grande variété d'antibiotiques, plus particulièrement les pénicillines anciennes, les céphalosporines de troisième génération et l'aztréoname (antibiotique de la famille des monobactames). L'apparition de la majorité des BLSE est le résultat de mutations touchant les bêta-lactamases de type TEM-1, TEM-2 et SHV-1 (appartenant au groupe 2b comme décrit dans le tableau 4 ci-dessus), communément retrouvées

chez les bactéries de la famille des entérobactéries. Normalement, ces enzymes confèrent aux bactéries qui les produisent une résistance élevée aux pénicillines mais une résistance faible aux céphalosporines. Cependant, l'utilisation massive des C3G est supposée être la cause principale de l'apparition de ces mutations ayant entraîné l'émergence des BLSE (Sirot, 1995).

Néanmoins, aujourd'hui, le type de BLSE dominant est le type CTX-M (pour cefotaximase) (qui lui ne dérive pas des bêta-lactamases de type TEM et SHV), principalement retrouvé chez des souches d'*E. coli*. Les BLSE de type CTX-M appartiennent au groupe 2be de la classification de Bush et à la classe A de la classification d'Amber (Rossolini *et al.*, 2008). Elles auraient pour origine le gène chromosomique codant pour la BLSE de *Kluyvera* spp., une entérobactérie pathogène opportuniste présente dans l'environnement (Ahmed, 2021).

A l'heure actuelle, plus de 220 bêta-lactamases de type CTX-M ont été rapportées et réparties dans 5 sous-groupes phylogénétiques en fonction de la séquence en acides aminés (voir tableau 5 ci-dessous) (Mirzaee *et al.*, 1970 ; Peirano et Pitout, 2019). Chaque groupe a été nommé en fonction du nom du premier membre découvert (Shaikh *et al.*, 2015 ; ur Rahman *et al.*, 2018). Les membres d'un même groupe partagent au moins 94% de similitude dans leur séquence en acides aminés ; les membres de deux groupes différents en ont moins de 90%. Le gène des BLSE de type CTX-M code pour une enzyme de 291 acides aminés (Bonnet, 2004 ; Pitout et Laupland, 2008 ; ur Rahman *et al.*, 2018).

Tableau 5 : Groupes phylogénétiques des BLSE de type CTX-M et exemples de membres dans chaque groupe (Ahmed, 2021)

Groupe	Exemples de membres du groupe
CTX-M-1	CTX-M-1 CTX-M-3 CTX-M-10 CTX-M-12 CTX-M-15 CTX-M-22 CTX-M-23
CTX-M-8	CTX-M-8 CTX-M-40 CTX-M-63
CTX-M-2	CTX-M-2 CTX-M-4 CTX-M-5 CTX-M-6 CTX-M-7 CTX-M-20 CTX-M-76 CTX-M-77
CTX-M-25	CTX-M-25 CTX-M-26 CTX-M-39 CTX-M-41 CTX-M-91
CTX-M-9	CTX-M-9 CTX-M-14 CTX-M-15 CTX-M-16 CTX-M-17 CTX-M-18 CTX-M-19

Une étude menée au sein d'un refuge pour animaux au Japon et ayant pour but de déterminer la prévalence de portage d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines (Umeda *et al.*, 2019) a permis de mettre en évidence le portage de ce type de bactéries chez 22 chiens (sur 151, soit une prévalence de 14,6%) et chez 20 chats (sur 182 chats soit une prévalence de 11,0%). Parmi ces animaux porteurs de souches résistantes, 8 chiens et 14 chats ont fourni des échantillons contenant des entérobactéries productrices de BLSE, en majorité des souches d'*E. coli*. La caractérisation génétique et phénotypique a montré que toutes les entérobactéries productrices de BLSE étaient porteuses de gènes *bla*_{CTX-M}, avec une dominance du gène *bla*_{CTX-M-14}. D'autres gènes *bla*_{CTX-M} ont été détectés en quantité moindre, comme les gènes *bla*_{CTX-M-2}, *bla*_{CTX-M-8}, *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{CTX-M-24}, *bla*_{CTX-M-27} et *bla*_{CTX-M-55}.

D'autres études menées au Japon, en Chine et en Europe concluent au même résultat : les entérobactéries résistantes aux céphalosporines via la production de BLSE sont présentes chez les animaux de compagnie (chiens et chats) à un taux relativement élevé (Chen *et al.*, 2019 ; Ewers *et*

al., 2014 ; Haenni *et al.*, 2022 ; Hatakeyama *et al.*, 2007 ; Kawamura *et al.*, 2017 ; Maeyama *et al.*, 2018 ; Pomba *et al.*, 2017).

Cependant, le gène dominant est variable d'une étude à l'autre : *bla*_{CTX-M-14} (Chaudhary et Aggarwal, 2004 ; Kawamura *et al.*, 2017), *bla*_{CTX-M-15} (Chen *et al.*, 2019 ; Kawamura *et al.*, 2017 ; Liu *et al.*, 2016b, 2016a), *bla*_{CTX-M-65} (Chen *et al.*, 2019), ou encore *bla*_{CTX-M-2} et *bla*_{CTX-M-3} (Mirzaee *et al.*, 1970). *bla*_{CTX-M-15} semble être le variant le plus répandu dans le monde (Karim *et al.*, 2001), principalement en Asie du Sud-Est, en Chine, en Corée du Sud et au Japon (Peirano et Pitout, 2019).

Ainsi, les gènes *bla*_{CTX-M} semblent être les gènes dominants à l'origine de la production de BLSE (Peirano et Pitout, 2019).

Comparées aux BLSE de type TEM et SHV avec lesquelles elles partagent seulement 40% de similitude dans leurs séquences d'acides aminés (Bradford, 2001), les BLSE de type CTX-M sont beaucoup plus actives contre les C3G et plus particulièrement la céfotaxime. Cependant, le phénotype classique de résistance conféré par les BLSE de type CTX-M n'est pas universel pour toutes les bactéries productrices de ce type d'enzymes car de nombreux facteurs, dont la production de bêta-lactamases supplémentaires (Baraniak *et al.*, 2002) ou les mutations altérant les substrats spécifiques des enzymes CTX-M (Bradford *et al.*, 1995), peuvent masquer leur présence (Mirzaee *et al.*, 1970).

- *Bêta-lactamases de type AmpC.*

La première enzyme décrite capable d'inhiber les pénicillines était en réalité une bêta-lactamase de type AmpC, même si elle n'était pas nommée en tant que telle en 1940 (Abraham et Chain, 1940). Des chercheurs suédois ont ensuite commencé à étudier la génétique des résistances aux pénicillines chez *E. coli* à partir de 1965 et ont mis en évidence deux mutations : la première, nommée AmpA, aurait un rôle de régulation dans la production des bêta-lactamases du fait que les souches AmpA surproduisent ces enzymes (Eriksson-Grennberg, 1968 ; Eriksson-Grennberg *et al.*, 1965 ; Lindström *et al.*, 1970) ; la deuxième, appelée AmpB, générant une enveloppe altérée chez les souches porteuses de cette mutation (Nordström *et al.*, 1970). Les suites de ces études génétiques ont permis de mettre en évidence une mutation chez une souche AmpA, aboutissant à une diminution de la résistance de cette souche et nommée AmpC. Les souches AmpC produisent ainsi moins de bêta-lactamases, ce qui suggère un possible rôle structurel de l'enzyme AmpC (Burman *et al.*, 1973).

Les bêta-lactamases de type AmpC sont des céphalosporinases cliniquement importantes, présentes historiquement sur les chromosomes de nombreuses entérobactéries mais aussi d'autres types de bactéries où elles génèrent des résistances aux céphalosporines, à la plupart des pénicillines ainsi qu'aux inhibiteurs des bêta-lactamases – tels que l'acide clavulanique, le sulbactame ou encore le tazobactame – (Bush *et al.*, 1993 ; Jacoby, 2009 ; Kazmierczak *et al.*, 1990 ; Monnaie et Frere, 1993) mais ont tout de même une préférence de substrat pour les céphalosporines.

La séquence du gène chromosomique *bla_{AmpC}* a été découverte en 1981 (Jaurin et Grundström, 1981). Malgré des différences avec la séquence des bêta-lactamases de type pénicillinases, les bêta-lactamases de type AmpC possède tout de même une sérine au niveau de leur site actif (Knott-Hunziker *et al.*, 1982), ce qui fait qu'elles appartiennent à la classe C de la classification moléculaire d'Ambler et au groupe 1 de la classification de Bush.

Les bêta-lactamases de type AmpC sont localisées dans le périplasme des bactéries, à l'exception de celles de *Psychrobacter immobilis* chez qui elles sont sécrétées en continu dans le milieu extérieur (Feller *et al.*, 1997). Chez de nombreuses entérobactéries, l'expression du gène *bla_{AmpC}* est faible mais inductible en réponse à l'exposition aux antibiotiques, selon un mécanisme d'induction complexe (Hanson et Sanders, 1999 ; Jacobs *et al.*, 1997, 1994). Chez de nombreux isolats bactériens, des phénomènes de surexpression d'AmpC ont été mis en évidence, secondairement à une mutation du gène *bla_{AmpD}* codant pour une amydase. Cette mutation serait à l'origine d'une hyper-induction du gène *bla_{AmpC}* ou à une hyperproduction (Schmidtke et Hanson, 2006). Les mutations du gène *bla_{AmpC}* sont possibles mais moins fréquentes et peuvent également aboutir à des phénotypes hyperinductibles (Hanson et Sanders, 1999 ; Kaneko *et al.*, 2005 ; Kuga *et al.*, 2000).

Cependant, un plasmide codant pour les bêta-lactamases de type AmpC a été découvert en 1989 (Philippon *et al.*, 2002 ; Walther-Rasmussen et Høiby, 2002). Ce plasmide a été retrouvé partout dans le monde et au sein d'un grand nombre de bactéries. De plus, il est facilement détectable chez les entérobactéries qui expriment peu ou pas du tout le gène chromosomique *bla_{AmpC}* comme *E. coli*, *K. pneumoniae* et *P. mirabilis*. Ainsi, l'apparition du gène *bla_{AmpC}* sur des plasmides oblige alors à prendre en compte ce type de résistance, peu importe la souche bactérienne, du fait de l'existence de transferts horizontaux par conjugaison, qui facilitent la diffusion de ces résistances (Jacoby, 2009).

Le séquençage des différents plasmides porteurs du gène *bla_{AmpC}* a permis de mettre en évidence des différences mineures dans la séquence en acides aminés, aboutissant ainsi à la création de différentes familles au sein des bêta-lactamases plasmidiques de type AmpC (voir tableau 6 ci-dessous) (Jacoby, 2009).

Tableau 6 : Chronologie et homologie des bêta-lactamases de type AmpC médiées par un plasmide

Bêta-lactamase de type AmpC	Pays d'origine	Année de publication	Espèce bactérienne du premier isolat	Source probable du gène AmpC	Similarité (%)*
CMY-1	Corée du Sud	1989	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Aeromonas hydrophila</i>	82
CMY-2	Grèce	1996	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	96
MIR-1	Etats-Unis	1990	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	99
MOX-1	Japon	1993	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. hydrophila</i>	80
LAT-1	Grèce	1993	<i>K. pneumoniae</i>	<i>C. freundii</i>	95
FOX-1	Argentine	1994	<i>Salmonella enteritidis</i>	<i>Aeromonas caviae</i>	99
DHA-1	Arabie Saoudite	1997	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Morganella morganii</i>	99
ACT-1	Etats-Unis	1997		<i>Enterobacter asburiae</i>	98
ACC-1	Allemagne	1999	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Hafnia alvei</i>	99
CFE-1	Japon	2004	<i>E. coli</i>	<i>C. freundii</i>	99

* Pourcentage de similarité de l'enzyme entre la source probable et l'espèce bactérienne du premier isolat

Comme pour les bêta-lactamases de type AmpC codées par le chromosome bactérien, les enzymes médiées par un plasmide confèrent une résistance à un large panel de bêta-lactamines, incluant les pénicillines, les céphalosporines et les céphamycines – bêta-lactamines appartenant au groupe des céphèmes et proches des céphalosporines – (Bauernfeind *et al.*, 1999 ; Girlich *et al.*, 2000). Cependant, les plasmides porteurs de ce gène sont, pour la plupart, également porteurs d'autres gènes de résistance à des antibiotiques comme les aminoglycosides, le chloramphénicol, les sulfamides, les quinolones ou les tétracyclines ainsi que de gènes codant pour d'autres bêta-lactamases telles que TEM-1 et PSE-1 (Alvarez *et al.*, 2004), CTX-M-3 (Chen *et al.*, 2007), différentes variétés de SHV (Hanson *et al.*, 1999) ou encore VIM-1 (Miriagou *et al.*, 2004).

Même si les résistances dues à des enzymes de type AmpC médiées par des plasmides sont moins fréquentes que celles dues aux BLSE, elles sont tout de même plus difficiles à détecter et peuvent présenter un spectre de résistance plus large (Jacoby, 2009).

c. Résistances aux carbapénèmes

En Europe, les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes sont des causes émergentes d'infection chez l'Homme dans de nombreux pays et les systèmes de surveillance mis en place mettent en évidence une augmentation du nombre d'infections par des souches de *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes entre 2005 et 2010, notamment en Grèce, en Italie, en Hongrie et à Chypre (Köck *et al.*, 2018 ; Magiorakos *et al.*, 2013).

Ces problèmes ne semblaient concerner que la médecine humaine, les carbapénèmes étant interdites d'utilisation en médecine vétérinaire dans un grand nombre de pays (Poirel *et al.*, 2014). Cependant, les autorités de santé publique et les cliniciens ont été alarmés quand des cas d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes ont été rapportés en 2012 dans des élevages de porcs en Allemagne (Kluytmans, 2013) et chez des animaux de compagnie (Guerra *et al.*, 2014).

Les résistances aux carbapénème chez les bactéries à GRAM négatif sont principalement dues à une hyperproduction de bêta-lactamases de type AmpC associée à une perte de protéine au niveau de la membrane externe (Cao *et al.*, 2000), à l'augmentation de l'expression des systèmes de pompe à efflux (Wieczorek *et al.*, 2008) ou encore au changement d'affinité des PLP pour les carbapénèmes (Neuwirth *et al.*, 1995). Cependant, ces dernières années, des bactéries à GRAM négatif résistantes aux carbapénèmes via la production de carbapénémases ont été rapportées en Asie et dans certains pays américains ou européens (Maltezou, 2008 ; Navon-Venezia *et al.*, 2006 ; Queenan Anne Marie et Bush Karen, 2007 ; Sacha *et al.*, 2008).

De nombreuses études ont mis en évidence les gènes supportant ces résistances, la plupart du temps par hasard. Les quelques études faisant du dépistage sélectif sont pour la plupart non représentatives du fait du peu d'échantillons pris en compte. Les entérobactéries productrices de carbapénémases ont été isolées à partir de viande de volaille, de viande de porc, de vaches, de veaux ou de lait de vache dans le cas des animaux de production et à partir de nombreux produits issus de la mer et dans de nombreux pays, comme le montrent les figures 8 et 9 (Köck *et al.*, 2018).

Ainsi, la prévalence d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes chez les animaux de production semble faible (< 1%) dans les pays européens, tandis que des études récentes montrent une prévalence plus élevée dans les pays asiatiques (Chine : 15% dans des prélèvements de lait de vache ; Inde : 1 à 3% chez des porcelets ; Liban : 2,5% chez la volaille) et en Algérie (6% dans des prélèvements de lait et 26% chez des poulets). De plus, une étude menée au Canada a abouti à une prévalence de moins de 1% dans les produits issus de la mer. Concernant la faune sauvage, les études effectuées en France et en Australie ont toutes deux abouti à une prévalence de respectivement 19,4% et 15,9% chez les goélands tandis que l'Algérie a obtenu une prévalence de 0,6 à 13,4% chez les sangliers, en fonction du type de prélèvement analysé (Bachiri *et al.*, 2018 ; Dolejska *et al.*, 2016 ; Köck *et al.*, 2018 ; Vittecoq *et al.*, 2017).

La prévalence chez les animaux de compagnie a aussi été étudiée et serait de 2,4-4% chez les chats, 1,5-2,6% chez les chiens et 4% chez les chevaux testés en Algérie contre 0,6% chez les chiens inclus dans des études en France et en Espagne (Melo *et al.*, 2017 ; Yousfi *et al.*, 2018, 2016).

Le séquençage des gènes générant une résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries a permis de caractériser le type de gènes impliqués. Ces gènes ont été décrits pour la première fois chez les animaux de production et les produits issus de la mer en Chine (2007-2012) (Qiao *et al.*, 2017) puis en Allemagne (2011) (Fischer *et al.*, 2012, 2013, 2017 ; Roschanski *et al.*, 2017a ; Schwaiger *et al.*, 2008). Les études se sont ensuite intéressées à la caractérisation de ces gènes sur des isolats bactériens provenant d'animaux de compagnie et de la faune sauvage

Les différents gènes identifiés sont résumés dans le tableau 7 ci-dessous et les répartitions géographiques dans les figures 8 et 9 (Köck *et al.*, 2018).

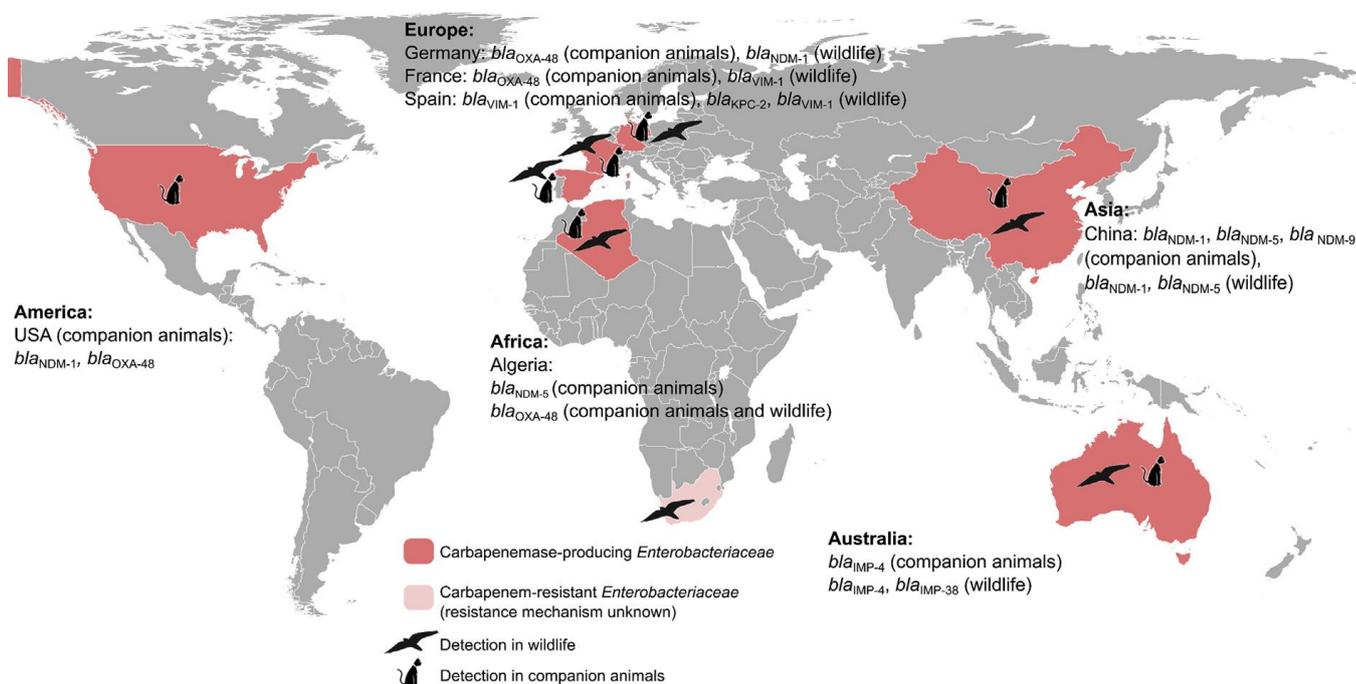


Figure 9 : Répartition mondiale des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes et productrices de carbapénémases chez les animaux de compagnie et la faune sauvage (Köck *et al.*, 2018).

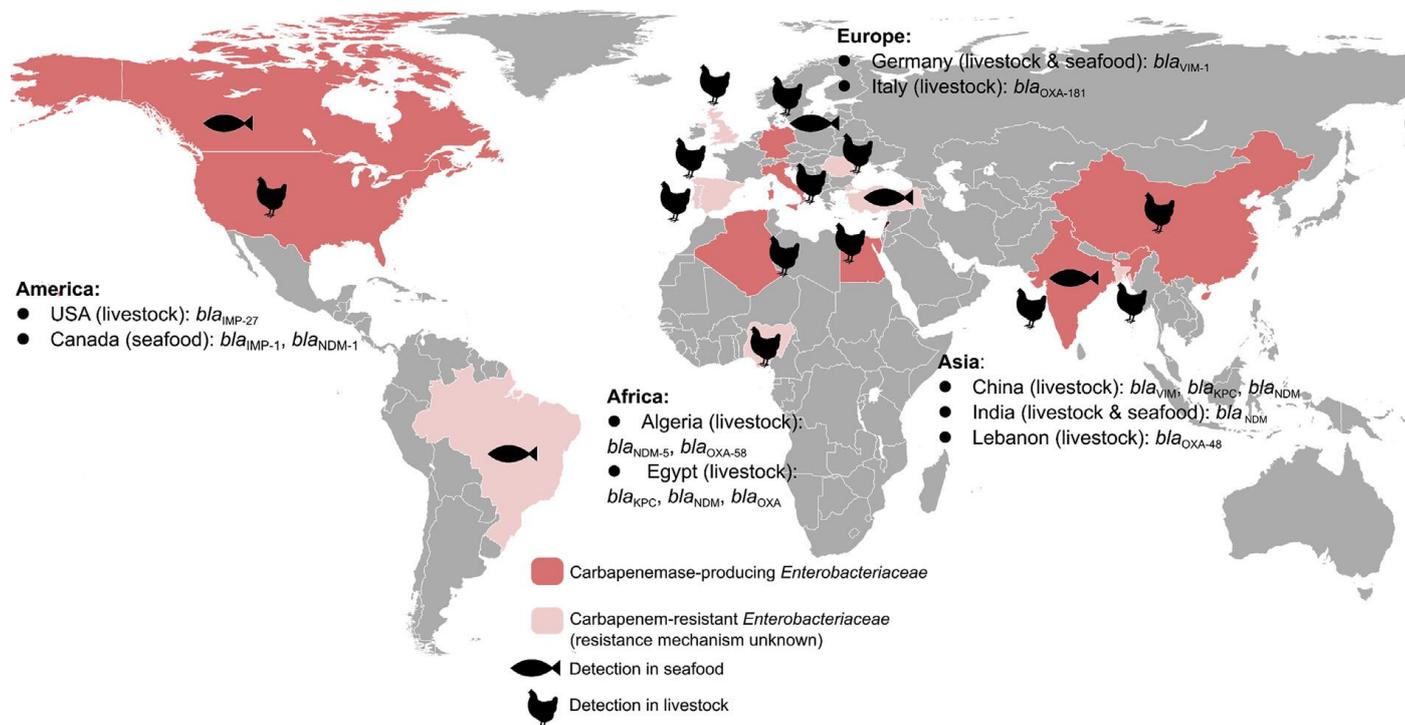


Figure 10 : Répartition mondiale des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes et productrices de carbapénémases chez les animaux de production et les produits issus de la mer (Köck *et al.*, 2018)

Tableau 7 : Bêta-lactamases identifiées chez les animaux (de production, de compagnie, faune sauvage, produits issus de la mer) conférant une résistance aux carbapénèmes (Köck *et al.*, 2018)

	Animaux de production et produits issus de la mer	Animaux de compagnie	Faune sauvage
Métallo-bêta-lactamases de type VIM (pour « Verona integron–encoded MBLs » ou MBL de type Vérone codée par des intégrons)	VIM 1 (Fischer <i>et al.</i> , 2012 ; Qiao <i>et al.</i> , 2017 ; Roschanski <i>et al.</i> , 2017a, 2017b)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Chien</u> : VIM-1 	VIM-1 (Vittecoq <i>et al.</i> , 2017)
Carbapénémases à <i>K. pneumoniae</i> (KPC)	(Hamza <i>et al.</i> , 2016 ; Qiao <i>et al.</i> , 2017)	/	KPC-2 (Bachiri <i>et al.</i> , 2018)
Métallo-bêta-lactamases de type NDM (pour New Delhi)	NDM-1, NDM-4, NDM-5, NDM-7, NDM-9, NDM-17 (Köck <i>et al.</i> , 2018)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Chien</u> : NDM-1, NDM-5, NDM-9 • <u>Chat</u> : NDM-1 (Schmiedel <i>et al.</i> , 2014)	NDM-1, NDM-5 (Fischer <i>et al.</i> , 2013)
Oxacillinases hydrolysant les carbapénèmes (OXA)	OXA-48, OXA-48-like, OXA-58, OXA-181 (Al Bayssari <i>et al.</i> , 2015 ; Braun <i>et al.</i> , 2016 ; Chabou <i>et al.</i> , 2018 ; Diab <i>et al.</i> , 2017 ; Hamza <i>et al.</i> , 2016 ; Pulss <i>et al.</i> , 2017)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Chien</u> : OXA-48 (Liu <i>et al.</i>, 2016b ; Melo <i>et al.</i>, 2017 ; Stolle <i>et al.</i>, 2013) • <u>Chat</u> : OXA-48 (Liu <i>et al.</i>, 2016b ; Yousfi <i>et al.</i>, 2018) • <u>Cheval</u> : OXA-48 (Yousfi <i>et al.</i>, 2018) • <u>Oiseau</u> : OXA-48 (Schmiedel <i>et al.</i> , 2014 ; Yousfi <i>et al.</i> , 2018)	OXA-48 (Bouaziz <i>et al.</i> , 2018)
Imipénème-carbapénémases (IMP)	IMP-1, IMP-2, IMP-27 (Mollenkopf Dixie F. <i>et al.</i> , 2017)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Chat</u> : IMP-4 	IMP (Vergara <i>et al.</i> , 2017)

- *Métallo-bêta-lactamases*

Les métallo-bêta-lactamases (MBL) sont des bêta-lactamases initialement classées comme des sérine-bêta-lactamases dans la classification d'Ambler suggérée en 1980. Puis, en 1989, Bush les a isolées dans un groupe bien distinct en se basant sur les caractéristiques fonctionnelles,

notamment le profil de substrat, la sensibilité à l'EDTA (qui est un chélateur de métaux) et l'absence d'inhibition par les inhibiteurs des sérine-bêta-lactamases). Aujourd'hui, ces classifications sont encore utilisées et les MBL appartiennent à la classe B de la classification d'Ambler et au groupe 3 de la classification de Bush (Ahmed, 2021).

Les MBL sont caractérisées par leur structure particulière : la présence d'ions zinc au niveau du site actif, nécessaire pour catalyser la réaction d'hydrolyse des bêta-lactamines.

La classe B a ensuite été divisée en trois sous-groupes en se basant sur les homologies de la séquence primaire d'acides aminés et sur les différences structurales au niveau du site actif, plus particulièrement au niveau des ions de zinc. La sous-classe B1 est caractérisée par la liaison du premier ion zinc Zn1 avec trois résidus d'histamine et du deuxième ion zinc Zn2 avec trois résidus distincts dont une cystéine. Cette sous-classe contient les membres les plus pertinents cliniquement dont les MBL de type IMP, VIM et NDM. La deuxième sous-classe, B2, se différencie par un site de liaison Zn1 altéré et contient le plus petit nombre de membres, produits par des bactéries du genre *Aeromonas*. Enfin, les membres de la sous-classe B3 possèdent une variété de site de liaison Zn1 et un site de liaison Zn2 avec un résidu de cystéine manquant (Ahmed, 2021 ; Akhtar *et al.*, 2022).

□ Bêta-lactamases de type VIM

La première MBL de type VIM à avoir été découverte est la VIM-1 (pour MBL-1 Vérone liée à un intégron) à partir d'un isolat clinique de *P. aeruginosa* en 1997 à Vérone, en Italie. Les études menées ont permis de mettre en évidence que le gène codant pour cette enzyme, *bla_{VIM-1}* se trouvait sur un intégron, situé lui-même sur le chromosome de la bactérie (Lauretti *et al.*, 1999). Puis, ce gène a de nouveau été découvert chez une souche d'*Achromobacter xylosoxydans* en 1998, dans le même hôpital, mais cette fois-ci porté par un plasmide (Riccio *et al.*, 2001). A partir de là, le gène *bla_{VIM-1}* a ensuite été retrouvé chez de nombreuses souches d'espèces bactériennes différentes, dans de nombreux pays et une augmentation du nombre de souches porteuses de ce gène de résistance a été constatée, notamment en Grèce suite à une surveillance accrue (Zhao et Hu, 2011). Ces découvertes ont dans un premier temps eu lieu chez l'Homme mais des résultats similaires ont par la suite été constatés chez les animaux.

Au total, on dénombre aujourd'hui 27 variants différents de l'enzyme VIM, chaque variant étant associé à des agents pathogènes cliniquement important comme *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. et la majorité des membres de la famille des entérobactéries. Les MBL de type VIM matures sont des enzymes dont la séquence est constituée de 266 résidus d'acides aminés sauf quelques exceptions (VIM-7 possédant 265 résidus et VIM-18 en possédant 262). En se basant sur le nombre d'acides aminés différents et l'arbre phylogénétique, les MBL de type VIM ont été séparées en trois sous-groupes. Le sous-groupe 1 contient 8 membres partageant 91,4 à 99,6% d'identité mais 1 à 23 résidus différents ; le sous-groupe 2 est le sous-groupe le plus important avec 15 membres, 97,4 à 99,6% d'identité partagée mais 1 à 7 résidus différents entre les membres. Enfin, le dernier sous-groupe, le sous-groupe 3, est composé d'un seul et unique membre (Zhao et Hu, 2011).

Les analyses faites sur les gènes *bla_{VIM}* ont révélé que la majorité de ces gènes sont portés par des intégrons de classe 1, généralement intégrés dans des transposons, à leur tour situés soit sur un plasmide, soit sur le chromosome bactérien.

De plus, dans la plupart des cas, en plus des gènes *bla_{VIM}*, les intégrons possèdent d'autres gènes de résistances aux antibiotiques, que cela soit des gènes résistances contre les autres bêta-lactamines (principalement OXA ou PSE) ou contre d'autres types d'antibiotiques, conférant un profil de multi-résistance aux bactéries porteuses de ce type d'intégron (Zhao et Hu, 2011).

□ Bêta-lactamases de type NDM

L'enzyme NDM-1 est la première MBL de type NDM (NDM pour « New Delhi metallo-bêta-lactamase ») à avoir été découverte ; elle a été décrite pour la première fois chez *K. pneumoniae* et *E. coli* en Suède, en 2008, chez un Homme indien ayant été transféré la veille depuis un hôpital en Inde, à New Delhi (Yong *et al.*, 2009). Après sa première identification, l'enzyme NDM-1 a été retrouvée dans de nombreux isolats bactériens, principalement chez *K. pneumoniae* et *E. coli* et dans des pays tels que le Royaume-Uni, l'Inde, le Pakistan et le Bangladesh. La moitié des cas détectés au Royaume-Uni provenait de patient ayant un historique de voyage en Inde ou au Pakistan et presque la moitié a été hospitalisée dans ces pays.

La détection des MBL de type NDM et des gènes associés s'est d'abord faite chez l'Homme uniquement, les carbapénèmes ayant un usage restreint en médecine vétérinaire (Cornaglia *et al.*, 2011 ; Nordmann *et al.*, 2011a, 2011b). Cependant, suite à la découverte fortuite de souches d'*E. coli* productrices de la carbapénémase de type VIM-1 chez des porcs en Allemagne (Fischer *et al.*, 2012), des études ont été menées sur les animaux de compagnie afin de rechercher la présence de bêta-lactamases (Shaheen *et al.*, 2013). Cela a permis de mettre en évidence la présence d'*E. coli* porteurs de gènes NDM (au nombre de 6), l'étude en question ayant recueilli 944 prélèvements aboutissant à 100 isolats bactériens testés provenant d'animaux de compagnie.

La source originale du gène *bla_{NDM-1}* reste toujours inconnue, mais on suppose qu'il a été capturé à partir de la localisation chromosomique originale par de l'ADN mobile d'un organisme environnemental inconnu.

Le gène *bla_{NDM-1}* peut se retrouver intégré dans le chromosome de la bactérie productrice de ce type de bêta-lactamase, mais cela reste rare. La plupart du temps, le gène est porté par des plasmides de différents types (D'Andrea Marco *et al.*, 2020 ; Ho *et al.*, 2011 ; Kumarasamy *et al.*, 2010). La plupart des plasmides porteurs du gène *bla_{NDM-1}* montrent une transmissibilité et une plasticité élevées, leurs permettant de se diversifier et de diffuser au sein de la population bactérienne via des phénomènes de conjugaison, principalement entre bactéries GRAM négatif incluant la famille des entérobactéries, *Aeromonas* spp., *Pseudomonas* spp. *Stenotrophomonas* spp. et *Vibrio cholerae* (Walsh *et al.*, 2011). Une première étude a permis de déterminer de manière complète le génome d'une souche d'*E. coli* multi-résistante et productrice de la MBL de type NDM-1 (Poirel *et al.*, 2011c). Cette étude a mis en évidence que la souche était porteuse de nombreux plasmides, dont le plasmide p271A, porteur du gène *bla_{NDM-1}*, avec 33 autres cadres de lecture ouverts y compris ceux codant pour la répllication, la conjugaison et la résistance à d'autres antibiotiques. Une autre souche d'*E. coli* productrice de NDM-1, collectée à Hong Kong, a été séquencée (Ho *et al.*, 2011). Un

élément plasmidique de 88 kb, désigné sous le nom de pNDM-HK a été mis en évidence. Malgré le manque de similarité avec le plasmide p271A, ce plasmide possédait une région variable de 28,9 kb contenant le gène *bla_{NDM-1}* associé à des gènes codant pour des BLSE, des céphalosporinases de type AmpC et d'autres gènes codant pour des résistances aux aminoglycosides. Ainsi, le gène *bla_{NDM-1}* est très fréquemment associé à d'autres gènes de résistance comme *bla_{OXA-1}*, *bla_{OXA-10}*, *bla_{TEM-1}* ainsi que des gènes codant pour des résistances aux quinolones ou aux aminoglycosides (Livermore *et al.*, 2011 ; Poirel *et al.*, 2011a ; Zong *et al.*, 2010).

A l'heure actuelle, 17 variants, tous dérivant du variant NDM-1, ont été identifiés en se basant sur les différences au niveau de la séquence en acides aminés. Par exemple, le variant NDM-2 présente une substitution d'une cystéine par une glycine en position 82 ainsi que d'une proline par une alanine en position 28. Ce variant a été identifié pour la première fois chez *A. baumannii*. L'étude plus poussée de ce variant n'a pas permis de mettre en évidence de gènes codant pour des BLSE présents chez le variant NDM-1. De plus, le gène *bla_{NDM-2}* semble ne pas être transmissible par conjugaison (Du *et al.*, 2016). Les mutations à l'origine de l'apparition de nouveaux variants sont responsables de modifications physico-chimiques des protéines (par exemple sur l'équilibre entre la forme dépliée et la forme repliée de la protéine ou encore une augmentation de la thermostabilité), à l'origine d'une augmentation de la résistance aux antibiotiques (Farhat et Khan, 2020). Le tableau 8 ci-dessous présente les différents variants identifiés à ce jour et l'agent pathogène source.

Tableau 8 : Première source de dissémination des variants NDM (Khan *et al.*, 2017).

Variants de NDM-1	Agent pathogène source
NDM-2	<i>Acinetobacter baumannii</i>
NDM-3	<i>E. coli</i>
NDM-4	<i>E. coli</i>
NDM-5	<i>E. coli</i>
NDM-6	<i>E. coli</i>
NDM-7	<i>E. coli</i>
NDM-8	<i>E. coli</i>
NDM-9	<i>K. pneumoniae</i>
NDM-10	<i>K. pneumoniae</i>
NDM-11	<i>E. coli</i>
NDM-12	<i>E. coli</i>
NDM-13	<i>E. coli</i>
NDM-14	<i>Acinetobacter lwoffii</i>
NDM-15	<i>E. coli</i>
NDM-16	<i>K. pneumoniae</i>
NDM-17	<i>E. coli</i>

□ Bêta-lactamases de type IMP

Les métallo-bêta-lactamases de type IMP (pour Imipénémase) sont des enzymes caractérisées par leur capacité à hydrolyser l'imipénème. Elles ont été identifiées pour la première fois au Japon en 1988 (Watanabe *et al.*, 1991) avec la mise en évidence d'une souche de *P. aeruginosa* productrice de l'enzyme IMP-1. IMP-1 est alors la première métallo-bêta-lactamase mobile reconnue comme étant une source de résistance acquise contre les carbapénèmes chez les bacilles GRAM négatif. Plus tard, le gène *bla*_{IMP-1} codant pour cette enzyme a été identifié chez une souche de *Serratia marcescens* au Japon (Osano *et al.*, 1994). A l'heure actuelle, *bla*_{IMP-1} a été mis en évidence chez au moins 19 espèces de bacilles GRAM négatif dans plus de 11 pays.

Par la suite, IMP-2 a été à son tour détectée au sein d'une souche d'*A. baumannii* pour la première fois en Italie en 1997 (Riccio *et al.*, 2000). Cependant, à l'inverse de la distribution mondiale de *bla*_{IMP-1}, *bla*_{IMP-2} a uniquement été mis en évidence en Italie et au Japon (Nishio *et al.*, 2004 ; Riccio *et al.*, 2000 ; Shibata *et al.*, 2003). Après la découverte d'IMP-1 et IMP-2, toute une famille a été décrite.

L'étude de la séquence en acides aminés des MBL de type IMP a permis de mettre en évidence une séquence de 246 résidus, avec une exception pour les enzymes IMP-9, IMP-11 et IMP-21 qui possèdent toutes les trois une séquence composée de 245 résidus. La similarité entre les différents membres varie de 75,5% à 99,6%, ce qui fait entre 1 à 53 résidus de différence. Ainsi, certains allèles des gènes *bla*_{IMP} apparaissent comme des mutants simples ou doubles, comme c'est le cas pour l'allèle *bla*_{IMP-10} qui diffère de *bla*_{IMP-1} par la mutation d'une simple base, aboutissant à une altération d'acides aminés en position 49. Cependant, à l'inverse, d'autres allèles sont relativement divergents comme *bla*_{IMP-9} et *bla*_{IMP-18} qui sont les deux variants les plus éloignés au niveau de leurs séquences en acides aminés avec une différence de 53 résidus.

Ainsi, afin de comparer les liens de parenté entre les différents variants d'IMP, un arbre phylogénétique a été construit en s'appuyant sur cette étude des séquences en acides aminés. Puis, en se basant sur cet arbre phylogénétique et sur le nombre de résidus différents dans la séquence en acides aminés, les enzymes de type IMP ont été divisées en 6 sous-groupes. Cependant, Zhao et Hu ont estimé en 2011 que le nombre de variants IMP et donc la composition de chacun des sous-groupes serait amenée à changer suite à la découverte de nouveaux variants (Zhao et Hu, 2011), ce qui fut le cas. En effet, les enzymes de type IMP comptabilisaient 24 variants en 2011 (Zhao et Hu, 2011), 53 en 2015 (Hong *et al.*, 2015) et au minimum 91 à l'heure actuelle (Pongchaikul et Mongkolsuk, 2022).

L'analyse de l'environnement génétique des gènes *bla*_{IMP} a permis de mettre en évidence que la majorité de ces gènes étaient portés par des intégrons de classe 1 ; ainsi, il a été démontré que plus de 59 intégrons différents, tous appartenant à la classe 1, portaient une grande majorité des différents allèles des gènes cassettes *bla*_{IMP} au sein des bacilles GRAM négatif.

De la même manière que pour de nombreux autres gènes de résistance aux antibiotiques, les gènes *bla_{IMP}* coexistent au sein des intégrons avec d'autres gènes d'antibiorésistance, notamment les gènes codant pour des résistances aux aminoglycosides, au chloramphénicol ou encore les gènes *bla_{OXA}* codant également pour des résistances aux carbapénèmes.

Néanmoins, il est important de noter que la coexistence de plusieurs gènes de résistance au sein d'un même intégron n'implique pas toujours la co-expression de tous ces gènes. Quand plus d'un gène cassette est présent, l'expression des gènes de résistance est nettement influencée par leurs positions et leur distance vis-à-vis du promoteur. Les cassettes nouvellement acquises sont fortement exprimées par le promoteur Pc de l'intégron mais peuvent être réduites au silence par des événements de recombinaison intempestifs qui déplacent ces cassettes plus distalement par rapport à la région codant pour le promoteur Pc (Collis et Hall, 1995 ; Depardieu *et al.*, 2007). Ainsi, 76,3% des gènes cassettes *bla_{IMP}* sont localisés à côté du promoteur Pc au sein des intégrons de classe 1, ce qui fait que les gènes *bla_{IMP}* sont facilement exprimés dans la plupart des hôtes bactériens par rapport aux autres gènes de résistance portés au sein des intégrons de classe 1 (Zhao et Hu, 2011).

- *Bêta-lactamases de type KPC*

Les bêta-lactamases de type KPC ont été identifiées pour la première fois chez une souche de *K. pneumoniae* en 1996 aux Etats-Unis (Yigit *et al.*, 2001), d'où son abréviation KPC pour « *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase ». Ce type de carbapénémase est un groupe de carbapénémases appartenant au groupe 2f de la classification de Bush et à la classe A de la classification d'Ambler. Actuellement, les carbapénémases de type KPC sont rapportées chez de nombreuses espèces bactériennes et dans un grand nombre de pays (Marchaim *et al.*, 2008 ; Navon-Venezia *et al.*, 2006 ; Villegas *et al.*, 2007 ; Wei *et al.*, 2007). Chez l'animal, la première souche bactérienne productrice de bêta-lactamase de type KPC a été mise en évidence en 2018 au Brésil, à partir d'un prélèvement d'urine collecté chez un chien traité pour une infection du tractus urinaire (Sellera *et al.*, 2018). La souche mise en cause était une souche d'*E. coli*.

Comme les autres bêta-lactamases appartenant à la classe A, les carbapénémases de type KPC possèdent des mécanismes d'hydrolyse faisant intervenir un résidu catalytique à l'origine d'une acétylation des bêta-lactamines ainsi que des sites conservés communs à cette classe d'enzymes. Cependant, elles se différencient des autres enzymes du groupe 2f par une hydrolyse plus efficace des céphalosporines (Bush *et al.*, 1995 ; Rasmussen et Bush, 1997).

Ainsi, les carbapénémases de type KPC sont des enzymes capables d'hydrolyser les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et l'aztréoname mais qui sont inhibées par l'acide clavulanique et le tazobactame (Yigit *et al.*, 2001).

Il existe plusieurs variants KPC. Des études génétiques avaient permis de mettre en évidence la similarité entre les gènes codant pour KPC-1 et KPC-2, aboutissant à l'existence de 9 sous-types (KPC-1/2 à KPC-10) (Yigit *et al.*, 2001). En 2009, seulement 10 sous-types avaient été découverts (KPC-1 à 10) (Sacha *et al.*, 2009). A l'heure actuelle, 65 variants KPC ont été mis en évidence et

identifiés. Ces variants hébergent des mutations à l'origine de différences au niveau du phénotype de résistance aux carbapénèmes (Hobson *et al.*, 2022)

Les enzymes de type KPC sont des enzymes codés par des plasmides pour la majorité (Lee *et al.*, 2016). Les gènes *bla_{KPC}* chez *K. pneumoniae* ont été retrouvés dans de nombreux types de plasmide différents (Chen *et al.*, 2014b ; García-Fernández *et al.*, 2012). Le plasmide porteur de gènes *bla_{KPC}* le plus fréquemment isolé est le plasmide de type IncF (Pitout *et al.*, 2015). Ce type de plasmide contient souvent de nombreux autres gènes additionnels responsables de résistance à d'autres antibiotiques tels que les aminoglycosides, les tétracyclines, les quinolones, le triméthoprime et les sulfonamides. Jusqu'à présent, environ 30 plasmides porteurs de gènes *bla_{KPC}* issus de *K. pneumoniae* ont été séquencés et l'un des points communs entre tous ces plasmides est la présence de l'opéron *tra*, codant pour les protéines de la machinerie de conjugaison plasmidique, à l'origine de la diffusion de ces plasmides (Chen *et al.*, 2014b).

Des études ont permis de mettre en évidence que plusieurs gènes *bla_{KPC}* étaient associés à une structure de promiscuité liée au transposon Tn4401, de taille d'environ 10 kb et consistant en un gène codant pour une transposase, un gène codant pour une résolvasse, d'un gène *bla_{KPC}* et de deux séquences d'insertion ISKpn6 et ISKpn7 (Naas Thierry *et al.*, 2008). Ce transposon possède 5 isoformes qui diffèrent l'une de l'autre via des phénomènes de délétion (68-255 paires de bases) juste en amont du gène *bla_{KPC}*. Il a été mis en évidence que chaque isoforme était fréquemment et de manière notable associée à un type de gène *bla_{KPC}*. Par exemple, l'isoforme Tn4401a (délétion de 99 paires de base) est fréquemment retrouvé au sein de plasmides de type IncFII_{K2} porteurs du gène *bla_{KPC-3}* (Chen *et al.*, 2014a ; Leavitt *et al.*, 2010).

Cependant, des gènes *bla_{KPC}* ont également été identifiés sur le chromosome bactérien ; il s'agit du gène *bla_{KPC-1}* qui a été mis en évidence pour la première fois dans l'ADN de *P. aeruginosa* en Colombie (Villegas *et al.*, 2007).

- *Bêta-lactamases de type OXA*

Les bêta-lactamases de la classe D de la classification d'Amblar et du groupe 2d de la classification de Bush font référence aux oxacillinases (OXA) car elles sont capables d'hydrolyser les isoxazolypénicillines (oxacilline, cloxacilline et dicloxacilline) plus rapidement que les benzylpénicillines (Jeon *et al.*, 2015). Cependant, parmi plus de 400 variants appartenant à la classe D des bêta-lactamases, seulement quelques-uns possèdent une activité de carbapénémase et ces variants appartiennent au sous-groupe 2df de la classification de Bush.

Le premier isolat bactérien producteur de carbapénémase de type OXA mis en évidence est une souche d'*A. baumannii* découverte en 1985 en Ecosse chez un Homme et produisant une carbapénémase de type OXA-23 (Paton *et al.*, 1993). L'origine de ce type d'enzyme serait lointaine.

Barlow et Hall estiment que le gène *bla*_{OXA} se trouverait sur un plasmide depuis des millions d'années (Barlow et Hall, 2002). En effet, le microbiote environnemental doit être porteur de gènes chromosomiques conférant une résistance aux antibiotiques afin de se protéger contre les micro-organismes produisant ces antibiotiques. Or, l'imipénème est un dérivé de la thiénamycine qui est un produit naturel produit par *Streptomyces cattleya*, une souche bactérienne présente dans le sol. En effet, suite à la pression de sélection naturelle, les organismes auraient développé la capacité de produire des enzymes avec une activité de carbapénémase ou auraient acquis ces gènes via des plasmides. Ainsi, la possession et la production d'enzymes hydrolysant les carbapénèmes sembleraient être un bénéfice pour les bactéries du sol.

En se basant sur la séquence en acides aminés, les carbapénémases de type OXA ont été divisées en 12 sous-groupes (Lee *et al.*, 2016 ; Walther-Rasmussen et Høiby, 2006). Il existe une correspondance d'au moins 92,5% entre les membres d'un même sous-groupe et comprise entre 40 et 70% pour les membres de deux sous-groupes distincts.

La carbapénémase OXA-48 semble à l'heure actuelle être la carbapénémase de classe D la plus efficace contre l'imipénème mais également la plus répandue (Yigit *et al.*, 2001). Chez l'Homme, elle a été identifiée pour la première fois en Turquie chez une souche de *K. pneumoniae* en 2003 (Poirel *et al.*, 2004). Chez les animaux de compagnie, les premières bactéries productrices de la bêta-lactamase de type OXA-48 étaient des souches de *K. pneumoniae* et d'*E. coli* prélevés chez des chiens malades en Allemagne (Stolle *et al.*, 2013) ; récemment, des chiens et des chats sains porteurs de ce type de bactéries ont été découverts en France (Melo *et al.*, 2017).

Depuis la première découverte en 2003, de nombreux variants ont émergé, incluant OXA-162 identifiée chez *K. pneumoniae* en Turquie (Kasap *et al.*, 2013), OXA-163 chez *K. pneumoniae* et *E. cloacae* en Argentine (Poirel *et al.*, 2011b) ou encore OXA-181 identifiée chez *K. pneumoniae* en Inde (Potron *et al.*, 2013). Tous ces variants diffèrent de l'enzyme initiale, OXA-48 par 1 à 5 substitutions d'acides aminés et/ou 4 délétions d'acides aminés, aboutissant à des spectres d'hydrolyse modifiés (Nordmann *et al.*, 2012).

L'origine du gène *bla*_{OXA-48} serait un gène issu des bactéries *Shewanella* spp., ayant un tropisme hydrique. En effet, *Shewanella oneidensis* souche MR-1 a été détectée comme étant porteuse naturelle du gène *bla*_{OXA-54}, gène étroitement lié au gène *bla*_{OXA-48} (Poirel *et al.*, 2004). De plus, de nombreux autres variants du gène *bla*_{OXA-48} ont été identifiées chez la bactérie *S. xiamenensis*, dont *bla*_{OXA-48}, *bla*_{OXA-199} (Zong, 2012) et *bla*_{OXA-204} (Tacão *et al.*, 2013).

L'émergence des enzymes de type OXA-48 aurait été médiée par la diffusion rapide de plasmides de conjugaison porteurs du gène *bla*_{OXA-48} localisés sur un transposon composite appelé Tn1999 (Aubert *et al.*, 2006 ; Beyrouthy *et al.*, 2014).

C. Diffusion des antibiorésistances

La propagation de la résistance bactérienne aux antibiotiques représente un fardeau sanitaire et économique (Shankar, 2016 ; Tao *et al.*, 2022), et ses implications sont un problème de santé publique croissant (Bengtsson-Palme *et al.*, 2017). Les gènes de résistance aux antibiotiques peuvent être diffusés de deux manières : de manière verticale ou via des transferts horizontaux de gènes à l'aide d'éléments génétiques mobiles (Stevenson *et al.*, 2017 ; Von Wintersdorff *et al.*, 2016).

a. Transfert vertical de gènes

Le transfert vertical de gènes correspond à la transmission de gènes de génération en génération, de la bactérie mère aux cellules bactériennes filles (Tao *et al.*, 2022). Durant le processus de la division bactérienne, les gènes de résistance aux antibiotiques sont transmis des parents à la descendance (Li *et al.*, 2019).

Cela concerne les gènes chromosomiques, comme par exemple le gène codant pour les bêta-lactamase de type AmpC. En effet, les résistances acquises peuvent apparaître à la suite de mutations touchant le génome bactérien. Au sein des populations bactériennes, le taux de mutation est en règle générale bas afin d'assurer une préservation des génomes et d'éviter les mutations létales. Cependant, dans le cas « d'hypermutants » – type de bactéries plus communément retrouvé chez les populations soumises à un stress et sélectionné par les antibiotiques –, l'augmentation du taux de mutations génère une augmentation de la probabilité d'acquérir des antibiorésistances (Martinez *et al.*, 2009).

La fréquence de mutation à l'origine de résistance aux antibiotiques peut différer grandement en fonction du mécanisme aboutissant à la résistance. Ainsi, la fréquence d'apparition d'une résistance secondairement à une inactivation de gènes est beaucoup plus élevée que dans le cas où le gène doit être spécifiquement modifié pour coder une protéine résistante avec son activité normale maintenue (Normark et Normark, 2002).

Les résistances médiées par les bêta-lactamases chromosomiques de type AmpC chez les bactéries intestinales opportunistes sont de bons exemples de fréquences de mutation nettement différentes entre genres bactériens apparentés. Chez *E. cloacae* ou *C. freundii*, l'apparition de résistance via des bêta-lactamases se fait à une fréquence de mutation élevée, tandis que cette fréquence est beaucoup plus faible chez *E. coli*.

Ces trois entérobactéries codent pour la même bêta-lactamase de type AmpC. Chez *E. coli*, le gène AmpC est produit de manière constitutive à de faibles niveaux. Les mutants résistants surproduisant l'enzyme apparaissent *in vitro* à une fréquence d'environ 10⁻⁹. Chez *E. cloacae* et *C. freundii*, la bêta-lactamase de type AmpC est également exprimée à de faibles niveaux mais son expression est inductible par la présence de bêta-lactamines. Ainsi, les mutants producteurs à haut niveau de bêta-

lactamases au sein de ces organismes inductibles apparaissent à une plus haute fréquence, comprise entre 10^{-6} et 10^{-7} (Edlund *et al.*, 1979 ; Jaurin *et al.*, 1981 ; Lindberg *et al.*, 1988, 1987).

b. Transfert horizontal de gènes

Le transfert horizontal de gènes (dont les principaux mécanismes ont été développés plus haut) brise les frontières de parenté par rapport au transfert vertical, permettant ainsi l'échange de gènes entre bactéries d'espèces, voire de genres, différents (Paquola *et al.*, 2018). Il a été démontré que le transfert horizontal de gènes médiant une antibiorésistance bactérienne jouait un rôle important dans l'évolution et la diffusion de la multi-résistance au sein des différentes espèces bactériennes (Lerminiaux et Cameron, 2018).

La majorité des génomes bactériens qui ont été séquencés contiennent une large proportion d'ADN qui a été acquise relativement récemment auprès d'autres sources. Cet ADN acquis horizontalement code généralement pour des fonctions qui présentent un avantage sélectif pour l'organisme, comme par exemple une résistance à un antibiotique, ou une augmentation de la virulence.

De nombreux éléments d'ADN différents ont été décrits comme transférant une antibiorésistance : des plasmides auto-réplicatifs – qui peuvent se transmettre seuls via des phénomènes de conjugaison ou être introduits au sein des cellules via une transformation ou une transduction –, des prophages, des transposons, des intégrons ou encore des îlots de résistance (Normark et Normark, 2002).

Les gènes de résistance portés par des plasmides peuvent également être sujets à des altérations génétiques par des mutations et possiblement des recombinaisons. Un des exemples est le cas des bêta-lactamases à spectre étendu de type TEM, codées par un gène *bla*_{TEM}. Ce gène particulier est répandu parmi les bactéries intestinales et est généralement porté par le transposon Tn3 (Ouellette *et al.*, 1987). Initialement, ces enzymes possédaient une bonne capacité d'hydrolyse des bêta-lactamines telles que la benzylpénicilline et l'ampicilline mais une faible capacité à hydrolyser les céphalosporines de troisième génération. Cependant, des variants de cette enzyme sont apparus avec le temps, présentant un spectre étendu incluant également les C3G (Bradford, 2001). Un certain nombre d'altérations génétiques est présent dans ces variants TEM, à l'origine de légères modifications du site actif pour permettre également l'hydrolyse d'antibiotiques tels que la Ceftazidime.

Ainsi, le partage des gènes via les transferts horizontaux contribue de manière importante à la dissémination globale des gènes d'antibiorésistance (Wang *et al.*, 2019). Ce type de transfert peut survenir dans n'importe quel environnement et plus particulièrement quand les charges bactériennes sont élevées, comme par exemple dans les sols, les stations d'épuration des eaux usées (Che *et al.*, 2019 ; Karkman *et al.*, 2017) ou le microbiote intestinal des Hommes et des animaux (Venter *et al.*, 2017). Ces éléments génétiques mobiles sont partagés avec des bactéries réceptives non résistantes, ce qui favorise la dissémination de gènes de résistance à la fois chez les bactéries GRAM positif et GRAM négatif (Koonin et Makarova, 2017 ; Zheng *et al.*, 2021).

c. Facteurs influençant le transfert des gènes de résistance aux antibiotiques

Le transfert de gènes d'antibiorésistance d'une bactérie à l'autre peut être favorisé par de nombreux facteurs.

Parmi ces facteurs se trouve l'utilisation d'antibiotique. La migration, la transformation et le devenir des antibiotiques sont corrélés de manière positive à l'accumulation de gènes de résistance aux antibiotiques dans l'environnement (Yang *et al.*, 2013). Pour cette raison, les antibiotiques sont considérés comme le facteur exerçant la pression de sélection la plus directe et la plus importante à l'origine de transferts horizontaux de gènes. De nombreuses études ont démontré l'effet de l'utilisation d'antibiotiques dans ce cas (Jutkina *et al.*, 2018 ; Song *et al.*, 2016 ; Xu *et al.*, 2015).

Récemment, de plus en plus d'études portant sur ce sujet ont mis en évidence que l'utilisation d'antibiotiques à des concentrations sublétales (Kohanski *et al.*, 2010 ; Lai *et al.*, 2019 ; Li *et al.*, 2015) stimule la production de gènes d'antibiorésistance et augmente le taux de mutations bactériennes, générant ainsi des bactéries résistantes aux antibiotiques. Une autre étude (Yin *et al.*, 2020) a mis en évidence un effet croisé de l'utilisation d'antibiotiques aux concentrations sublétales et de la réponse au stress qui faciliterait le développement d'antibiorésistance bactérienne et leur transfert entre bactéries. A l'inverse, seules quelques études ont mis en évidence que l'utilisation d'antibiotiques à des concentrations inférieures au minimum inhibiteur a la capacité de promouvoir le transfert horizontal de gènes de résistance aux antibiotiques (Berglund, 2015 ; Jutkina *et al.*, 2018).

Un autre facteur ayant un impact sur le transfert de gènes est la présence de métaux lourds dans l'environnement. En effet, les ions métalliques stimuleraient le transfert horizontal de gènes par production de dérivés réactifs de l'oxygène dans les cellules, à l'origine d'un stress oxydatif et de réponses SOS ainsi que de l'augmentation de la perméabilité de la membrane cellulaire (Y. Zhang *et al.*, 2018). Un nombre important d'études a montré que l'enrichissement en gènes d'antibiorésistance est significativement corrélé à la concentration en métaux lourds dans l'environnement (Ohore *et al.*, 2019 ; F. Zhang *et al.*, 2018).

Les métaux peuvent directement sélectionner l'antibiorésistance en l'absence d'antibiotique (Knapp *et al.*, 2017) et ont la capacité d'affecter l'abondance de gènes d'antibiorésistance et leur transfert, de la même manière que les antibiotiques (Lin *et al.*, 2021).

En présence d'antibiotiques, les métaux lourds font une liaison avec ces derniers, les rendant ainsi indisponibles et limitant leur impact sur les bactéries. De plus, les dérivés d'antibiotiques produits suite à cette liaison sont rapidement réduits par des interférences avec d'autres facteurs, ce qui limite l'impact des antibiotiques sur le transfert horizontal des gènes d'antibiorésistance entre bactéries. A première vue, les métaux lourds auraient ainsi un impact positif en limitant le transfert de gènes de résistance entre bactérie. Cependant, les résidus de métaux sont quant à eux difficiles à réduire voire même non réductibles et peuvent donc exercer une pression de sélection de l'antibiorésistance à long terme dans l'environnement, ce qui favorise les transferts horizontaux (Ji *et al.*, 2012). Ainsi, la présence de métaux lourds dans l'environnement peut favoriser les transferts horizontaux de gènes de résistance aux antibiotiques (Lin *et al.*, 2019), ce processus pouvant être

induit à des faibles concentrations. Par exemple, des concentrations d'ions zinc de l'ordre de 0,05 mg/L ou d'ions argent comprises entre 0,002 et 0,02 mg/L peuvent promouvoir le transfert de gènes entre des souches d'*E. coli* (Y. Zhang *et al.*, 2018).

Actuellement, de nombreuses nanoparticules de métal sont retrouvées dans l'environnement et représentent une nouvelle source de polluant (Lin *et al.*, 2021). Des études ont mis en évidence que ces nanoparticules pouvaient également favoriser le processus de transfert conjugatif de gènes entre souches bactériennes dans l'environnement (Qiu *et al.*, 2015 ; Wang *et al.*, 2018), notamment en générant des lésions membranaires secondaires à un stress oxydatif (Li *et al.*, 2020).

D. Facteurs de risque d'acquisition de l'antibiorésistance chez les carnivores domestiques

De nombreuses études portant sur la mise en évidence de facteurs de risque d'acquisition d'antibiorésistances existent chez l'Homme. Cependant, peu se sont intéressées aux animaux, et notamment aux carnivores domestiques.

Une étude transversale de trois mois menée sur des chiens sains a permis de mettre en évidence un certain nombre de facteurs de risque associés au portage fécal de souches d'*E. coli* productrices de bêta-lactamases à spectre étendu et de bêta-lactamases plasmidiques de type AmpC chez les chiens, en plus de souligner le nombre important de chiens sains porteurs de ce type de bactérie – qui s'approche des 25% des animaux prélevés pour l'étude – (Belas *et al.*, 2014).

Parmi les facteurs de risque identifiés, les auteurs ont mis en évidence de manière surprenante le sexe des animaux. En effet, les femelles présentent un risque plus élevé que les mâles d'être porteuses de souche d'*E. coli* d'intérêt (à savoir les souches productrices de bêta-lactamases à spectre étendu et de bêta-lactamases plasmidiques de type AmpC). Le sexe féminin a également été reconnu comme étant un facteur de risque associé au portage rectal d'entérobactéries productrices de BLSE chez l'Homme (Friedmann *et al.*, 2015). Cependant, les investigations mises en œuvre n'ont pas permis de comprendre de manière complète la raison derrière ce risque plus élevé ; une des hypothèses émises repose sur l'incidence plus élevée pour les femelles de développer des infections d'origine bactérienne (infection du tractus urinaire, pyomètre).

Le deuxième facteur de risque mis en évidence est l'utilisation d'antibiotiques chez les animaux de compagnie, qui a été identifié comme un facteur de risque pour la colonisation ou l'infection par des pathogènes résistants (Rantala *et al.*, 2004). Les traitements par voie orale chez le chien avec de la céfalexine (céphalosporine de première génération) peuvent jouer le rôle de sélecteur d'*E. coli* producteur de bêta-lactamases au sein du microbiote digestif (Damborg *et al.*, 2011). De même, une autre étude menée au sein d'un centre hospitalier universitaire vétérinaire a montré que la proportion de chiens porteurs d'*E. coli* résistant augmentait avec la durée de l'hospitalisation et l'utilisation d'antibiotique (Ogeer-Gyles *et al.*, 2006). L'étude de Belas va dans le même sens que les observations faites dans d'autres articles (Pomba *et al.*, 2017 ; Rantala *et al.*, 2004 ; Weese *et al.*, 2006) et même si l'hospitalisation au cours de la dernière année ne semble pas avoir influencé l'apparition d'*E. coli* d'intérêt, les analyses montrent que l'utilisation d'antibiotiques au cours de la dernière année est le principal facteur de risque associé à ce type de souche bactérienne. Ceci a été mis en évidence alors même que les chiens ayant reçu un traitement antibiotique au cours du

dernier mois ont été exclus de l'échantillon afin d'éviter la présence d'une pression de sélection antimicrobienne qui augmenterait les résistances et pourrait biaiser les résultats (Belas *et al.*, 2014).

Enfin, le dernier facteur de risque évoqué dans l'étude est l'origine du chien. En effet, les chiens issus d'un refuge ou d'un élevage seraient plus à risque d'être porteurs d'*E. coli* producteurs de BLSE ou de bêta-lactamases de type AmpC, l'étude ayant mis en évidence que les souches d'*E. coli* d'intérêt provenaient principalement de prélèvements de chiens issus de refuge ou d'élevage. Ceci pourrait être en partie expliqué par l'utilisation fréquente d'amoxicilline-acide clavulanique dans ces milieux d'origine. De plus, le mauvais usage des antibiotiques est fréquent dans les élevages (Rota *et al.*, 2013).

E. Etat des lieux des résistances des entérobactéries aux céphalosporines et aux carbapénèmes en France

Cette thèse s'intéresse principalement aux entérobactéries chez les animaux de compagnie. Tous les ans, l'Anses publie un bilan des données issues du RESAPATH (Réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales) et fait l'état des lieux de l'évolution de l'antibiorésistance chez les animaux, tant les animaux de compagnie que les animaux de rente. Ce bilan s'appuie sur la collecte d'antibiogrammes dans différents laboratoires vétérinaires répartis sur l'ensemble du territoire français (Amat *et al.*, 2023).

De manière générale, depuis la mise en place du premier plan EcoAntibio, une diminution significative des souches d'*E. coli* multirésistantes est observée chez les espèces de production (entre -8% et -14%). La tendance est plutôt stable depuis cinq ans chez les carnivores domestiques, tandis qu'une augmentation de 10 % a été constatée chez les équidés depuis 2017, d'après le bilan 2022 du RESAPATH (Amat *et al.*, 2023). La définition suivie par le RESAPATH pour caractériser une souche comme multirésistante est la suivante : résistance acquise à au moins trois molécules antibiotiques parmi le panel suivant : amoxicilline, gentamicine, tétracycline, thriméthoprime-sulfamides, acide nalidixique.

Concernant les carbapénèmes, dont l'usage n'est pas autorisé en médecine vétérinaire, on constate régulièrement, chez les chiens et les chats, l'isolement de souches de *Klebsiella pneumoniae* et dans une moindre mesure de *E. coli* porteuses du gène de résistance aux carbapénèmes, le gène *bla_{OXA-48}* (Amat *et al.*, 2023). Une étude menée en 2017 ayant pour but de déterminer la prévalence de souches bactériennes d'origine fécale porteuses de gènes de résistance aux céphalosporines et aux carbapénèmes avait mis en évidence pour la première fois en France la présence du gène *bla_{OXA-48}* chez un chien sain (Melo *et al.*, 2017). Ce gène avait été également mis en évidence auparavant chez des poules au Liban et chez des chiens en Algérie, en Allemagne et aux Etats-Unis (Al Bayssari *et al.*, 2015 ; Liu *et al.*, 2016b ; Schmiedel *et al.*, 2014 ; Stolle *et al.*, 2013 ; Yousfi *et al.*, 2016).

Les céphalosporines de troisième et quatrième générations sont des antibiotiques d'intérêt critique pour l'Homme. Par conséquent, en médecine vétérinaire, leur prescription est encadrée par la loi.

Les taux de résistance bactérienne aux C3G constituent donc un indicateur important d'efficacité des politiques publiques.

Ainsi, l'évolution de la résistance des *E. coli* est globalement favorable pour les C3G et les C4G à l'exception des chevaux où on constate une augmentation, amorcée depuis 2019 et qui se confirme en 2022 (voir figure 12).

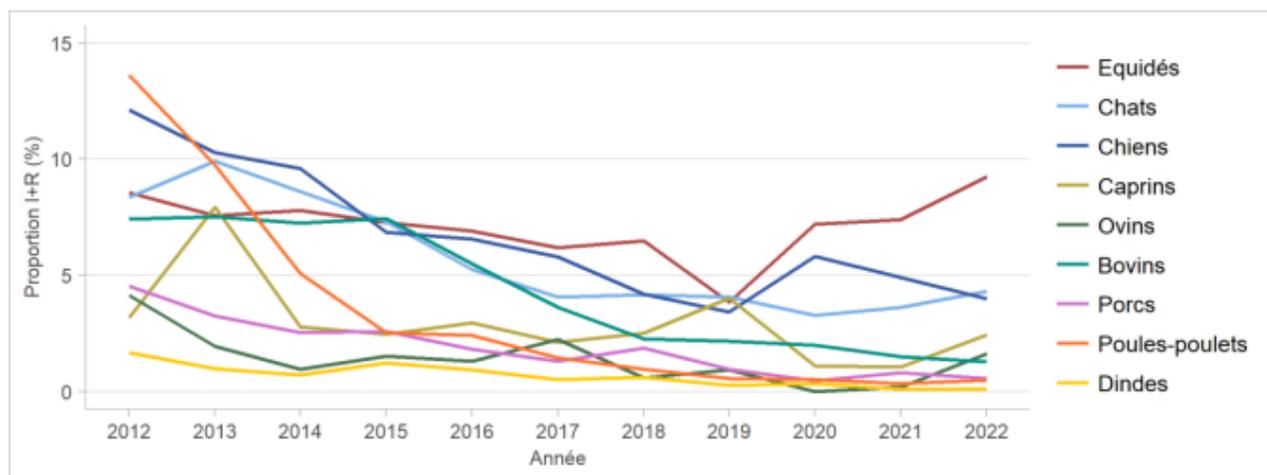


Figure 11 : Evolution des proportions de souches de *E. coli* non-sensibles au ceftiofur (C3G) entre 2012 et 2022 (Amat et al., 2023)

Cependant, les résistances aux C3G peuvent concerner toutes les Entérobactéries, dont *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter* spp. qui sont des pathogènes majeurs chez l'animal, avec des mécanismes similaires entre *E. coli*, *K. pneumoniae* et *Enterobacter* spp. Le RESAPATH a alors mis en évidence une résistance aux C3G et C4G systématiquement plus élevée chez *K. pneumoniae* et *Enterobacter* spp. que chez *E. coli* chez le chien et a donc émis la recommandation de surveiller l'évolution de la résistance chez ces deux agents pathogènes qui semble amorcer une augmentation (voir figure 13).

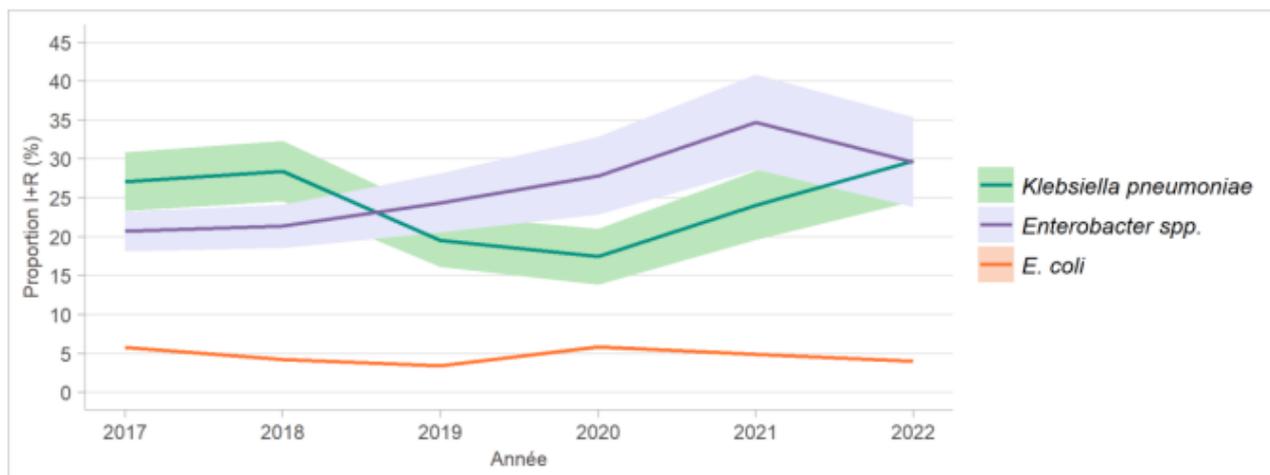


Figure 12 : Evolution des proportions (et intervalle de confiance à 95%) des souches de *E. coli*, *K. pneumoniae* et *Enterobacter* spp. non sensibles au ceftiofur (C3G) chez le chien entre 2017 et 2022 (Amat *et al.*, 2023)

F. Etude d'une transmission possible de bactéries résistantes aux antibiotiques entre les Hommes et les carnivores domestiques

La transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques entre les Hommes, les animaux et l'environnement est devenue un problème majeur s'inscrivant dans le concept de « One Health » (Collignon et McEwen, 2019 ; Velazquez-Meza *et al.*, 2022), d'autant plus que l'utilisation d'antibiotiques dans n'importe lequel de ces secteurs peut avoir un impact sur la résistance aux antibiotiques dans les autres secteurs (Laxminarayan *et al.*, 2013), du fait des interconnexions entre les différents réservoirs.

Le concept du « One Health » a été créé en 2004 suite à des réflexions secondaires à l'émergence de nombreuses zoonoses comme Ebola ou Zika qui ont illustré l'interdépendance de la santé humaine, la santé animale et la santé vétérinaire (Destoumieux-Garzón *et al.*, 2018). Provenant initialement du concept « One medicine » (Schwabe, 1984) qui prône une combinaison de la médecine humaine et de la médecine vétérinaire en réponse aux zoonoses (Zinsstag *et al.*, 2011), la nouveauté du concept « One Health » est d'incorporer la santé des écosystèmes, qui comprend la faune sauvage. L'initiative « One Health » constitue donc une stratégie globale soulignant la nécessité d'une approche holistique et transdisciplinaire intégrant une expertise multisectorielle dans la prise en charge de la santé de l'Homme, des animaux et des écosystèmes (Figure 13) (*One health initiative task force. One health: a new professional imperative*, 2008). Concernant son implication dans l'antibiorésistance, sur le plan local, l'approche One Health tente de rechercher la parenté entre les gènes de résistance aux antibiotiques des bactéries résistantes aux antibiotiques et les éléments génétiques mobiles isolés chez l'Homme, les animaux, l'alimentation et l'environnement, l'objectif étant d'évaluer les potentielles transmissions bactériennes ou génétiques entre ces réservoirs. À l'échelle mondiale, l'approche One Health se concentre sur l'émergence et la propagation mondiale de l'antibiorésistance (Martak *et al.*, 2024).

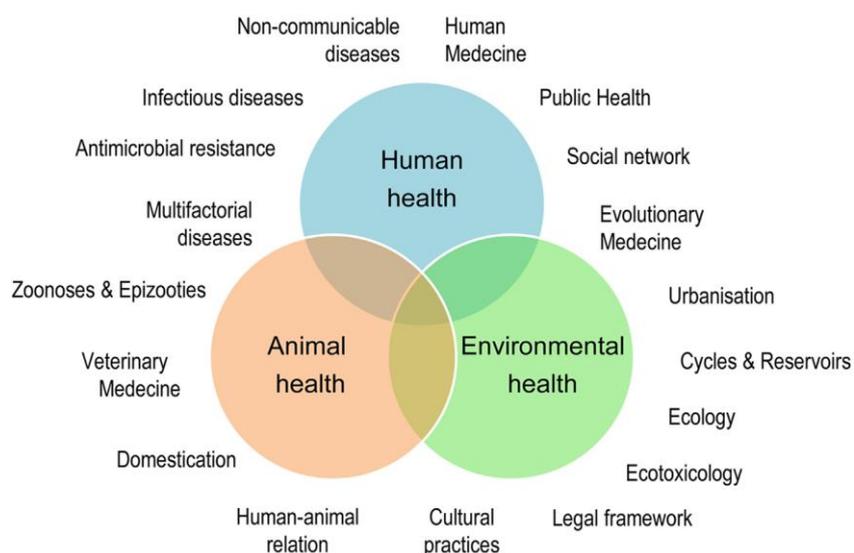


Figure 13 : le concept « One Health », une approche holistique, multisectorielle et transdisciplinaire de la santé (Destoumieux-Garzón *et al.*, 2018)

La plupart des études menées sur ce sujet s'intéressent en majorité à la transmission de bactéries résistantes aux antibiotiques et à leurs déterminants de résistance à partir des animaux de rente ou des produits d'origine animale (Kim et Cha, 2021 ; Muloi *et al.*, 2018 ; Van Gompel *et al.*, 2020b, 2020a). A l'heure actuelle, peu d'études ont porté sur cette possible transmission à partir des animaux de compagnie, par conséquent cette partie ne se limitera pas aux entérobactéries, mais à tous les cas décrits de transmission de bactéries pathogènes résistantes entre les humains et les carnivores domestiques.

Les animaux de compagnie peuvent être touchés par de nombreuses maladies comme des infections du tractus génital ou urinaire, des infections post-opératoires de plaies ou encore des infections des voies respiratoires qui peuvent nécessiter l'utilisation d'antibiotiques (Brown *et al.*, 1997 ; Marques *et al.*, 2019 ; Moyaert *et al.*, 2019). De plus, comparés aux autres animaux, les animaux de compagnie sont plus susceptibles de bénéficier d'un niveau de soins plus élevé en raison de la proximité émotionnelle et sociale avec leurs propriétaires. Cela peut conduire à une utilisation intensive d'antimicrobiens afin de traiter les maladies et les plaies. En conséquence, l'utilisation généralisée des antibiotiques aboutit à une prévalence croissante de la multirésistance aux antibiotiques chez les bactéries félines et canines (Gwenzi *et al.*, 2021 ; Marques *et al.*, 2019 ; McMeekin *et al.*, 2017 ; Penna *et al.*, 2010). Certaines études ont démontré une augmentation de la prévalence de l'antibiorésistance chez les animaux de compagnie avec le temps (Cohn *et al.*, 2003). Par exemple, dans une étude réalisée en Chine et portant sur 127 isolats d'*E. coli* récoltés entre 2012 et 2017 à partir de 1886 prélèvements réalisés chez des chiens, les isolats bactériens multirésistants (c'est-à-dire résistants à au moins trois familles d'antibiotiques) ont augmenté de 67% à 85% entre 2012 et 2017 (Chen *et al.*, 2019).

Les animaux de compagnie faisant l'objet d'antibiothérapie sont donc de potentiels réservoirs de bactéries résistantes aux antibiotiques (Pomba *et al.*, 2017), y compris des bactéries résistantes aux

antibiotiques de dernier recours (Sellera *et al.*, 2021). Ainsi, des bactéries résistantes représentant un plus gros risque pour la santé humaine comme par exemple des souches d'*E. coli* ou de *K. pneumoniae* productrices de bêta-lactamases à spectre étendu ou encore de *S. aureus* multi-résistantes ont déjà été isolées chez les animaux de compagnie.

En plus de cela, de par la nature de leurs gènes de résistance aux antibiotiques et leur proximité génétique, les bactéries résistantes isolées à partir des chiens et des chats sont plus proches de celles retrouvées chez l'Homme que celle isolées chez les animaux de production (Perestrelo *et al.*, 2022), constatation reflétant la proximité entre les réservoirs humains et ceux des animaux de compagnie (Martak *et al.*, 2024).

En conséquence, en tant que réservoirs de bactéries résistantes aux antibiotiques ou de gènes d'antibiorésistance, les animaux de compagnie peuvent transmettre ces microorganismes aux humains.

Les relations entre les Hommes et les animaux ont évolué au fil du temps, de même que la popularité d'avoir un animal de compagnie (Overgaauw *et al.*, 2020), augmentant ainsi la probabilité de contacts étroits entre ces derniers et leurs propriétaires. Ces nouvelles habitudes, comme se faire lécher le visage ou ramasser les selles des chiens peuvent conduire à la transmission de bactéries résistantes (Derakhshandeh *et al.*, 2018 ; Naziri *et al.*, 2015 ; Walther *et al.*, 2012). Une enquête allemande auprès de 108 propriétaires de chiens a mis en évidence que 88,9% des foyers partageaient leur milieu de vie avec les chiens et que 68,5% d'entre eux autorisaient les animaux à monter sur le canapé. De plus, la majorité des personnes interrogées autorise leurs chiens à leur lécher les mains (93,5%) ou le visage (52,8%) (Walther *et al.*, 2012).

Ajouté à cela, l'utilisation importante d'antibiotiques dans le milieu vétérinaire – certains de ces antibiotiques étant également utilisés en médecine humaine –, peut aboutir à la sélection de bactéries résistantes pouvant être transmises entre les Hommes et les animaux (Murphy *et al.*, 2010), à la fois par voies directe et indirecte, les voies directes correspondant aux contacts rapprochés entre les propriétaires et leurs animaux (comme les caresses ou le léchage), et les voies indirectes étant la transmission via l'environnement, quand les Hommes et les animaux partagent le même milieu de vie, via la salive, les urines, les fèces ou encore les aérosols (Baede *et al.*, 2017 ; Blondeau, 2017 ; Day, 2010 ; Overgaauw *et al.*, 2020 ; Robinson *et al.*, 2016 ; Walther *et al.*, 2012).

Les populations les plus sensibles à ces transferts via les animaux de compagnie seraient les enfants et les adolescents, qui seraient plus à risque que les adultes en raison de leurs contacts plus rapprochés avec les animaux mais également avec l'environnement partagé pouvant être contaminé (Bhat, 2021).

Les humains peuvent acquérir des bactéries porteuses de résistance aux antibiotiques à partir des animaux de compagnie soit via la transmission, directe ou indirecte, de bactéries pathogènes résistantes, soit par transfert de gènes codant pour des résistances aux antimicrobiens à partir de bactéries non pathogènes ou pathogènes opportunistes, comme *Enterococcus* spp. par exemple (Gwenzi *et al.*, 2021).

La plupart des statistiques dans la littérature scientifique portant sur la transmission de bactéries des animaux de compagnie aux Hommes concernent des bactéries pathogènes pour l'Homme. En effet, les chiens et les chats sont de potentielles sources de plusieurs bactéries zoonotiques qui peuvent être transmises par voie oro-fécale, par l'intermédiaire de blessures physiques (morsures ou griffures) ou via des vecteurs (comme les tiques par exemples) (Cantas et Suer, 2014 ; Zambori *et al.*, 2013). Ces affections sont généralement sporadiques et leurs fréquences sont déterminées avec difficulté étant donné qu'il n'est pas aisé de les reconnaître ni de déterminer la potentielle source animale. De plus, la transmission de bactéries résistantes des animaux de compagnie aux Hommes représente un danger uniquement si ces organismes abritent des gènes de résistance d'importance en médecine humaine.

Plusieurs études se sont intéressées à ces bactéries pathogènes. Le premier exemple concerne le fait que les animaux de compagnie jouent le rôle de réservoir de salmonelles, surtout dans les pays développés et plus particulièrement aux Etats-Unis (Guardabassi, 2004 ; Stehr-Green et Schantz, 1987). Des études ont ainsi mis en évidence la propagation d'une souche de *Salmonella* Virchow chez un nouveau-né à partir de deux chiots présents dans le foyer, amenant alors l'idée d'un transfert possible de ces bactéries des chiens à l'enfant (Sato *et al.*, 2000). De même, une autre étude a tenté d'expliquer un phénomène d'épidémie de souches de *S. Typhimurium* survenue en 1999 chez des personnes travaillant dans des services vétérinaires pour petits animaux (chiens et chats) dans les états de l'Idaho, du Minnesota et de Washington aux Etats-Unis (Centers for Disease Control and Prevention, 2001). Les souches à l'origine de ces épidémies étaient similaires à l'électrophorèse, quelle que soit leur origine (féline ou humaine). Même si la confirmation de la transmission directe de l'animal à l'Homme n'a pas pu être établie de manière certaine, notamment dans l'état de l'Idaho où les chats étaient morts avant l'apparition des symptômes chez l'humain, empêchant donc la mise en culture à partir des selles animales, un fort lien est suspecté pour deux raisons. En effet, les personnes concernées par cette épidémie étaient peu exposées à des animaux en dehors de leur lieu de travail et étaient tous infectés par des bactéries ayant le même profil à l'électrophorèse.

D'autres études se sont portées sur le portage de souches de *Campylobacter* spp. Il a été estimé que, chez l'Homme, 6% des campylobactérioses entériques étaient d'origine animale (Saeed *et al.*, 1993). De plus, d'autres recherches, dont des études cas-témoins, ont mis en évidence que le fait d'être propriétaire d'un animal de compagnie était un facteur de risque important pour les Hommes d'être infectés par des souches de *Campylobacter jejuni* (Damborg *et al.*, 2004 ; Facciola *et al.*, 2017 ; Neimann *et al.*, 2003 ; Saeed *et al.*, 1993). Des preuves directes de la dissémination de *C. jejuni* entre les Hommes et les animaux ont été apportées, par biologie moléculaire (Damborg *et al.*, 2004 ; Kaakoush *et al.*, 2015 ; Tang *et al.*, 2017 ; Wolfs *et al.*, 2001). L'étude de Damborg *et al.* (2004) a mis en évidence qu'un bébé de deux ans et son chien partageaient la même souche de *Campylobacter jejuni* résistante aux fluoroquinolones, suggérant un transfert de bactéries entre ces deux individus.

La possibilité que des bactéries résistantes provenant d'animaux de compagnie transmettent des gènes d'antibiorésistance à la flore microbienne endémique de l'Homme est depuis longtemps un sujet de préoccupation majeur (Davies et Stewart, 1978). Bien que les souches d'*Enterococcus* spp. soient considérées comme des bactéries commensales de la flore intestinale des Hommes et des animaux, elles peuvent agir comme des réservoirs de gènes d'antibiorésistance qui peuvent être transmis à des bactéries pathogènes telles que *S. aureus* ou encore *Streptococcus* spp. (Kühn *et*

al., 2000). Ainsi, les bactéries commensales peuvent être porteuses de résistance et agir comme des réservoirs de gènes de résistance pour les bactéries pathogènes, c'est pourquoi ces microorganismes sont considérés comme le meilleur indicateur de la pression de sélection exercée par l'usage des antibiotiques et des problèmes de résistances chez les agents pathogènes (Costa *et al.*, 2008). Cependant, peu d'informations sont disponibles quant aux possibles échanges de bactéries commensales entre les animaux de compagnie et les personnes ayant des contacts rapprochés avec ces derniers (Cheng *et al.*, 2019 ; Jones et Brosseau, 2015 ; Klous *et al.*, 2016).

La compréhension restreinte de ce sujet est le plus souvent limitée à l'étude de la transmission de souches de *Staphylococcus pseudintermedius*, une bactérie commensale pouvant également être pathogène chez le chien et le chat (Patel *et al.*, 2002 ; Wang *et al.*, 2013). Des souches de *S. pseudintermedius* semblent être présentes de manière plus importante chez les personnes du milieu vétérinaire en contact permanent avec les animaux, mais également chez les propriétaires de chiens atteints de dermatite atopique (Gedon et Mueller, 2018 ; Harvey *et al.*, 1994 ; Kelesidis et Tsiodras, 2010 ; Lynch et Helbig, 2021). Or, les souches de *S. pseudintermedius* sont rares chez l'Homme, ce qui suggère une transmission de l'animal à l'Homme (Talan *et al.*, 1989). De plus, les souches véhiculées par les êtres humains sont en général corrélées aux souches portées par les animaux, confirmant une nouvelle fois l'hypothèse de la transmission Homme-animal (Goodacre *et al.*, 1997 ; Tanner *et al.*, 2000).

Une étude s'intéressant aux souches d'*E. coli* chez des chiens et leurs propriétaires a récemment été menée en Iran (Naziri *et al.*, 2015). En effet, *E. coli* est une bactérie très versatile qui peut être classée dans trois grands groupes principaux en se basant sur des critères génétiques et cliniques : des souches commensales, des souches pathogènes intestinales et des souches pathogènes extra-intestinales (ExPEC) (Kaper *et al.*, 2004 ; Russo et Johnson, 2000). Des études précédentes avaient permis de mettre en évidence le rôle des chiens en tant que réservoir de souches d'*E. coli* à l'origine d'infections extra-intestinales chez l'Homme ou de l'acquisition de bactéries pathogènes chez l'Homme via des contacts avec les selles (Johnson *et al.*, 2001). L'étude de Nazari a tenté de comparer les groupes phylogénétiques ainsi que les profils de résistance aux antibiotiques entre des isolats issus de chiens, de leurs propriétaires ainsi que d'Hommes constituant le groupe témoin. Pour cela, les auteurs se sont appuyés sur la notion de groupes phylogénétiques explicitée principalement par Clermont *et al.* en se basant sur la biologie moléculaire (Clermont *et al.*, 2000). Cette méthode sert à classer les souches d'*E. coli* dans des groupes phylogénétiques en utilisant une clé dichotomique reposant sur l'absence ou la présence de deux gènes (*chuA* et *yjaA*) et d'un fragment d'ADN anonyme (TSPEA.C2). A partir de cette méthode, quatre groupes ont été mis en évidence avec des caractéristiques génotypiques et phénotypiques différentes, incluant les niches écologiques, les profils d'antibiorésistances et la pathogénicité : les groupes A, B1, B2 et D (Carlos *et al.*, 2010). La plupart des souches commensales appartiennent aux phylogroupes A et B1 tandis que les souches ExPEC dépendent du groupe B2 et les souches pathogènes intestinales au groupe D (Johnson *et al.*, 1991). Les résultats fournis par Nazari et ses collègues ont permis de montrer que la prévalence des résistances aux antibiotiques dans les isolats canins était similaire à celle observée chez les souches humaines (9 antibiotiques sur les 13 testés), par rapport à celle dans le groupe témoin (7 antibiotiques sur les 13). De plus, les résistances étaient plus répandues pour 6 antibiotiques (pipéracilline, lévofloxacine, doxycycline, nitrofurantoïne, triméthoprime et imipénème) dans les isolats de chiens par rapport au groupe contrôle et pour 5 antibiotiques (pipéracilline, ceftriaxone, doxycycline, triméthoprime et imipénème) chez les isolats des propriétaires de chiens en comparaison aux Hommes servant de témoins. Enfin, les résistances à la pipéracilline, à la

doxycycline, au triméthoprime et à l'imipénème étaient plus répandues chez les chiens et les propriétaires par rapport au groupe témoin et aucun isolat résistant à l'imipénème et au méropénème n'a été mis en évidence dans le groupe témoin qui n'est pas en contact avec des animaux de compagnie par rapport aux deux autres groupes. Ces résultats suggèrent que la possession d'un chien peut augmenter la résistance aux antibiotiques au sein des souches d'*E. coli* fécaux chez l'Homme et pourrait confirmer l'hypothèse d'un transfert d'*E. coli* entre les chiens et leurs propriétaires. De même, les auteurs ont mis en évidence une similarité de 11,6% dans les profils de résistance entre bactéries issues des chiens et celles de leurs propriétaires, contre 1,4% entre les chiens et le groupe contrôle et 2,9% entre les propriétaires et le groupe témoin. Ces résultats peuvent amener à la conclusion que la possession d'un chien peut augmenter le risque de partage des gènes de résistance aux antibiotiques entre les bactéries canines et celles issues des propriétaires d'animaux. Ces résultats suggèrent la possibilité d'une transmission de bactéries résistantes entre les chiens et leurs propriétaires au sein d'un même foyer, que ce soit directement dans les deux sens (de l'Homme à l'animal et de l'animal à l'Homme) ou par l'intermédiaire de l'environnement. Ces résultats concordent avec l'étude de Stenske et al. (Stenske *et al.*, 2009) qui rapporte qu'au sein d'un foyer, les chiens et leurs propriétaires sont plus susceptibles de partager des schémas antimicrobiens communs que ceux des différents foyers, et les résultats de Harada et al. (Harada *et al.*, 2012) qui indiquent que les chiens et leurs propriétaires peuvent partager des *E. coli* fécaux résistants aux antimicrobiens au sein du ménage.

Une autre étude menée par les mêmes auteurs (Naziri *et al.*, 2022) a abouti aux mêmes conclusions. En effet, les résultats ont montré que les statuts de production de BLSE étaient similaires entre les isolats de 71,4% des couples chiens-propriétaires. De plus, les souches d'*E. coli* de 77, 60,7 et 85,7% des paires étaient similaires en termes de présence ou d'absence des gènes *bla_{CTX-M}*, *bla_{TEM}* et *bla_{SHV}* respectivement et dans 57,1% des couples dans le cas de la présence ou de l'absence des intégrons de classes 1 et 2. Une haute similarité de résistance aux antibiotiques testés durant l'étude ainsi qu'une absence de différence significative dans la prévalence de résistance à 83,3% des antibiotiques testés ont également été observées chez les isolats des animaux et des propriétaires. Enfin, le profil de résistance aux antibiotiques était le même chez les souches de 14,3% des couples. Tous ces résultats mentionnés ci-dessus peuvent indiquer la possibilité d'une transmission de bactéries résistantes et/ou d'éléments de résistance entre les chiens et leurs propriétaires.

Il est cependant difficile d'estimer l'antibiorésistance chez les animaux de compagnie et plus particulièrement son implication pour la santé humaine dans le contexte du concept « One Health », de même que la direction du transfert des gènes de résistance est difficile à prouver (Homme vers animal de compagnie ou l'inverse) et que le taux de transfert est difficile à estimer (Pomba *et al.*, 2017), même si certains auteurs arrivent à des estimations, comme par exemple Mughini-Gras et ses collègues (Mughini-Gras *et al.*, 2019) qui ont mis en évidence qu'environ 8% des souches d'*E. coli* résistantes aux C3G retrouvées chez l'Homme pouvaient être imputables aux transferts à partir des animaux de compagnie.

Deuxième partie : présentation du projet ANR DYASPEO

La phase initiale du projet ayant pris beaucoup de temps, la partie expérimentale à proprement parler n'a pas pu être débutée avant la fin de mon cursus. Ainsi, seule une brève présentation du projet, des différents acteurs et des objectifs sera effectuée dans cette partie.

1. Présentation du projet DYASPEO

Le projet DYASPEO, pour « Dynamics of antimicrobial resistance spread, persistence and evolution between humans, animals and their environment » (ou en français : Dynamique de diffusion, persistance et évolution de l'antibiorésistance entre l'Homme, l'animal et leur environnement) s'inscrit dans une conception de l'antibiorésistance au sein d'une approche globale de santé, aussi appelée « One Health », décrite dans la partie 1.

Le risque de transmission de l'antibiorésistance des animaux à l'Homme s'était historiquement focalisé sur le rôle que pouvait jouer la chaîne alimentaire, ce qui a abouti à des stratégies de contrôle au sein de l'Union Européenne, notamment la surveillance des carcasses à l'abattoir. Ceci a permis une forte réduction de la prévalence de l'antibiorésistance chez les animaux de rente. A l'inverse, le rôle joué par les animaux de compagnie dans cette transmission est uniquement suspecté, mais ce sujet est faiblement documenté et étudié. Il constitue néanmoins un point de préoccupation majeur car la proportion des foyers possédant un animal de compagnie est en nette augmentation ; cela représentait 85 millions de foyers en Europe en 2019 et 1 foyer sur 2 en France. L'Agence Européenne de Médecine (EMA) a notamment rappelé le manque de connaissance sur les facteurs de risque et les voies de transmission de l'antibiorésistance à l'Homme dans ce cas et, dans un rapport datant de 2020 (European Medicines Agency, 2021), a mis en évidence le peu de données disponible sur l'usage des antibiotiques chez les animaux de compagnie.

Le projet DYASPEO a pour objectif de clarifier l'importance de la transmission de l'antibiorésistance des animaux de compagnie à l'Homme par une approche large et inclusive en s'appuyant sur la collaboration de 9 partenaires issus de 7 Instituts (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), Ecole nationale vétérinaire d'Alfort (EnvA), Assistance publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Centre national de la recherche scientifique (CNRS), Institut Pasteur, Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et le Centre Hospitalier Universitaire Clermont Auvergne), s'appuyant sur leur complémentarité couvrant à la fois la médecine vétérinaire et la médecine humaine. La stratégie de ce projet est de mettre en place une étude de cohorte sur le portage intestinal d'entérobactéries résistantes aux C3G/C4G et aux carbapénèmes chez 500 chiens et les membres de leur foyer, le niveau de colonisation intestinal

par ce type de bactéries étant d'une importance cruciale car il favorise leur dissémination au sein des populations et constitue un facteur de risque majeur d'infection par ces mêmes bactéries.

Les hypothèses testées porteront sur les événements génétiques à l'origine du transfert de l'antibiorésistance chez le chien et entre le chien et l'Homme, l'existence de déterminants génétiques gouvernant les paramètres de transmission et de colonisation d'Entérobactéries résistantes aux C3G/C4G et aux carbapénèmes et enfin sur les mécanismes d'évolution des Entérobactéries résistantes au cours de l'hospitalisation du chien et dans les foyers.

2. Description détaillée du projet

La stratégie du projet DYASPEO est de conduire un suivi sur 2 ans de portage intestinal d'entérobactéries résistantes aux C3G/C4G et aux carbapénèmes chez des chiens et les membres des foyers possédant les animaux avant, pendant et après l'hospitalisation de l'animal. Le but de ce suivi est de constituer une base de données d'isolats d'Entérobactéries résistantes à partir desquelles seront testées les hypothèses concernant la transmission de l'antibiorésistance.

Pour cela, le projet DYASPEO est divisé en de nombreux modules ; l'EnvA est le contributeur principal d'un module portant sur le suivi épidémiologique et la collection de données chez les chiens et les foyers et participe de manière secondaire à deux autres modules, un s'intéressant aux investigations sociologiques et l'autre concernant l'identification de facteurs de risque d'acquisition de bactéries résistantes et l'intégration de ces facteurs de risque à des modélisations. Ces modules seront présentés de manière plus détaillée dans ce manuscrit. Les données sur l'impact de l'hospitalisation du chien sur les métagénomés intestinaux du chien et des membres du foyer seront recueillies et les relations Homme/animal seront analysées d'un point de vue social. Enfin, l'ensemble des données collectées seront intégrées dans des modèles mathématiques afin de décrypter les facteurs de risque d'acquisition d'Entérobactéries résistantes aux C3G/C4G et aux carbapénèmes chez l'Homme à partir du chien.

A. Apport de l'EnvA dans le projet

a. Suivi épidémiologique et collecte de données sur les chiens et les ménages

Le rôle de l'EnvA dans le projet DYASPEO est de recruter des chiens et des foyers au centre hospitalier universitaire vétérinaire des animaux de compagnie (Chuv-Ac) afin d'obtenir des prélèvements issus des animaux, qui seront par la suite analysés, ainsi que de réaliser le suivi après le retour au domicile.

- ***Recrutement***

Le recrutement des chiens se déroule de la manière suivante : 500 chiens inscrits sur le planning du service de chirurgie de l'ENVA sont sélectionnés, après accord de leur propriétaire, et inclus au sein de l'étude.

- *Suivi des chiens durant l'hospitalisation*

Durant l'hospitalisation des chiens, des selles sont collectées à l'admission (J0), puis à la sortie de l'animal, à J4 en moyenne. De plus, des prélèvements sont également réalisés dans l'environnement du chien, à savoir la cage d'hospitalisation.

- *Investigations dans le foyer après sortie d'hospitalisation*

Après la sortie du chien d'hospitalisation, une sélection est réalisée afin de déterminer les foyers qui seront suivis par la suite : seuls 175 foyers continueront d'être prélevés. Cette sélection se fait en fonction du portage ou non par les chiens d'Entérobactéries porteuses de résistances aux C3G/C4G et aux carbapénèmes. Ainsi, les 175 foyers suivis seront composés de 125 ayant un chien porteur d'Entérobactéries résistantes à la sortie d'hospitalisation (et constituant le groupe 1) et 50 ayant un chien non porteur (constituant le groupe 2).

Pour le groupe 1, des selles seront récoltées – à la fois chez le chien et chez les membres du foyer de l'animal – à J7, J10, J15, J30, J60 et J90 ; les prélèvements seront uniquement faits à J10 et J30 pour les membres composant le groupe 2.

Ces prélèvements, analysés par l'EnvA pour les chiens et l'Inserm pour les humains, seront ensuite collectés par l'AP-HP.

- *Cultures et identification des Entérobactéries résistantes*

Les cultures bactériennes sont réalisées par l'EnvA et l'INSERM via l'utilisation de géloses sélectives. Jusqu'à 5 cultures par morphologie et par plaque sont prélevées et identifiées par la technique de MALDI-TOF – qui est une méthode basée sur la spectrométrie de masse –. De plus, des tests d'antibiosensibilité seront menés via la technique des disques de diffusion. La présence d'Entérobactéries résistantes aux C3G/C4G et aux carbapénèmes sera confirmée via des tests PCR effectués à l'Anses de Lyon.

Des cultures quantitatives sont par la suite effectuées à partir des échantillons positifs afin de faire une quantification des Entérobactéries résistantes par étalement des fèces et dilution avec et sans antibiotiques (Céfotaxime ou Ertapénème) en mesurant la concentration et l'abondance relative de ces bactéries dans les prélèvements.

b. Enquête sociologique qualitative

Cette partie de l'étude est menée par l'AP-HP en collaboration avec plusieurs partenaires, dont l'EnvA. Les deux principaux objectifs sont d'explorer et de caractériser les interactions entre les chiens et les membres du foyer et de mettre en corrélation le mode de vie de l'animal avec la colonisation du microbiote intestinal par les Entérobactéries résistantes aux C3G/C4G et aux carbapénèmes.

Ce module d'étude se situe au carrefour des recherches biomédicales sur les effets sanitaires des interactions Homme et animal, et des recherches sociologiques sur la place des animaux de compagnie dans les foyers (Doré *et al.*, 2019). Des recherches ont déjà mis en évidence le lien positif entre la santé cardiovasculaire, la réduction du stress et le fait de posséder un animal de compagnie (chien notamment) (Friedmann *et al.*, 2003, 1980 ; Friedmann et Thomas, 1995 ; Maugeri *et al.*, 2019 ; Pendry et Vandagriff, 2019) mais sans étudier de manière qualitative les interactions Homme-animal dans des contextes thérapeutiques qui prendraient en compte à la fois les modes de vie des propriétaires de chiens et la dimension symbolique de ces interactions. De plus, très peu d'études ont été menées afin d'explorer la possession d'un chien comme un facteur de risque potentiel pour la santé humaine (Collin *et al.*, 2015 ; Jones *et al.*, 2018 ; Kurrle *et al.*, 2004).

Ainsi, afin de répondre aux objectifs fixés, une étude qualitative sur le long-terme sera menée et portera sur la relation entre le chien et les membres de foyers.

Dans un premier lieu, en se basant sur les statistiques nationales, il sera considéré en moyenne 3 individus par foyer. Seul un membre du foyer sera invité à remplir un questionnaire sur les conditions de vie du foyer, la prise de traitement antibiotique, la santé, le régime alimentaire, les voyages et les mesures d'hygiène.

Pour les chiens, les informations récoltées incluent l'historique des visites chez le vétérinaire, la prise de traitement antibiotique, les habitudes alimentaires, le lieu de vie (milieu extérieur ou intérieur) ainsi que le type d'interaction avec les membres du foyer.

A partir de ces questionnaires et pour les 175 foyers, l'apparition de facteurs de risque liés à l'acquisition d'Entérobactéries résistantes aux C3G/C4G et aux carbapénèmes entre deux échantillons seront recensés.

Par la suite, parmi les foyers des 175 chiens suivis dans le cadre du projet DYASPEO, en se basant sur une grande variété de profils sociaux, seulement 50 foyers seront gardés pour ce module, le but étant d'accéder à une diversité de profils au sein d'une population (celle des propriétaires de chiens) et non d'atteindre un haut degré de représentativité statistique.

Une fois l'échantillon sélectionné, des entretiens semi-directifs avec chaque membre du foyer seront menés afin de mieux comprendre les interactions que chacun a avec le chien et comment chacun représente sa relation avec l'animal. De plus, des phases d'observation ethnographique auront lieu, durant lesquelles les chercheurs participeront aux activités du foyer impliquant le chien (balade, jeux, repas, repos).

A la fin de la phase de collecte des données, ces dernières seront analysées en utilisant une méthode qualitative afin de dresser une liste de pratiques et de représentation des relations Homme-animal favorisant le contact entre les humains et le chien au sein d'un même foyer. Une fois ces « zones de contact » identifiées, elles seront associées à des formes de transmission de résistance aux antibiotiques afin de permettre l'identification des facteurs sociologiques favorisant la propagation de l'antibiorésistance.

c. Intégration de données, analyse informatique et modélisation

Ce module, mené par l'Institut Pasteur, a pour objectif d'analyser toutes les données collectées au cours de l'ensemble du projet DYASPEO en utilisant des cadres de modélisation mathématiques et intégratives afin de déterminer la prévalence d'Entérobactéries résistantes aux C3G/C4G et aux carbapénèmes chez les chiens et les Hommes avant l'hospitalisation de l'animal, l'incidence d'acquisition de ces bactéries chez le chien durant l'hospitalisation et chez l'Homme et le chien après la sortie d'hospitalisation, de caractériser la transmission des bactéries résistantes durant l'hospitalisation et au sein du foyer de l'animal et de décrire les dynamiques et le rôle du microbiote intestinal dans la transmission ou l'acquisition des Entérobactéries résistantes aux C3G/C4G et aux carbapénèmes.

Le but de ce module est d'identifier les facteurs de risque associés à l'acquisition des bactéries résistantes afin de les inclure dans des modèles mathématiques prenant en compte différents mécanismes en fonction de l'espèce hôte et de la localisation de l'étude (hôpital/domicile).

B. Apport des autres participants au projet

Les autres modules, complémentaires les uns par rapport aux autres, permettront de compléter les objectifs généraux du projet DYASPEO.

Ainsi, des analyses génétiques, phylogénétiques et pangénomiques seront menées à partir des isolats d'Entérobactéries résistantes afin d'étudier les gènes et les plasmides de virulence et d'antibiorésistance et de les lier aux propriétés de transmission et de persistance intestinale.

De plus, un module s'intéressera plus particulièrement à l'évolution de ces bactéries au sein de l'hôte (Homme et chien) et à l'identification des variants contribuant à l'adaptation à l'hôte.

Des tests *in vitro* et *in vivo* (sur des souris) seront réalisés afin d'évaluer les aptitudes des principales souches d'Entérobactéries résistantes isolées à coloniser le tractus digestif, de rechercher les caractéristiques génétiques de ces souches leur permettant de persister dans l'intestin et d'étudier les capacités de résistance du microbiote intestinal face à la colonisation par ces bactéries.

Enfin, des analyses du microbiote des chiens et des Hommes seront réalisées avant et après l'hospitalisation afin d'étudier l'évolution de ce dernier et d'identifier la présence de gènes de résistance aux antibiotiques.

Conclusion

La découverte des antibiotiques au milieu du 20^e siècle a permis de révolutionner la gestion et le traitement des infections bactériennes. Les infections qui étaient jusque-là mortelles sont alors devenues soignables. Depuis, les agents antimicrobiens ont permis de sauver des millions de vies. Cependant, ces victoires sont maintenant largement menacées par l'émergence rapide et la diffusion de bactéries résistantes aux antibiotiques. En effet, au cours des dernières décennies, l'utilisation à l'aveugle et de manière intensive des antibiotiques, que cela soit en médecine humaine ou en médecine vétérinaire, a généré une pression de sélection sur les bactéries, et plus particulièrement sur le microbiote, aboutissant à l'émergence de résistances aux antibiotiques, portées par des supports génétiques variés au sein des bactéries. En réponse à cela, des mesures ont été mises en place afin de limiter le plus rapidement possible ce phénomène, notamment en médecine vétérinaire où certains antibiotiques ont vu leur utilisation limitée voire interdite. Les animaux constituent un réservoir important de bactéries résistantes aux antibiotiques et de leurs déterminants génétiques et plus particulièrement les bactéries commensales du tractus digestif (comme les Entérobactéries). De nombreuses études se sont intéressées à leur transmission à l'Homme à partir du réservoir animal et ont incriminé en premier lieu le rôle des animaux de production et des produits d'origine animale. Cependant, très peu se sont réellement intéressées au rôle joué par les animaux de compagnie. Or, le nombre de foyers possédant un chien ou un chat est en augmentation constante et les relations Homme-animal ont également évoluées, favorisant les contacts rapprochés et augmentant ainsi le risque de transmission de bactéries résistantes. Le projet DYASPEO s'inscrit dans l'objectif de fournir une preuve directe du transfert de l'antibiorésistance entre les animaux de compagnie et les Hommes. Il a également pour but de mettre en évidence les facteurs de risque associés à l'acquisition des gènes de résistance aux antimicrobiens chez les Hommes à partir des chiens et des chats. Pour cela, l'étude s'appuie sur la participation de sept Instituts majeurs en France. Dans l'ensemble, DYASPEO agira comme un précurseur de nouvelles stratégies nationales One Health pour contrôler la résistance aux antimicrobiens en fournissant des recommandations fondées sur la science pour atténuer la transmission entre les animaux de compagnie et les humains. Une solidarité internationale est essentielle, avec une mobilisation de tous les acteurs : médecins, vétérinaires, laboratoires et clients.

Liste des références bibliographiques

- ABRAHAM, E.P., CHAIN (1940) An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature* vol. 146, n° 3713, p. 837.
- ABRAHAM, E.P., NEWTON, G.G.F. (1961) The structure of cephalosporin C. *Biochemical Journal* vol. 79, p. 377-393. [<https://doi.org/10.1042/bj0790377>]
- AHMED, D.A. (2021) Beta-lactamases enzymes: mechanism and classification. *Biochemical & Cellular Archives* vol. 21, p. 1903-1916.
- AKHTAR, A., FATIMA, N., KHAN, H.M. (2022) Beta-Lactamases and their classification: an overview. In Shahid, M., Singh, A., Sami, H. (Éd.), *Beta-Lactam resistance in Gram-negative bacteria: threats and challenges*. Singapore, Springer Nature Singapore, p. 25-33. [https://doi.org/10.1007/978-981-16-9097-6_3]
- AL BAYSSARI, C., OLAITAN, A.O., DABBOUSSI, F., *et al.* (2015) Emergence of OXA-48-producing *Escherichia coli* clone ST38 in fowl. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 59, n° 1, p. 745-746. [<https://doi.org/10.1128/aac.03552-14>]
- ALVAREZ M., TRAN J. H., CHOW N., *et al.* (2004) Epidemiology of Conjugative Plasmid-Mediated AmpC β -Lactamases in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 48, n° 2, p. 533-537. [<https://doi.org/10.1128/aac.48.2.533-537.2004>]
- AMAT, J.-P., CAZEAU, G., COLLINEAU, L., *et al.* (2023) Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales, Bilan 2022. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail.
- AMBLER, R.P., BADDILEY, J., ABRAHAM, E.P. (1997) The structure of β -lactamases. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* vol. 289, n° 1036, p. 321-331. [<https://doi.org/10.1098/rstb.1980.0049>]
- ANDERSEN, V.D., JENSEN, V.F., VIGRE, H., *et al.* (2015) The use of third and fourth generation cephalosporins affects the occurrence of extended-spectrum cephalosporinase-producing *Escherichia coli* in Danish pig herds. *The Veterinary Journal* vol. 204, n° 3, p. 345-350. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.03.014>]
- ANDERSSON, D.I., HUGHES, D. (2017) Selection and transmission of antibiotic-resistant bacteria. *Microbiology Spectrum* vol. 5, n° 4, p. 5.4.12. [<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.mtbp-0013-2016>]
- ARAKAWA, Y., MURAKAMI, M., SUZUKI, K., *et al.* (1995) A novel integron-like element carrying the metallo-beta-lactamase gene *blaIMP*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 39, n° 7, p. 1612-1615. [<https://doi.org/10.1128/aac.39.7.1612>]
- ARQUEMBOURG, J. (2016) L'antibiorésistance en France, du risque à la menace pour la santé publique: analyse d'un processus inachevé de constitution d'un problème public. *Questions de Communication* n° 29, p. 29-47. [<https://doi.org/10.4000/questionsdecommunication.10400>]
- AUBERT, D., NAAS, T., HÉRITIER, C., *et al.* (2006) Functional characterization of *IS1999*, an *IS4* family element involved in mobilization and expression of β -Lactam resistance genes. *Journal of Bacteriology* vol. 188, n° 18, p. 6506-6514. [<https://doi.org/10.1128/jb.00375-06>]
- AYYAGARI, A., BHARGAVA, A. (2001) Beta-lactamases and their clinical significance (A mini review). *Hospital Today* vol. 6, n° 10, p. 1-6.
- BABAKHANI, S., OLOOMI, M. (2018) Transposons: the agents of antibiotic resistance in bacteria. *Journal of Basic Microbiology* vol. 58, n° 11, p. 905-917. [<https://doi.org/10.1002/jobm.201800204>]
- BACHIRI, T., BAKOUR, S., LALAOUI, R., *et al.* (2018) Occurrence of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* isolates in the wildlife: first report of OXA-48 in wild boars in Algeria. *Microbial Drug Resistance* vol. 24, n° 3, p. 337-345. [<https://doi.org/10.1089/mdr.2016.0323>]
- BAEDE, V.O., BROENS, E.M., SPANINKS, M.P., *et al.* (2017) Raw pet food as a risk factor for shedding of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in household

- cats. *Public Library of Science One* vol. 12, n° 11. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187239]
- BALOWS, A., TRÜPER, H.G., DWORKIN, M., *et al.* (1992) The prokaryotes. A handbook on the biology of bacteria : ecophysiology, isolation, identification, applications. Springer.
- BARANIAK, A., FIETT, J., HRYNIEWICZ, W., *et al.* (2002) Ceftazidime-hydrolysing CTX-M-15 extended-spectrum β -lactamase (ESBL) in Poland. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 50, n° 3, p. 393-396. [https://doi.org/10.1093/jac/dkf151]
- BARLOW, M., HALL, B.G. (2002) Phylogenetic analysis shows that the OXA beta-lactamase genes have been on plasmids for millions of years. *Journal of Molecular Evolution* vol. 55, n° 3, p. 314-321. [https://doi.org/10.1007/s00239-002-2328-y]
- BAUERNFEIND, A., SCHNEIDER, I., JUNGWIRTH, R., *et al.* (1999) A novel type of AmpC β -lactamase, ACC-1, produced by a *Klebsiella pneumoniae* strain causing nosocomial pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 43, n° 8, p. 1924-1931. [https://doi.org/10.1128/aac.43.8.1924]
- BAYER, M.E., BAYER, M.H. (1994) Periplasm. In Ghuysen, J.-M., Hakenbeck, R. (Éd.), *Bacterial Cell Wall, New Comprehensive Biochemistry*. Elsevier, p. 447-464. [https://doi.org/10.1016/S0167-7306(08)60424-X]
- BELAS, A., SALAZAR, A.S., GAMA, L.T., *et al.* (2014) Risk factors for faecal colonisation with *Escherichia coli* producing extended-spectrum and plasmid-mediated AmpC β -lactamases in dogs. *Veterinary Record* vol. 175, n° 8, p. 202-202. [https://doi.org/10.1136/vr.101978]
- BENGTSSON-PALME, J., KRISTIANSSON, E., LARSSON, D.J. (2017) Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. *Federation of European Microbiological Societies Microbiology Review* vol. 42, n° 1, p. fux053. [https://doi.org/10.1093/femsre/fux053]
- BENVENISTE, R., DAVIES, J. (1973) Aminoglycoside antibiotic-inactivating enzymes in *Actinomycetes* similar to those present in clinical isolates of antibiotic-resistant bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences* vol. 70, n° 8, p. 2276-2280. [https://doi.org/10.1073/pnas.70.8.2276]
- BERGLUND, B. (2015) Environmental dissemination of antibiotic resistance genes and correlation to anthropogenic contamination with antibiotics. *Infection Ecology & Epidemiology* vol. 5, n° 1, p. 28564. [https://doi.org/10.3402/iee.v5.28564]
- BERGOGNE-BÉRÉZIN, E. (1991) Céfuroxime axétil : relations structure-activité. *Médecine et Maladies Infectieuses* vol. 21, p. 7-12. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X(05)80467-6]
- BEVERIDGE, T.J. (1999) Structures of gram-negative cell walls and their derived membrane vesicles. *Journal of Bacteriology* vol. 181, n° 16, p. 4725-4733. [https://doi.org/10.1128/jb.181.16.4725-4733.1999]
- BEYROUTHY, R., ROBIN, F., DABBOUSSI, F., *et al.* (2014) Carbapenemase and virulence factors of *Enterobacteriaceae* in North Lebanon between 2008 and 2012: evolution via endemic spread of OXA-48. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 69, n° 10, p. 2699-2705. [https://doi.org/10.1093/jac/dku181]
- BHAT, A.H. (2021) Bacterial zoonoses transmitted by household pets and as reservoirs of antimicrobial resistant bacteria. *Microbial Pathogenesis* vol. 155. [https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104891]
- BLONDEAU, J.M. (2017) Antimicrobial resistance & 'Man's best friend': what they give to us we might be giving right back. *Future Microbiology* vol. 12, n° 7, p. 549-553. [https://doi.org/10.2217/fmb-2017-0043]
- BLUMBERG, P.M., STROMINGER, J.L. (1974) Interaction of penicillin with the bacterial cell : penicillin-binding proteins and penicillin-sensitive enzymes. *Bacteriological Reviews* vol. 38, n° 3, p. 291-335.
- BONNET, R. (2004) Growing group of extended-spectrum β -lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 48, n° 1, p. 1-14. [https://doi.org/10.1128/aac.48.1.1-14.2004]
- BOTELHO, J., SCHULENBURG, H. (2021) The role of integrative and conjugative elements in antibiotic resistance evolution. *Trends in Microbiology* vol. 29, n° 1, p. 8-18. [https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.05.011]

- BOUANCHAUD, D.H. (1986) Bêta-lactamines : structures et nomenclature. *Médecine et Maladies Infectieuses* vol. 16, n° 11, Part 2, p. 641-643. [[https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(86\)80002-6](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(86)80002-6)]
- BOUAZIZ, A., LOUCIF, L., AYACHI, A., *et al.* (2018) Migratory white stork (*Ciconia ciconia*): A potential vector of the OXA-48-producing *Escherichia coli* ST38 clone in Algeria. *Microbial Drug Resistance* vol. 24, n° 4, p. 461-468. [<https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0174>]
- BOUCHER, Y., LABBATE, M., KOENIG, J.E., *et al.* (2007) Integrons: mobilizable platforms that promote genetic diversity in bacteria. *Trends in Microbiology* vol. 15, n° 7, p. 301-309. [<https://doi.org/10.1016/j.tim.2007.05.004>]
- BRADFORD, P.A. (2001) Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology Reviews* vol. 14, n° 4, p. 933-951. [<https://doi.org/10.1128/cmr.14.4.933-951.2001>]
- BRADFORD, P.A., URBAN, C., JAISWAL, A., *et al.* (1995) SHV-7, a novel cefotaxime-hydrolyzing beta-lactamase, identified in *Escherichia coli* isolates from hospitalized nursing home patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 39, n° 4, p. 899-905. [<https://doi.org/10.1128/aac.39.4.899>]
- BRAUN, S.D., AHMED, M.F.E., EL-ADAWY, H., *et al.* (2016) Surveillance of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in dairy cattle farms in the Nile Delta, Egypt. *Frontiers in Microbiology* vol. 7. [<https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01020>]
- BROWN, D.C., CONZEMIUS, M.G., SHOFER, F., *et al.* (1997) Epidemiologic evaluation of postoperative wound infections in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 210, n° 9, p. 1302-1306. [<https://doi.org/10.2460/javma.1997.210.09.1302>]
- BURMAN, L.G., PARK, J.T., LINDSTRÖM, E.B., *et al.* (1973) Resistance of *Escherichia coli* to penicillins: identification of the structural gene for the chromosomal penicillinase. *Journal of Bacteriology* vol. 116, n° 1, p. 123-130. [<https://doi.org/10.1128/jb.116.1.123-130.1973>]
- BUSH, K., JACOBY, G.A. (2010) Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 54, n° 3, p. 969-976. [<https://doi.org/10.1128/aac.01009-09>]
- BUSH, K., JACOBY, G.A., MEDEIROS, A.A. (1995) A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 39, n° 6, p. 1211-1233.
- BUSH, K., MACALINTAL, C., RASMUSSEN, B.A., *et al.* (1993) Kinetic interactions of tazobactam with beta-lactamases from all major structural classes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 37, n° 4, p. 851-858. [<https://doi.org/10.1128/aac.37.4.851>]
- CANTAS, L., SUER, K. (2014) The important bacterial zoonoses in "One Health" concept. *Frontiers in Public Health* vol. 2. [<https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00144>]
- CAO, V.T.B., ARLET, G., ERICSSON, B.-M., *et al.* (2000) Emergence of imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* owing to combination of plasmid-mediated CMY-4 and permeability alteration. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 46, n° 6, p. 895-900. [<https://doi.org/10.1093/jac/46.6.895>]
- CARLOS, C., PIRES, M.M., STOPPE, N.C., *et al.* (2010) *Escherichia coli* phylogenetic group determination and its application in the identification of the major animal source of fecal contamination. *Biomedical Central Microbiology* vol. 10, p. 1-10. [<https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-161>]
- CASSINI, A., HÖGGER, L.D., PLACHOURAS, D., *et al.* (2018) Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases* vol. 19, n° 1, p. 56-66. [[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)]
- CAVALLO, J.-D., FABRE, R., JEHL, F., *et al.* (2004) Bêtalactamines. *Maladies Infectieuses* vol. 1, n° 3, p. 129-202. [<https://doi.org/10.1016/j.emcmi.2004.03.003>]
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (2001) Outbreaks of multidrug-resistant *Salmonella* Typhimurium associated with veterinary facilities--Idaho, Minnesota, and Washington, 1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report* vol. 50, n° 33, p. 701-704.
- CHABOU, S., LEULMI, H., DAVOUST, B., *et al.* (2018) Prevalence of extended-spectrum β -lactamase- and carbapenemase-encoding genes in poultry faeces from Algeria and

- Marseille, France. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* vol. 13, p. 28-32. [https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.11.002]
- CHAUDHARY, U., AGGARWAL, R. (2004) Extended spectrum beta-lactamases (ESBL): an emerging threat to clinical therapeutics. *Indian Journal of Medical Microbiology* vol. 22, n° 2, p. 75-80. [https://doi.org/10.1016/S0255-0857(21)02884-X]
- CHE, Y., XIA, Y., LIU, L., *et al.* (2019) Mobile antibiotic resistome in wastewater treatment plants revealed by Nanopore metagenomic sequencing. *Microbiome* vol. 7, p. 1-13. [https://doi.org/10.1186/s40168-019-0663-0]
- CHEN, L., CHAVDA, K.D., MELANO, R.G., *et al.* (2014a) Comparative genomic analysis of KPC-encoding *pKpQIL*-like plasmids and their distribution in New Jersey and New York hospitals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 58, n° 5, p. 2871-2877. [https://doi.org/10.1128/aac.00120-14]
- CHEN, L., MATHEMA, B., CHAVDA, K.D., *et al.* (2014b) Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding. *Trends in Microbiology* vol. 22, n° 12, p. 686-696. [https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.09.003]
- CHEN, Y., LIU, Z., ZHANG, Y., *et al.* (2019) Increasing prevalence of ESBL-producing multidrug resistance *Escherichia coli* from diseased pets in Beijing, China From 2012 to 2017. *Frontiers in Microbiology* vol. 10. [https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02852]
- CHEN, Y.-T., LAUDERDALE, LIAO, T.-L., *et al.* (2007) Sequencing and comparative genomic analysis of *pK29*, a 269-kilobase conjugative plasmid encoding CMY-8 and CTX-M-3 β -lactamases in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 51, n° 8, p. 3004-3007. [https://doi.org/10.1128/aac.00167-07]
- CHENG, G., NING, J., AHMED, S., *et al.* (2019) Selection and dissemination of antimicrobial resistance in agri-food production. *Antimicrobial Resistance & Infection Control* vol. 8, n° 1, p. 158. [https://doi.org/10.1186/s13756-019-0623-2]
- CHIANG, Y.N., PENADÉS, J.R., CHEN, J. (2019) Genetic transduction by phages and chromosomal islands: the new and noncanonical. *Public Library of Science Pathogens* vol. 15, n° 8, p. e1007878. [https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007878]
- CLERMONT, O., BONACORSI, S., BINGEN, E. (2000) Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Applied and Environmental Microbiology* vol. 66, n° 10, p. 4555-4558. [https://doi.org/10.1128/AEM.66.10.4555-4558.2000]
- COHN, L.A., GARY, A.T., FALES, W.H., *et al.* (2003) Trends in fluoroquinolone resistance of bacteria isolated from canine urinary tracts. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* vol. 15, n° 4, p. 338-343. [https://doi.org/10.1177/104063870301500406]
- COLE, M. (1980) ' β -Lactams' as β -lactamase inhibitors. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* vol. 289, n° 1036, p. 207-223. [https://doi.org/10.1098/rstb.1980.0039]
- COLLIGNON, P.J., MCEWEN, S.A. (2019) One health - its importance in helping to better control antimicrobial resistance. *Tropical Medicine and Infectious Disease* vol. 4, n° 1, p. 22. [https://doi.org/10.3390/tropicalmed4010022]
- COLLIN, S.M., GRANELL, R., WESTGARTH, C., *et al.* (2015) Pet ownership is associated with increased risk of non-atopic asthma and reduced risk of atopy in childhood: findings from a UK birth cohort. *Clinical and Experimental Allergy* vol. 45, n° 1, p. 200-210. [https://doi.org/10.1111/cea.12380]
- COLLIS, C.M., HALL, R.M. (1995) Expression of antibiotic resistance genes in the integrated cassettes of integrons. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 39, n° 1, p. 155-162. [https://doi.org/10.1128/aac.39.1.155]
- CORNAGLIA, G., GIAMARELLOU, H., ROSSOLINI, G.M. (2011) Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? *The Lancet Infectious Diseases* vol. 11, n° 5, p. 381-393. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70056-1]
- COSTA, D., POETA, P., SÁENZ, Y., *et al.* (2008) Prevalence of antimicrobial resistance and resistance genes in faecal *Escherichia coli* isolates recovered from healthy pets. *Veterinary Microbiology* vol. 127, n° 1, p. 97-105. [https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.08.004]
- COSTERTON, J.W., INGRAM, J.M., CHENG, K.J. (1974) Structure and function of the cell envelope of gram-negative bacteria. *Bacteriological Reviews* vol. 38, n° 1, p. 87-110.

- COTRONEO, N., RUBIO, A., CRITCHLEY, I.A., *et al.* (2020) *In vitro* and *in vivo* characterization of tebipenem, an oral Carbapenem. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 64, n° 8, p. e02240-19. [https://doi.org/10.1128/AAC.02240-19]
- DAMBORG, P., GAUSTAD, I.B., OLSEN, J.E., *et al.* (2011) Selection of CMY-2 producing *Escherichia coli* in the faecal flora of dogs treated with cephalexin. *Veterinary Microbiology* vol. 151, n° 3, p. 404-408. [https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.03.015]
- DAMBORG, P., OLSEN, K.E., MØLLER NIELSEN, E., *et al.* (2004) Occurrence of *Campylobacter jejuni* in pets living with human patients infected with *C. jejuni*. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 42, n° 3, p. 1363-1364. [https://doi.org/10.1128/jcm.42.3.1363-1364.2004]
- D'ANDREA MARCO, M., VENTURELLI, C., GIANI, *et al.* (2020) Persistent carriage and infection by multidrug-resistant *Escherichia coli* ST405 producing NDM-1 carbapenemase : report on the first italian cases. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 49, n° 7, p. 2755-2758. [https://doi.org/10.1128/jcm.00016-11]
- DAVIES, M., STEWART, P.R. (1978) Transferable drug resistance in man and animals: genetic relationship between R-plasmids in enteric bacteria from man and domestic pets. *Australian Veterinary Journal* vol. 54, n° 11, p. 507-512. [https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1978.tb00316.x]
- DAY, M.J. (2010) One Health: the small animal dimension. *The Veterinary Record* vol. 167, n° 22, p. 847. [https://doi.org/10.1136/vr.c6492]
- DEPARDIEU, F., PODGLAJEN, I., LECLERCQ, R., *et al.* (2007) Modes and modulations of antibiotic resistance gene expression. *Clinical Microbiology Reviews* vol. 20, n° 1, p. 79-114. [https://doi.org/10.1128/cmr.00015-06]
- DERAKHSHANDEH, A., ERAGHI, V., BOROOJENI, A.M., *et al.* (2018) Virulence factors, antibiotic resistance genes and genetic relatedness of commensal *Escherichia coli* isolates from dogs and their owners. *Microbial Pathogenesis* vol. 116, p. 241-245. [https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.01.041]
- DESTOUMIEUX-GARZÓN, D., MAVINGUI, P., BOETSCH, G., *et al.* (2018) The One Health concept: 10 years old and a long road ahead. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 5. [https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00014]
- DIAB, M., HAMZE, M., BONNET, R., *et al.* (2017) OXA-48 and CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamases in raw milk in Lebanon: epidemic spread of dominant *Klebsiella pneumoniae* clones. *Journal of Medical Microbiology*. [https://doi.org/10.1099/jmm.0.000620]
- DOLEJSKA, M., MASARIKOVA, M., DOBIASOVA, H., *et al.* (2016) High prevalence of *Salmonella* and IMP-4-producing *Enterobacteriaceae* in the silver gull on Five Islands, Australia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 71, n° 1, p. 63-70. [https://doi.org/10.1093/jac/dkv306]
- DORÉ, A., MICHALON, J., MONTEIRO, T.L. (2019) Place et incidence des animaux dans les familles. *Revue interdisciplinaire sur la famille contemporaine* n° 32. [https://doi.org/occurred]
- DU, H., CHEN, L., CHAVDA, K.D., *et al.* (2016) Genomic characterization of *Enterobacter cloacae* isolates from China that coproduce KPC-3 and NDM-1 carbapenemases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 60, n° 4, p. 2519-2523. [https://doi.org/10.1128/aac.03053-15]
- EDLUND, T., GRUNDSTRÖM, T., NORMARK, S. (1979) Isolation and characterization of DNA repetitions carrying the chromosomal β -lactamase gene of *Escherichia coli* K-12. *Molecular and General Genetics* vol. 173, p. 115-125. [https://doi.org/10.1007/BF00330301]
- ERIKSSON-GRENNBERG, K.G. (1968) Resistance of *Escherichia coli* to penicillins: an improved mapping of the *ampA* gene. *Genetics Research* vol. 12, n° 2, p. 147-156. [https://doi.org/10.1017/S0016672300011769]
- ERIKSSON-GRENNBERG, K.G., BOMAN, H.G., JANSSON, J.T., *et al.* (1965) Resistance of *Escherichia coli* to Penicillins. *Journal of Bacteriology* vol. 90, n° 1, p. 54-62.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2021) Annual report 2020. European Medicines Agency.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2019) Categorisation of antibiotics for use in animals. European Medicines Agency.
- EWERS, C., ASTRID BETHE, STAMM, I., *et al.* (2014) CTX-M-15-D-ST648 *Escherichia coli* from companion animals and horses: another pandemic clone combining multiresistance and

- extraintestinal virulence? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 69, n° 5, p. 1224-1230. [https://doi.org/10.1093/jac/dkt516]
- FACCIOLÀ, A., RISO, R., AVVENTUROSO, E., *et al.* (2017) *Campylobacter*: from microbiology to prevention. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* vol. 58, n° 2, p. E79.
- FARHAT, N., KHAN, A.U. (2020) Evolving trends of New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM) variants: A threat to antimicrobial resistance. *Infection, Genetics and Evolution* vol. 86, p. 104588. [https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104588]
- FARMER, J.J., FARMER, M.K., HOLMES, B. (2010) The *Enterobacteriaceae*: general characteristics. *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections* vol. 2, p. 1317-1359.
- FELLER, G., ZEKHNINI, Z., LAMOTTE-BRASSEUR, J., *et al.* (1997) Enzymes from cold-adapted microorganisms — The class C β -lactamase from the antarctic psychrophile *Psychrobacter immobilis* A5. *European Journal of Biochemistry* vol. 244, n° 1, p. 186-191. [https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1997.00186.x]
- FISCHER, J., HILLE, K., RUDDAT, I., *et al.* (2017) Simultaneous occurrence of MRSA and ESBL-producing *Enterobacteriaceae* on pig farms and in nasal and stool samples from farmers. *Antimicrobial Resistance* vol. 200, p. 107-113. [https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.05.021]
- FISCHER, J., RODRÍGUEZ, I., SCHMOGER, S., *et al.* (2012) *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 67, n° 7, p. 1793-1795. [https://doi.org/10.1093/jac/dks108]
- FISCHER, J., SCHMOGER, S., JAHN, S., *et al.* (2013) NDM-1 carbapenemase-producing *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Corvallis* isolated from a wild bird in Germany. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 68, n° 12, p. 2954-2956. [https://doi.org/10.1093/jac/dkt260]
- FRAZÃO, N., SOUSA, A., LÄSSIG, M., *et al.* (2019) Horizontal gene transfer overrides mutation in *Escherichia coli* colonizing the mammalian gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences* vol. 116, n° 36, p. 17906-17915. [https://doi.org/10.1073/pnas.1906958116]
- FRIEDMANN, E., KATCHER, A.H., LYNCH, J.J., *et al.* (1980) Animal companions and one-year survival of patients after discharge from a coronary care unit. *Public Health Reports* vol. 95, n° 4, p. 307.
- FRIEDMANN, E., THOMAS, S.A. (1995) Pet ownership, social support, and one-year survival after acute myocardial infarction in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *American Journal of Cardiology* vol. 76, n° 17, p. 1213-1217. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80343-9]
- FRIEDMANN, E., THOMAS, S.A., STEIN, P.K., *et al.* (2003) Relation between pet ownership and heart rate variability in patients with healed myocardial infarcts. *American Journal of Cardiology* vol. 91, n° 6, p. 718-721. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)03412-4]
- FRIEDMANN, R., RAVEH, D., ZARTZER, E., *et al.* (2015) Prospective evaluation of colonization with extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae* among patients at hospital admission and of subsequent colonization with ESBL-producing *Enterobacteriaceae* among patients during hospitalization. *Infection Control & Hospital Epidemiology* vol. 30, n° 6, p. 534-542. [https://doi.org/10.1086/597505]
- GARCÍA-FERNÁNDEZ, A., VILLA, L., CARTA, C., *et al.* (2012) *Klebsiella pneumoniae* ST258 producing KPC-3 identified in Italy carries novel plasmids and OmpK36/OmpK35 porin variants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 56, n° 4, p. 2143-2145. [https://doi.org/10.1128/aac.05308-11]
- GARRITY, G.M. (2005) Systematic bacteriology, *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Springer.
- GEDON, N.K.Y., MUELLER, R.S. (2018) Atopic dermatitis in cats and dogs: a difficult disease for animals and owners. *Clinical and Translational Allergy* vol. 8, n° 1, p. 41. [https://doi.org/10.1186/s13601-018-0228-5]
- GERBER, M., WALCH, C., LÖFFLER, B., *et al.* (2008) Effect of sub-MIC concentrations of metronidazole, vancomycin, clindamycin and linezolid on toxin gene transcription and production in *Clostridium difficile*. *Journal of Medical Microbiology* vol. 57, n° 6, p. 776-783. [https://doi.org/10.1099/jmm.0.47739-0]

- GIRLICH, D., NAAS, T., BELLAIS, S., *et al.* (2000) Biochemical-genetic characterization and regulation of expression of an ACC-1-like chromosome-borne cephalosporinase from *Hafnia alvei*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 44, n° 6, p. 1470-1478. [https://doi.org/10.1128/aac.44.6.1470-1478.2000]
- GOH, E.-B., YIM, G., TSUI, W., *et al.* (2002) Transcriptional modulation of bacterial gene expression by subinhibitory concentrations of antibiotics. *Proceedings of the National Academy of Sciences* vol. 99, n° 26, p. 17025-17030. [https://doi.org/10.1073/pnas.252607699]
- GOODACRE, R., HARVEY, R., HOWELL, S.A., *et al.* (1997) An epidemiological study of *Staphylococcus intermedius* strains isolated from dogs, their owners and veterinary surgeons. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis* vol. 44, n° 1, p. 49-64. [https://doi.org/10.1016/S0165-2370(97)00076-4]
- GUARDABASSI, L. (2004) Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria: Review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 54, n° 2, p. 321-332. [https://doi.org/10.1093/jac/dkh332]
- GUERRA, B., FISCHER, J., HELMUTH, R. (2014) An emerging public health problem: acquired carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing animals, their environment, companion animals and wild birds. *Antimicrobial Resistance of Bacteria from Animals and the Environment* vol. 171, n° 3, p. 290-297. [https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.02.001]
- GWENZI, W., CHAUKURA, N., MUISA-ZIKALI, N., *et al.* (2021) Insects, rodents, and pets as reservoirs, vectors, and sentinels of antimicrobial resistance. *Antibiotics* vol. 10, n° 1. [https://doi.org/10.3390/antibiotics10010068]
- HAENNI, M., BOULOUIS, H.J., LAGRÉE, A.C., *et al.* (2022) *Enterobacteriales* high-risk clones and plasmids spreading *blaESBL/AmpC* and *blaOXA-48* genes within and between hospitalized dogs and their environment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 77, n° 10, p. 2754-2762. [https://doi.org/10.1093/jac/dkac268]
- HAMMERUM, A.M., LARSEN, J., ANDERSEN, V.D., *et al.* (2014) Characterization of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* obtained from Danish pigs, pig farmers and their families from farms with high or no consumption of third- or fourth-generation cephalosporins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 69, n° 10, p. 2650-2657. [https://doi.org/10.1093/jac/dku180]
- HAMZA, E., DORGHAM, S.M., HAMZA, D.A. (2016) Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in broiler poultry farming in Egypt. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* vol. 7, p. 8-10. [https://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.06.004]
- HANSON, N.D., SANDERS, C.C. (1999) Regulation of inducible AmpC beta-lactamase expression among *Enterobacteriaceae*. *Current Pharmaceutical Design* p. 881-894.
- HANSON, N.D., THOMSON, K.S., MOLAND, E.S., *et al.* (1999) Molecular characterization of a multiply resistant *Klebsiella pneumoniae* encoding ESBLs and a plasmid-mediated AmpC. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 44, n° 3, p. 377-380. [https://doi.org/10.1093/jac/44.3.377]
- HANSSON, K., SUNDSTRÖM, L., PELLETIER, A., *et al.* (2002) IntI2 integron integrase in Tn 7. *Journal of Bacteriology* vol. 184, n° 6, p. 1712-1721.
- HARADA, K., OKADA, E., SHIMIZU, T., *et al.* (2012) Antimicrobial resistance, virulence profiles, and phylogenetic groups of fecal *Escherichia coli* isolates: A comparative analysis between dogs and their owners in Japan. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* vol. 35, n° 2, p. 139-144. [https://doi.org/10.1016/j.cimid.2011.12.005]
- HARVEY, R., MARPLES, R., NOBLE, W. (1994) Nasal carriage of *Staphylococcus intermedius* in humans in contact with dogs. *Microbial Ecology in Health and Disease* vol. 7, n° 4, p. 225-227. [https://doi.org/10.3109/08910609409141358]
- HASAN, C.M., DUTTA, D., NGUYEN, A.N. (2021) Revisiting antibiotic resistance: mechanistic foundations to evolutionary outlook. *Antibiotics* vol. 11, n° 1, p. 40. [https://doi.org/10.3390/antibiotics11010040]
- HASEGAWA, H., MAEDA, S. (2018) Horizontal plasmid transfer by transformation in *Escherichia coli*: environmental factors and possible mechanisms. *Frontiers in Microbiology* vol. 9, p. 409418. [https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02365]

- HATAKEYAMA, K., OKUNO, R., ENDO, M., *et al.* (2007) Attempt of detection of drug resistant bacteria from canine stools. *Tokyo Metropolitan Institute of Public Health* vol. 58, p. 73-76.
- HIDER-MLYNARZ, K., BETANSEDI, C.-O., DHANANI, A., *et al.* (2023) La consommation des antibiotiques en France de 2000 à 2020. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.
- HO, P.L., LO, W.U., YEUNG, M.K., *et al.* (2011) Complete sequencing of pNDM-HK encoding NDM-1 carbapenemase from a multidrug-resistant *Escherichia coli* strain isolated in Hong Kong. *Public Library of Science One* vol. 6, n° 3, p. e17989. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017989]
- HOBSON, C.A., PIERRAT, G., TENAILLON, O., *et al.* (2022) *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase variants resistant to Ceftazidime-Avibactam: an evolutionary overview. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 66, n° 9, p. e00447-22. [https://doi.org/10.1128/aac.00447-22]
- HOFFMAN, S.B. (2001) Mechanisms of antibiotic resistance. *Compendium* vol. 23, n° 5, p. 464-473.
- HOGAN, D. (2002) Why are bacteria refractory to antimicrobials? *Current Opinion in Microbiology* vol. 5, n° 5, p. 472-477. [https://doi.org/10.1016/S1369-5274(02)00357-0]
- HONG, D.J., BAE, I.K., JANG, I.-H., *et al.* (2015) Epidemiology and characteristics of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection & Chemotherapy* vol. 47, n° 2, p. 81-97. [https://doi.org/10.3947/ic.2015.47.2.81]
- JACOBS, C., FRÈRE, J.-M., NORMARK, S. (1997) Cytosolic intermediates for cell wall biosynthesis and degradation control inducible β -lactam resistance in gram-negative bacteria. *Cell* vol. 88, n° 6, p. 823-832. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81928-5]
- JACOBS, C., HUANG, L.J., BARTOWSKY, E., *et al.* (1994) Bacterial cell wall recycling provides cytosolic muropeptides as effectors for beta-lactamase induction. *European Molecular Biology Organization journal* vol. 13, n° 19, p. 4684-4694. [https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1994.tb06792.x]
- JACOBY, G.A. (2009) AmpC β -Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews* vol. 22, n° 1, p. 161-182. [https://doi.org/10.1128/cmr.00036-08]
- JAURIN, B., GRUNDSTRÖM, T. (1981) AmpC cephalosporinase of *Escherichia coli* K-12 has a different evolutionary origin from that of beta-lactamases of the penicillinase type. *Proceedings of the National Academy of Sciences* vol. 78, n° 8, p. 4897-4901. [https://doi.org/https://doi.org/10.1073/pnas.78.8.4897]
- JAURIN, B., GRUNDSTRÖM, T., EDLUND, T., *et al.* (1981) The *E. coli* β -lactamase attenuator mediates growth rate-dependent regulation. *Nature* vol. 290, n° 5803, p. 221-225. [https://doi.org/10.1038/290221a0]
- JEON, J.H., LEE, J.H., LEE, J.J., *et al.* (2015) Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 16, n° 5, p. 9654-9692. [https://doi.org/10.3390/ijms16059654]
- Jl, X., SHEN, Q., LIU, F., *et al.* (2012) Antibiotic resistance gene abundances associated with antibiotics and heavy metals in animal manures and agricultural soils adjacent to feedlots in Shanghai; China. *Journal of Hazardous Materials* vol. 235, p. 178-185. [https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.07.040]
- JOHNSON, J.R., GOULLET, P.H., PICARD, B., *et al.* (1991) Association of carboxylesterase B electrophoretic pattern with presence and expression of urovirulence factor determinants and antimicrobial resistance among strains of *Escherichia coli* that cause urosepsis. *Infection and Immunity* vol. 59, n° 7, p. 2311-2315. [https://doi.org/10.1128/iai.59.7.2311-2315.1991]
- JOHNSON, J.R., STELL, A.L., DELAVARI, P. (2001) Canine feces as a reservoir of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Infection and Immunity* vol. 69, n° 3, p. 1306-1314. [https://doi.org/10.1128/IAI.69.3.1306-1314.2001]
- JONES, E.H., HINCKLEY, A.F., HOOK, S.A., *et al.* (2018) Pet ownership increases human risk of encountering ticks. *Zoonoses and Public Health* vol. 65, n° 1, p. 74-79. [https://doi.org/10.1111/zph.12369]
- JONES, R.M., BROSSEAU, L.M. (2015) Aerosol transmission of infectious disease. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* vol. 57, n° 5. [https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000448]

- JUTKINA, J., MARATHE, N.P., FLACH, C.-F., *et al.* (2018) Antibiotics and common antibacterial biocides stimulate horizontal transfer of resistance at low concentrations. *Science of the Total Environment* vol. 616, p. 172-178.
- KAAKOUSH, N.O., CASTAÑO-RODRÍGUEZ, N., MITCHELL, H.M., *et al.* (2015) Global epidemiology of *Campylobacter* infection. *Clinical Microbiology Reviews* vol. 28, n° 3, p. 687-720. [https://doi.org/10.1128/cmr.00006-15]
- KANEKO, OKAMOTO, NAKANO, *et al.* (2005) Gene mutations responsible for overexpression of AmpC β -lactamase in some clinical isolates of *Enterobacter cloacae*. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 43, n° 6, p. 2955-2958. [https://doi.org/10.1128/jcm.43.6.2955-2958.2005]
- KAPER, J.B., NATARO, J.P., MOBLEY, H.L. (2004) Pathogenic *Escherichia coli*. *Nature Reviews Microbiology* vol. 2, n° 2, p. 123-140. [https://doi.org/10.1038/nrmicro818]
- KARIM, A., POIREL, L., NAGARAJAN, S., *et al.* (2001) Plasmid-mediated extended-spectrum β -lactamase (CTX-M-3 like) from India and gene association with insertion sequence ISEcp1. *Federation of European Microbiological Societies Microbiology Letters* vol. 201, n° 2, p. 237-241. [https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2001.tb10762.x]
- KARKMAN, A., DO, T.T., WALSH, F., *et al.* (2017) Antibiotic-resistance genes in waste water. *Trends in Microbiology* vol. 26, n° 3, p. 220-228. [https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.09.005]
- KASAP, M., TOROL, S., KOLAYLI, F., *et al.* (2013) OXA-162, a novel variant of OXA-48 displays extended hydrolytic activity towards imipenem, meropenem and doripenem. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* vol. 28, n° 5, p. 990-996. [https://doi.org/10.3109/14756366.2012.702343]
- KAWAMURA, K., SUGAWARA, T., MATSUO, N., *et al.* (2017) Spread of CTX-type extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolates of epidemic clone B2-O25-ST131 among dogs and cats in Japan. *Microbial Drug Resistance* vol. 23, n° 8, p. 1059-1066. [https://doi.org/10.1089/mdr.2016.0246]
- KAZMIERCZAK, A., CORDIN, X., DUEZ, J., *et al.* (1990) Differences between clavulanic acid and sulbactam in induction and inhibition of cephalosporinases in enterobacteria. *The Journal of International Medical Research* vol. 18 Suppl 4, p. 67D-77D.
- KELESIDIS, T., TSIODRAS, S. (2010) *Staphylococcus intermedius* is not only a zoonotic pathogen, but may also cause skin abscesses in humans after exposure to saliva. *International Journal of Infectious Diseases* vol. 14, n° 10, p. 838-841. [https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.02.2249]
- KHAN, A.U., MARYAM, L., ZARRILLI, R. (2017) Structure, genetics and worldwide spread of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM): a threat to public health. *Biomedical Central Microbiology* vol. 17, n° 1. [https://doi.org/10.1186/s12866-017-1012-8]
- KIM, D.-W., CHA, C.-J. (2021) Antibiotic resistome from the One-Health perspective: understanding and controlling antimicrobial resistance transmission. *Experimental & Molecular Medicine* vol. 53, n° 3, p. 301-309. [https://doi.org/10.1038/s12276-021-00569-z]
- KLOUS, G., HUSS, A., HEEDERIK, D.J.J., *et al.* (2016) Human–livestock contacts and their relationship to transmission of zoonotic pathogens, a systematic review of literature. *One Health* vol. 2, p. 65-76. [https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2016.03.001]
- KLUYTMANS, J. (2013) Ban resistant strains from food chain. *Nature* vol. 501, n° 7467, p. 316-316. [https://doi.org/10.1038/501316b]
- KNAPP, C.W., CALLAN, A.C., AITKEN, B., *et al.* (2017) Relationship between antibiotic resistance genes and metals in residential soil samples from Western Australia. *Environmental Science and Pollution Research* vol. 24, p. 2484-2494. [https://doi.org/10.1007/s11356-016-7997-y]
- KNOTT-HUNZIKER, V., PETURSSON, S., JAYATILAKE, G.S., *et al.* (1982) Active sites of β -lactamases. The chromosomal β -lactamases of *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*. *Biochemical Journal* vol. 201, n° 3, p. 621-627. [https://doi.org/10.1042/bj2010621]
- KÖCK, R., DANIELS-HAARDT, I., BECKER, K., *et al.* (2018) Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in wildlife, food-producing, and companion animals : a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection* vol. 24, n° 12, p. 1241-1250. [https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.04.004]
- KOHANSKI, M.A., DEPRISTO, M.A., COLLINS, J.J. (2010) Sublethal antibiotic treatment leads to multidrug resistance via radical-induced mutagenesis. *Molecular Cell* vol. 37, n° 3, p. 311-320. [https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.01.003]

- KOONIN, E.V., MAKAROVA, K.S. (2017) Mobile genetic elements and evolution of CRISPR-Cas systems: all the way there and back. *Genome Biology and Evolution* vol. 9, n° 10, p. 2812-2825. [https://doi.org/10.1093/gbe/evx192]
- KUGA, A., OKAMOTO, R., INOUE, M. (2000) AmpR gene mutations that greatly increase class C β -lactamase activity in *Enterobacter cloacae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 44, n° 3, p. 561-567. [https://doi.org/10.1128/aac.44.3.561-567.2000]
- KÜHN, I., IVERSEN, A., BURMAN, L.G., *et al.* (2000) Epidemiology and ecology of enterococci, with special reference to antibiotic resistant strains, in animals, humans and the environment: example of an ongoing project within the European research programme. *International Journal of Antimicrobial Agents* vol. 14, n° 4, p. 337-342. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00146-1]
- KUMARASAMY, K.K., TOLEMAN, M.A., WALSH, T.R., *et al.* (2010) Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infectious Diseases* vol. 10, n° 9, p. 597-602. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70143-2]
- KURRLE, S.E., DAY, R., CAMERON, I.D. (2004) The perils of pet ownership: a new fall-injury risk factor. *Medical Journal of Australia* vol. 181, n° 11-12, p. 682-683. [https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2004.tb06523.x]
- LABBATE, M., CASE, R.J., STOKES, H.W. (2009) The integron/gene cassette system: an active player in bacterial adaptation. In Gogarten, M.B., Gogarten, J.P., Olendzenski, L.C. (Éd.), *Horizontal Gene Transfer: Genomes in Flux*. Totowa, NJ, Humana Press, p. 103-125. [https://doi.org/10.1007/978-1-60327-853-9_6]
- LAI, X.L., WU, P.X., RUAN, B. (2019) Evolution of antibiotic resistance genes in *E. coli* by tetracycline. *Acta Scientiae Circumstantiae* vol. 39, n° 8, p. 2475-2482.
- LAURETTI, L., RICCIO, M.L., MAZZARIOL, A., *et al.* (1999) Cloning and characterization of *bla*VIM, a new integron-borne metallo- β -lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 43, n° 7, p. 1584-1590. [https://doi.org/10.1128/aac.43.7.1584]
- LAXMINARAYAN, R., DUSE, A., WATTAL, C., *et al.* (2013) Antibiotic resistance - the need for global solutions. *The Lancet Infectious Diseases* vol. 13, n° 12, p. 1057-1098. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9]
- LEAVITT, A., CHMELNITSKY, I., CARMELI, Y., *et al.* (2010) Complete Nucleotide Sequence of KPC-3-Encoding Plasmid pKpQIL in the Epidemic *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 258. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 54, n° 10, p. 4493-4496. [https://doi.org/10.1128/aac.00175-10]
- LEE, C.-R., LEE, J.H., PARK, K.S., *et al.* (2016) Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods. *Frontiers in Microbiology* vol. 7. [https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00895]
- LEES, P., PELLIGAND, L., GIRAUD, E., *et al.* (2021) A history of antimicrobial drugs in animals: Evolution and revolution. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 44, n° 2, p. 137-171. [https://doi.org/10.1111/jvp.12895]
- LERMINIAUX, N.A., CAMERON, A.D. (2018) Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Canadian Journal of Microbiology* vol. 65, n° 1, p. 34-44. [https://doi.org/10.1139/cjm-2018-0275]
- LEUNGTONGKAM, U., THUMMEEPAK, R., TASANAPAK, K., *et al.* (2018) Acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in association with conjugative plasmid or class 1 integrons of *Acinetobacter baumannii*. *Public Library of Science One* vol. 13, n° 12, p. e0208468. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208468]
- LI, B., QIU, Y., SONG, Y., *et al.* (2019) Dissecting horizontal and vertical gene transfer of antibiotic resistance plasmid in bacterial community using microfluidics. *Environment International* vol. 131, p. 105007. [https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105007]
- LI, G., CHEN, X., YIN, H., *et al.* (2020) Natural sphalerite nanoparticles can accelerate horizontal transfer of plasmid-mediated antibiotic-resistance genes. *Environment International* vol. 136. [https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105497]

- LI, G., QUAN, F., QU, T., *et al.* (2015) Sublethal vancomycin-induced ROS mediating antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Bioscience Reports* vol. 35, n° 6. [https://doi.org/10.1042/BSR20140167]
- LIMA, L.M., SILVA, B.N.M. da, BARBOSA, G., *et al.* (2020) β -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry* vol. 208. [https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112829]
- LIMBERT, M., ISERT, D., KLESEL, N., *et al.* (1991) Antibacterial activities in vitro and in vivo and pharmacokinetics of cefquinome (HR 111V), a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 35, n° 1, p. 14-19. [https://doi.org/10.1128/AAC.35.1.14]
- LIN, H., JIANG, L., LI, B., *et al.* (2019) Screening and evaluation of heavy metals facilitating antibiotic resistance gene transfer in a sludge bacterial community. *Science of the Total Environment* vol. 695. [https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.133862]
- LIN, Z., YUAN, T., ZHOU, L., *et al.* (2021) Impact factors of the accumulation, migration and spread of antibiotic resistance in the environment. *Environmental Geochemistry and Health* vol. 43, n° 5, p. 1741-1758. [https://doi.org/10.1007/s10653-020-00759-0]
- LINARES, J.F., GUSTAFSSON, I., BAQUERO, F., *et al.* (2006) Antibiotics as intermicrobial signaling agents instead of weapons. *Proceedings of the National Academy of Sciences* vol. 103, n° 51, p. 19484-19489. [https://doi.org/10.1073/pnas.0608949103]
- LINDBERG, F., LINDQUIST, S., NORMARK, S. (1988) Genetic basis of induction and overproduction of chromosomal class I β -lactamase in nonfastidious gram-negative bacilli. *Reviews of Infectious Diseases* vol. 10, n° 4, p. 782-785. [https://doi.org/10.1093/clinids/10.4.782]
- LINDBERG, F., LINDQUIST, S., NORMARK, S. (1987) Inactivation of the ampD gene causes semiconstitutive overproduction of the inducible *Citrobacter freundii* beta-lactamase. *Journal of Bacteriology* vol. 169, n° 5, p. 1923-1928. [https://doi.org/10.1128/jb.169.5.1923-1928.1987]
- LINDSTRÖM, E.B., BOMAN, H.G., STEELE, B.B. (1970) Resistance of *Escherichia coli* to penicillins: purification and characterization of the chromosomally mediated penicillinase present in ampA-containing strains. *Journal of Bacteriology* vol. 101, n° 1, p. 218-231. [https://doi.org/10.1128/jb.101.1.218-231.1970]
- LIU, X., LIU, H., LI, Y., *et al.* (2016a) High prevalence of β -lactamase and plasmid-mediated quinolone resistance genes in extended-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* from dogs in Shaanxi, China. *Frontiers in Microbiology* vol. 7. [https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01843]
- LIU, X., THUNGRAT, K., BOOTHE, D.M. (2016b) Occurrence of OXA-48 carbapenemase and other β -lactamase genes in ESBL-producing multidrug resistant *Escherichia coli* from dogs and cats in the United States, 2009–2013. *Frontiers in Microbiology* vol. 7, p. 1057. [https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01057]
- LIVERMORE, D.M., MUSHTAQ, S., WARNER, M., *et al.* (2011) Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 66, n° 1, p. 48-53. [https://doi.org/10.1093/jac/dkq408]
- LOGAN, L.K., WEINSTEIN, R.A. (2017) The epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: the impact and evolution of a global menace. *The Journal of Infectious Diseases* vol. 215, n° suppl. 1, p. 28-36. [https://doi.org/10.1093/infdis/jiw282]
- LYNCH, S.A., HELBIG, K.J. (2021) The Complex diseases of *Staphylococcus pseudintermedius* in canines: Where to next? *Veterinary Sciences* vol. 8, n° 1, p. 11. [https://doi.org/10.3390/vetsci8010011]
- MADEC, J.-Y. (2023) Evolution de l'antibiothérapie vétérinaire au cours des 50 dernières années. *Le Point Vétérinaire* n° 447.
- MAEYAMA, Y., TANIGUCHI, Y., HAYASHI, W., *et al.* (2018) Prevalence of ESBL/AmpC genes and specific clones among the third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* from canine and feline clinical specimens in Japan. *Veterinary Microbiology* vol. 216, p. 183-189. [https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.02.020]

- MAGIORAKOS, A.-P., SUETENS, C., MONNET, D.L., *et al.* (2013) The rise of carbapenem resistance in Europe: just the tip of the iceberg? *Antimicrobial Resistance & Infection Control* vol. 2, n° 1, p. 6. [https://doi.org/10.1186/2047-2994-2-6]
- MALTEZOU, H.C. (2008) Metallo- β -lactamases in Gram-negative bacteria : introducing the era of pan-resistance? *International Journal of Antimicrobial Agents* vol. 33, n° 5, p. 405. e1-405. e7. [https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.09.003]
- MARCHAIM, D., NAVON-VENEZIA, S., SCHWABER, M.J., *et al.* (2008) Isolation of imipenem-resistant *Enterobacter* species: emergence of KPC-2 carbapenemase, molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 52, n° 4, p. 1413-1418. [https://doi.org/10.1128/aac.01103-07]
- MARQUES, C., MENEZES, J., BELAS, A., *et al.* (2019) *Klebsiella pneumoniae* causing urinary tract infections in companion animals and humans: population structure, antimicrobial resistance and virulence genes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 74, n° 3, p. 594-602. [https://doi.org/10.1093/jac/dky499]
- MARTAK, D., HENRIOT, C.P., HOCQUET, D. (2024) Environment, animals, and food as reservoirs of antibiotic-resistant bacteria for humans: One health or more? *Infectious Diseases Now* vol. 54, n° 4, p. 8. [https://doi.org/10.1016/j.idnow.2024.104895]
- MARTINEZ, J.L., FAJARDO, A., GARMENDIA, L., *et al.* (2009) A global view of antibiotic resistance. *Federation of European Microbiological Societies Microbiology Letters* vol. 33, n° 1, p. 44-65. [https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00142.x]
- MATTHEW, M. (1979) Plasmid-mediated β -lactamases of gram-negative bacteria : properties and distribution. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 5, n° 4, p. 349-358. [https://doi.org/10.1093/jac/5.4.349]
- MAUGERI, A., MEDINA-INOJOSA, J.R., KUNZOVA, S., *et al.* (2019) Dog ownership and cardiovascular health: results from the KardioVize 2030 Project. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes* vol. 3, n° 3, p. 268-275. [https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.07.007]
- MAZEL, D. (2006) Integrons: agents of bacterial evolution. *Nature Reviews Microbiology* vol. 4, n° 8, p. 608-620. [https://doi.org/10.1038/nrmicro1462]
- MAZEL, D., DAVIES, J. (1999) Antibiotic resistance in microbes. *Cellular and Molecular Life Sciences* vol. 56, n° 9, p. 742-754. [https://doi.org/10.1007/s000180050021]
- MAZEL, D., DYCHINCO, B., WEBB, V.A., *et al.* (1998) A distinctive class of integron in the *Vibrio cholerae* genome. *Science* vol. 280, n° 5363, p. 605-608. [https://doi.org/10.1126/science.280.5363.605]
- MCINNIS, R.S., MCCALLUM, G.E., LAMBERTE, L.E., *et al.* (2020) Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in the human gut microbiome. *Current Opinion in Microbiology* vol. 53, p. 35-43. [https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.02.002]
- MCMEEKIN, C.H., HILL, K.E., GIBSON, I.R., *et al.* (2017) Antimicrobial resistance patterns of bacteria isolated from canine urinary samples submitted to a New Zealand veterinary diagnostic laboratory between 2005–2012. *New Zealand Veterinary Journal* vol. 65, n° 2, p. 99-104. [https://doi.org/10.1080/00480169.2016.1259594]
- MEDEIROS, A.A. (1997) Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. *Clinical Infectious Diseases* vol. 24, n° Supplement 1, p. 19-45. [https://doi.org/10.1093/clinids/24.Supplement_1.S19]
- MELO, L.C., BOISSON, M.N.G., SARAS, E., *et al.* (2017) OXA-48-producing ST372 *Escherichia coli* in a French dog. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 72, p. 1256-1258. [https://doi.org/10.1093/jac/dkw531 Select format]
- MIRIAGOU, V., TZOUVELEKIS, L.S., VILLA, L., *et al.* (2004) CMY-13, a novel inducible cephalosporinase encoded by an *Escherichia coli* plasmid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 48, n° 8, p. 3172-3174. [https://doi.org/10.1128/aac.48.8.3172-3174.2004]
- MIRZAEI, M., POURMAND, M.R., CHITSAZ, M., *et al.* (1970) Antibiotic resistance to third generation cephalosporins due to CTX-M-Type extended-spectrum β -lactamases in clinical isolates of *Escherichia coli*. *Iranian Journal of Public Health* vol. 38, n° 1, p. 10-17.

- MODI, S.R., LEE, H.H., SPINA, C.S., *et al.* (2013) Antibiotic treatment expands the resistance reservoir and ecological network of the phage metagenome. *Nature* vol. 499, n° 7457, p. 219-222. [<https://doi.org/10.1038/nature12212>]
- MOLLENKOPF DIXIE F., STULL JASON W., MATHYS DIMITRIA A., *et al.* (2017) Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* recovered from the environment of a swine farrow-to-finish operation in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 61, n° 2, p. 10.1128/aac.01298-16. [<https://doi.org/10.1128/aac.01298-16>]
- MONNAIE, D., FRERE, J.-M. (1993) Interaction of clavulanate with class C β -lactamases. *Federation of European Biochemical Societies Letters* vol. 334, n° 3, p. 269-271. [[https://doi.org/10.1016/0014-5793\(93\)80692-N](https://doi.org/10.1016/0014-5793(93)80692-N)]
- MOYAERT, H., DE JONG, A., SIMJEE, S., *et al.* (2019) Survey of antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from dogs and cats with respiratory tract infections in Europe: ComPath results. *Journal of Applied Microbiology* vol. 127, n° 1, p. 29-46. [<https://doi.org/10.1111/jam.14274>]
- MUGHINI-GRAS, L., DORADO-GARCÍA, A., VAN DUIJKEREN, E., *et al.* (2019) Attributable sources of community-acquired carriage of *Escherichia coli* containing β -lactam antibiotic resistance genes: a population-based modelling study. *The Lancet Planetary Health* vol. 3, n° 8, p. e357-e369. [[https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(19\)30130-5](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(19)30130-5)]
- MULOI, D., WARD, M.J., PEDERSEN, A.B., *et al.* (2018) Are food animals responsible for transfer of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* or their resistance determinants to human populations? A systematic review. *Foodborne Pathogens and Disease* vol. 15, n° 8, p. 467-474. [<https://doi.org/10.1089/fpd.2017.2411>]
- MURPHY, C.P., REID-SMITH, R.J., BOERLIN, P., *et al.* (2010) *Escherichia coli* and selected veterinary and zoonotic pathogens isolated from environmental sites in companion animal veterinary hospitals in southern Ontario. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 51, n° 9, p. 963-972.
- NAAS THIERRY, CUZON GAELLE, VILLEGAS MARIA-VIRGINIA, *et al.* (2008) Genetic structures at the origin of acquisition of the β -lactamase *blaKPC* gene. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 52, n° 4, p. 1257-1263. [<https://doi.org/10.1128/aac.01451-07>]
- NATHISUWAN, S., BURGESS, D.S., LEWIS, J.S. (2001) Extended-spectrum β -lactamases: epidemiology, detection, and treatment. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* vol. 21, n° 8, p. 920-928. [<https://doi.org/10.1592/phco.21.11.920.34529>]
- NAVON-VENEZIA, S., CHMELNITSKY, I., LEAVITT, A., *et al.* (2006) Plasmid-mediated imipenem-hydrolyzing enzyme KPC-2 among multiple carbapenem-resistant *Escherichia coli* clones in Israel. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 50, n° 9, p. 3098-3101. [<https://doi.org/10.1128/aac.00438-06>]
- NAZIRI, Z., FIROUZI, R., DERAKHSHANDEH, A., *et al.* (2015) Comparative analysis of phylogenetic group and antimicrobial resistance pattern of fecal *Escherichia coli* isolates between healthy dogs and their owners. *Comparative Clinical Pathology* vol. 24, p. 1211-1220. [<https://doi.org/10.1007/s00580-015-2062-7>]
- NAZIRI, Z., POORMALEKNIA, M., GHAEDI OLIYAEI, A. (2022) Risk of sharing resistant bacteria and/or resistance elements between dogs and their owners. *Biomedical Central Veterinary Research* vol. 18, n° 1. [<https://doi.org/10.1186/s12917-022-03298-1>]
- NEIMANN, J., ENGBERG, J., MØLBAK, K., *et al.* (2003) A case-control study of risk factors for sporadic *Campylobacter* infections in Denmark. *Epidemiology & Infection* vol. 130, n° 3, p. 353-366. [<https://doi.org/10.1017/S0950268803008355>]
- NEU, H.C. (1985) Relation of structural properties of beta-lactam antibiotics to antibacterial activity. *The American Journal of Medicine* vol. 79, n° 2, p. 2-13. [[https://doi.org/10.1016/0002-9343\(85\)90254-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(85)90254-2)]
- NEUMAN, M. (1990) Vade-mecum des antibiotiques et agents chimiothérapeutiques anti-infectieux. Paris, Maloine.
- NEUWIRTH, C., SIÉBOR, E., DUEZ, J.-M., *et al.* (1995) Imipenem resistance in clinical isolates of *Proteus mirabilis* associated with alterations in penicillin-binding proteins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 36, n° 2, p. 335-342. [<https://doi.org/10.1093/jac/36.2.335>]

- NIELD, B.S., HOLMES, A.J., GILLINGS, M.R., *et al.* (2001) Recovery of new integron classes from environmental DNA. *Federation of European Microbiological Societies Microbiology Letters* vol. 195, n° 1, p. 59-65. [<https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2001.tb10498.x>]
- NIKAIDO, H. (2001) Preventing drug access to targets: cell surface permeability barriers and active efflux in bacteria. *Seminars in Cell & Developmental Biology* vol. 12, n° 3, p. 215-223. [<https://doi.org/10.1006/scdb.2000.0247>]
- NIKAIDO, H. (2000) Crossing the envelope: how cephalosporins reach their targets. *Clinical Microbiology and Infection* vol. 6, p. 22-26. [<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2000.tb02036.x>]
- NISHIO, H., KOMATSU, M., SHIBATA, N., *et al.* (2004) Metallo- β -lactamase-producing gram-negative bacilli: laboratory-based surveillance in cooperation with 13 clinical laboratories in the Kinki region of Japan. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 42, n° 11, p. 5256-5263. [<https://doi.org/10.1128/jcm.42.11.5256-5263.2004>]
- NORDMANN, P., DORTET, L., POIREL, L. (2012) Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm! *Trends in Molecular Medicine* vol. 18, n° 5, p. 263-272. [<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.03.003>]
- NORDMANN, P., NAAS, T., POIREL, L. (2011a) Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerging Infectious Diseases* vol. 17, n° 10, p. 1791-1798. [<https://doi.org/10.3201/eid1710.110655>]
- NORDMANN, P., POIREL, L., WALSH, T.R., *et al.* (2011b) The emerging NDM carbapenemases. *Trends in Microbiology* vol. 19, n° 12, p. 588-595. [<https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.09.005>]
- NORDSTRÖM, K., BURMAN, L.G., ERIKSSON-GRENNBERG, K.G. (1970) Resistance of *Escherichia coli* to Penicillins VIII. Physiology of a Class II Ampicillin-Resistant Mutant. *Journal of Bacteriology* vol. 101, n° 3, p. 659-668. [<https://doi.org/10.1128/jb.101.3.659-668.1970>]
- NORMARK, B.H., NORMARK, S. (2002) Evolution and spread of antibiotic resistance. *Journal of Internal Medicine* vol. 252, n° 2, p. 91-106. [<https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.01026.x>]
- ODETOYIN, B.W., LABAR, A.S., LAMIKANRA, A., *et al.* (2017) Classes 1 and 2 integrons in faecal *Escherichia coli* strains isolated from mother-child pairs in Nigeria. *Public Library of Science One* vol. 12, n° 8. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183383>]
- OGEER-GYLES, J., MATHEWS, K.A., SEARS, W., *et al.* (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* vol. 229, n° 5, p. 694-699. [<https://doi.org/10.2460/javma.229.5.694>]
- OHORE, O.E., ADDO, F.G., ZHANG, S., *et al.* (2019) Distribution and relationship between antimicrobial resistance genes and heavy metals in surface sediments of Taihu Lake, China. *Journal of Environmental Sciences* vol. 77, p. 323-335. [<https://doi.org/10.1016/j.jes.2018.09.004>]
- OLIVEIRA, J., REYGAERT, W.C. (2019) Gram negative bacteria. *StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)*.
- One health initiative task force. One health: a new professional imperative. (2008) . American Veterinary Medical Association.
- OSANO, E., ARAKAWA, Y., WACHAROTAYANKUN, R., *et al.* (1994) Molecular characterization of an enterobacterial metallo beta-lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 38, n° 1, p. 71-78. [<https://doi.org/10.1128/aac.38.1.71>]
- OUELLETTE, M., ROSSI, J.J., BAZIN, R., *et al.* (1987) Oligonucleotide probes for the detection of TEM-1 and TEM-2 β -lactamase genes and their transposons. *Canadian Journal of Microbiology* vol. 33, n° 3, p. 205-211. [<https://doi.org/10.1139/m87-035>]
- OVERBALLE-PETERSEN, S., HARMS, K., ORLANDO, L.A.A., *et al.* (2013) Bacterial natural transformation by highly fragmented and damaged DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences* vol. 110, n° 49, p. 19860-19865. [<https://doi.org/10.1073/pnas.1315278110>]

- OVERGAAUW, P.A.M., VINKE, C.M., VAN HAGEN, M.A.E., *et al.* (2020) A One Health perspective on the human–companion animal relationship with emphasis on zoonotic aspects. *International Journal of Environmental Research and Public Health* vol. 17, n° 11. [https://doi.org/10.3390/ijerph17113789]
- PANDEY, N., CASCELLA, M. (2023) Beta-Lactam Antibiotics. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- PAPP-WALLACE, K.M., ENDIMIANI, A., TARACILA, M.A., *et al.* (2011) Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 55, n° 11, p. 4943-4960. [https://doi.org/10.1128/AAC.00296-11]
- PAQUOLA, A.C., ASIF, H., PEREIRA, C.A. de B., *et al.* (2018) Horizontal gene transfer building prokaryote genomes: genes related to exchange between cell and environment are frequently transferred. *Journal of Molecular Evolution* vol. 86, p. 190-203. [https://doi.org/10.1007/s00239-018-9836-x]
- PARTRIDGE, S.R., KWONG, S.M., FIRTH, N., *et al.* (2018) Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology Reviews* vol. 31, n° 4. [https://doi.org/10.1128/cmr.00088-17]
- PATEL, A., LLOYD, D., LAMPORT, A. (2002) Prevalence of feline staphylococci with special reference to *Staphylococcus felis* among domestic and feral cats in the south-east of England. *Advances in Veterinary Dermatology* vol. 4, p. 85-91. [https://doi.org/10.5555/20023182551]
- PATON, R., MILES, R.S., HOOD, J., *et al.* (1993) ARI 1: β -lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *International Journal of Antimicrobial Agents* vol. 2, n° 2, p. 81-87. [https://doi.org/10.1016/0924-8579(93)90045-7]
- PEIRANO, G., PITOUT, J.D.D. (2019) Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: update on molecular epidemiology and treatment options. *Drugs* vol. 79, n° 14, p. 1529-1541. [https://doi.org/10.1007/s40265-019-01180-3]
- PENDRY, P., VANDAGRIFF, J.L. (2019) Animal visitation program (AVP) reduces cortisol levels of university students: A randomized controlled trial. *American Educational Research Association Open* vol. 5, n° 2, p. 2332858419852592. [https://doi.org/10.1177/2332858419852592]
- PENNA, B., VARGES, R., MARTINS, R., *et al.* (2010) In vitro antimicrobial resistance of staphylococci isolated from canine urinary tract infection. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 51, n° 7, p. 738.
- PERESTRELO, S., CORREIA CARREIRA, G., VALENTIN, L., *et al.* (2022) Comparison of approaches for source attribution of ESBL-producing *Escherichia coli* in Germany. *Public Library of Science One* vol. 17, n° 7. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271317]
- PHILIPPON, A., ARLET, G., JACOBY, G.A. (2002) Plasmid-determined AmpC-type β -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 46, n° 1, p. 1-11. [https://doi.org/10.1128/aac.46.1.1-11.2002]
- PITOUT, J.D., LAUPLAND, K.B. (2008) Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *The Lancet Infectious Diseases* vol. 8, n° 3, p. 159-166. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70041-0]
- PITOUT, J.D.D., NORDMANN, P., POIREL, L. (2015) Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 59, n° 10, p. 5873-5884. [https://doi.org/10.1128/aac.01019-15]
- POIREL, L., BONNIN, R.A., NORDMANN, P. (2011a) Analysis of the resistome of a multidrug-resistant NDM-1-producing *Escherichia coli* strain by high-throughput genome sequencing. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 55, n° 9, p. 4224-4229. [https://doi.org/10.1128/aac.00165-11]
- POIREL, L., CASTANHEIRA, M., CARRÈR, A., *et al.* (2011b) OXA-163, an OXA-48-related class D β -lactamase with extended activity toward expanded-spectrum cephalosporins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 55, n° 6, p. 2546-2551. [https://doi.org/10.1128/aac.00022-11]

- POIREL, L., DORTET, L., BERNABEU, S., *et al.* (2011c) Genetic features of *bla*NDM-1-positive *Enterobacteriaceae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 55, n° 11, p. 5403-5407. [https://doi.org/10.1128/aac.00585-11]
- POIREL, L., HÉRITIER, C., TOLÜN, V., *et al.* (2004) Emergence of oxacillinase-mediated resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 48, n° 1, p. 15-22. [https://doi.org/10.1128/aac.48.1.15-22.2004]
- POIREL, L., STEPHAN, R., PERRETEN, V., *et al.* (2014) The carbapenemase threat in the animal world: the wrong culprit. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 69, n° 7, p. 2007-2008. [https://doi.org/10.1093/jac/dku054]
- POMBA, C., RANTALA, M., GREKO, C., *et al.* (2017) Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 72, n° 4, p. 957-968. [https://doi.org/10.1093/jac/dkw481]
- PONGCHAIKUL, P., MONGKOLSUK, P. (2022) Comprehensive analysis of Imipenemase (IMP)-Type metallo- β -lactamase: A global distribution threatening asia. *Antibiotics* vol. 11, n° 2. [https://doi.org/10.3390/antibiotics11020236]
- POTRON, A., NORDMANN, P., RONDINAUD, E., *et al.* (2013) A mosaic transposon encoding OXA-48 and CTX-M-15: towards pan-resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 68, n° 2, p. 476-477. [https://doi.org/10.1093/jac/dks397]
- PRESCOTT, J.F., BAGGOT, J.D. (1988) *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. Blackwell Scientific Publications.
- PULSS, S., SEMMLER, T., PRENGER-BERNINGHOFF, E., *et al.* (2017) First report of an *Escherichia coli* strain from swine carrying an OXA-181 carbapenemase and the colistin resistance determinant MCR-1. *International Journal of Antimicrobial Agents* vol. 50, n° 2, p. 232-236. [https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.03.014]
- QIAO, J., ZHANG, Q., ALALI, W.Q., *et al.* (2017) Characterization of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs)-producing *Salmonella* in retail raw chicken carcasses. *International Journal of Food Microbiology* vol. 248, p. 72-81. [https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2017.02.016]
- QIU, Z., SHEN, Z., QIAN, D., *et al.* (2015) Effects of nano-TiO₂ on antibiotic resistance transfer mediated by RP4 plasmid. *Nanotoxicology* vol. 9, n° 7, p. 895-904. [https://doi.org/10.3109/17435390.2014.991429]
- QUEENAN ANNE MARIE, BUSH KAREN (2007) Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews* vol. 20, n° 3, p. 440-458. [https://doi.org/10.1128/cmr.00001-07]
- RANTALA, M., LAHTI, E., KUHALAMPI, J., *et al.* (2004) Antimicrobial resistance in *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. in dogs given antibiotics for chronic dermatological disorders, compared with non-treated control dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica* vol. 45, n° 1, p. 37. [https://doi.org/10.1186/1751-0147-45-37]
- RASMUSSEN, B.A., BUSH, K. (1997) Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 41, n° 2, p. 223-232.
- RAVI, A., AVERSHINA, E., LUDVIGSEN, J., *et al.* (2014) Integrons in the intestinal microbiota as reservoirs for transmission of antibiotic resistance genes. *Pathogens* vol. 3, n° 2, p. 238-248. [https://doi.org/10.3390/pathogens3020238]
- RICCIO, M.L., FRANCESCHINI, N., BOSCHI, L., *et al.* (2000) Characterization of the metallo- β -lactamase determinant of *Acinetobacter baumannii* AC-54/97 reveals the existence of *bla*IMP allelic variants carried by gene cassettes of different phylogeny. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 44, n° 5, p. 1229-1235. [https://doi.org/10.1128/aac.44.5.1229-1235.2000]
- RICCIO, M.L., PALLECCHI, L., FONTANA, R., *et al.* (2001) In70 of plasmid pAX22, a *bla*VIM-1-containing integron carrying a new aminoglycoside phosphotransferase gene cassette. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 45, n° 4, p. 1249-1253. [https://doi.org/10.1128/aac.45.4.1249-1253.2001]
- ROBERTS, J. (2000) Cephalosporins. In *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. [https://doi.org/10.1002/0471238961.0305160818150205.a01]

- ROBINSON, T.P., BU, D.P., CARRIQUE-MAS, J., *et al.* (2016) Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* vol. 110, n° 7, p. 377-380. [<https://doi.org/10.1093/trstmh/trw048>]
- ROLINSON, G.N. (1991) Evolution of β -lactamase inhibitors. *Reviews of Infectious Diseases* vol. 13, n° Supplement 9, p. S727-S732. [https://doi.org/10.1093/clinids/13.Supplement_9.S727]
- ROSCHANSKI, N., FRIESE, A., VON SALVIATI-CLAUDIUS, C., *et al.* (2017a) Prevalence of carbapenemase producing *Enterobacteriaceae* isolated from German pig-fattening farms during the years 2011–2013. *Antimicrobial Resistance* vol. 200, p. 124-129. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.11.030>]
- ROSCHANSKI, N., GUENTHER, S., VU, T.T.T., *et al.* (2017b) VIM-1 carbapenemase-producing *Escherichia coli* isolated from retail seafood, Germany 2016. *Eurosurveillance* vol. 22, n° 43. [<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.43.17-00032>]
- ROSSOLINI, G.M., D'ANDREA, M.M., MUGNAIOLI, C. (2008) The spread of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases. *Clinical Microbiology and Infection* vol. 14, n° s1, p. 33-41. [<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01867.x>]
- ROTA, A., MILANI, C., CORRÒ, M., *et al.* (2013) Misuse of antimicrobials and selection of Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* strains in breeding kennels: genetic characterization of bacteria after a two-year interval. *Reproduction in Domestic Animals* vol. 48, n° 1, p. 1-6. [<https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2012.02012.x>]
- RUNCHAROEN, C., RAVEN, K.E., REUTER, S., *et al.* (2017) Whole genome sequencing of ESBL-producing *Escherichia coli* isolated from patients, farm waste and canals in Thailand. *Genome Medicine* vol. 9, n° 1, p. 81. [<https://doi.org/10.1186/s13073-017-0471-8>]
- RUSSO, T.A., JOHNSON, J.R. (2000) Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. *The Journal of Infectious Diseases* vol. 181, n° 5, p. 1753-1754. [<https://doi.org/10.1086/315418>]
- SACHA, P., OSTAS, A., JAWOROWSKA, J., *et al.* (2009) The KPC type beta-lactamases: new enzymes that confer resistance to carbapenems in Gram-negative bacilli. *Folia Histochemica et Cytobiologica* vol. 47, n° 4, p. 537-543. [<https://doi.org/10.2478/v10042-009-0079-y>]
- SACHA, P., WIECZOREK, P., HAUSCHILD, T., *et al.* (2008) Metallo-beta-lactamases of *Pseudomonas aeruginosa*: a novel mechanism resistance to beta-lactam antibiotics. *Folia Histochemica et Cytobiologica* vol. 46, n° 2, p. 137-142. [<https://doi.org/10.2478/v10042-008-0020-9>]
- SAEED, A.M., HARRIS, N.V., DIGIACOMO, R.F. (1993) The role of exposure to animals in the etiology of *Campylobacter jejuni/coli* enteritis. *American Journal of Epidemiology* vol. 137, n° 1, p. 108-114. [<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116592>]
- SANTÉ PUBLIQUE FRANCE (2021) Antibiotiques et résistance bactérienne : pistes d'actions pour ancrer les progrès de 2020.
- SATO, Y., MORI, T., KOYAMA, T., *et al.* (2000) *Salmonella* Virchow infection in an infant transmitted by household dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* vol. 62, n° 7, p. 767-769. [<https://doi.org/10.1292/jvms.62.767>]
- SAWAI, T., MITSUHASHI, S., YAMAGISHI, S. (1968) Drug resistance of enteric bacteria: comparison of β -lactamases in Gram-negative rod bacteria resistant to α -Aminobenzylpenicillin. *Japanese Journal of Microbiology* vol. 12, n° 4, p. 423-434. [<https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1968.tb00415.x>]
- SCHMIDTKE, A.J., HANSON, N.D. (2006) Model system to evaluate the effect of AmpD mutations on AmpC-mediated β -lactam resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 50, n° 6, p. 2030-2037. [<https://doi.org/10.1128/aac.01458-05>]
- SCHMIEDEL, J., FALGENHAUER, L., DOMANN, E., *et al.* (2014) Multiresistant extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* from humans, companion animals and horses in central Hesse, Germany. *Biomedical Central Microbiology* vol. 14, n° 1, p. 1-13. [<https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-187>]
- SCHUMANN, P. (2011) Peptidoglycan Structure. In Rainey, F., Oren, A. (Éd.), *Methods in Microbiology*. Academic Press, p. 101-129. [<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387730-7.00005-X>]

- SCHWABE, C. (1984) *Veterinary medicine and human health*, 3^e. Baltimore, Maryland, Williams & Wilkins.
- SCHWAIGER, K., SCHMIED, E.-M.V., BAUER, J. (2008) Comparative analysis of antibiotic resistance characteristics of Gram-negative bacteria isolated from laying hens and eggs in conventional and organic keeping systems in Bavaria, Germany. *Zoonoses and Public Health* vol. 55, n° 7, p. 331-341. [<https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2008.01151.x>]
- SELLERA, F.P., DA SILVA, L.C., LINCOPAN, N. (2021) Rapid spread of critical priority carbapenemase-producing pathogens in companion animals: a One Health challenge for a post-pandemic world. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 76, n° 9, p. 2225-2229. [<https://doi.org/10.1093/jac/dkab169>]
- SELLERA, F.P., FERNANDES, M.R., RUIZ, R., *et al.* (2018) Identification of KPC-2-producing *Escherichia coli* in a companion animal: a new challenge for veterinary clinicians. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 73, n° 8, p. 2259-2261. [<https://doi.org/10.1093/jac/dky173>]
- SHAHEEN, B.W., NAYAK, R., BOOTHE, D.M. (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* vol. 57, n° 6, p. 2902-2903. [<https://doi.org/10.1128/aac.02028-12>]
- SHAIKH, S., FATIMA, J., SHAKIL, S., *et al.* (2015) Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Special issue: Biological Aspects of Global Health Issues* vol. 22, n° 1, p. 90-101. [<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2014.08.002>]
- SHANKAR, P.R. (2016) Book review: Tackling drug-resistant infections globally. *Archives of Pharmacy Practice* vol. 7, n° 3, p. 110-111.
- SHIBATA, N., DOI, Y., YAMANE, K., *et al.* (2003) PCR typing of genetic determinants for metallo- β -lactamases and integrases carried by gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 41, n° 12, p. 5407-5413. [<https://doi.org/10.1128/jcm.41.12.5407-5413.2003>]
- SIROT, D. (1995) Extended-spectrum plasmid-mediated β -lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 36, n° suppl. A, p. 19-34. [https://doi.org/10.1093/jac/36.suppl_A.19]
- SONG, L., LI, L., YANG, S., *et al.* (2016) Sulfamethoxazole, tetracycline and oxytetracycline and related antibiotic resistance genes in a large-scale landfill, China. *Science of the Total Environment* vol. 551, p. 9-15. [<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.02.007>]
- SONNET, M. (2020) Les entérobactéries face aux céphalosporines de 3^{ème} génération et carbapénèmes : évolution, actualité, problématique. Liège Université Médecine vétérinaire.
- STEED, D.B., WANG, T., RAHEJA, D., *et al.* (2020) Gram-negative taxa and antimicrobial susceptibility after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection. *mSphere* vol. 5, n° 5, p. 10.1128/msphere.00853-20. [<https://doi.org/10.1128/msphere.00853-20>]
- STEHR-GREEN, J.K., SCHANTZ, P.M. (1987) The impact of zoonotic diseases transmitted by pets on human health and the economy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 17, n° 1, p. 1-15. [[https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(87\)50601-5](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(87)50601-5)]
- STENSKE, K.A., BEMIS, D.A., GILLESPIE, B.E., *et al.* (2009) Comparison of clonal relatedness and antimicrobial susceptibility of fecal *Escherichia coli* from healthy dogs and their owners. *American Journal of Veterinary Research* vol. 70, n° 9, p. 1108-1116. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.70.9.1108>]
- STEVENSON, C., HALL, J.P., HARRISON, E., *et al.* (2017) Gene mobility promotes the spread of resistance in bacterial populations. *The International Society for Microbial Ecology journal* vol. 11, n° 8, p. 1930-1932. [<https://doi.org/10.1038/ismej.2017.42>]
- STOKES, H. t, HALL, R.M. (1989) A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions: integrons. *Molecular Microbiology* vol. 3, n° 12, p. 1669-1683. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1989.tb00153.x>]
- STOLLE, I., PRENGER-BERNINGHOFF, E., STAMM, I., *et al.* (2013) Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in dogs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 68, n° 12, p. 2802-2808. [<https://doi.org/10.1093/jac/dkt259>]
- SUN, D. (2018) Pull in and push out: mechanisms of horizontal gene transfer in bacteria. *Frontiers in Microbiology* vol. 9, p. 2154. [<https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02154>]

- TACÃO, M., CORREIA, A., HENRIQUES, I. (2013) Environmental *Shewanella xiamenensis* strains that carry *bla*OXA-48 or *bla*OXA-204 genes: Additional proof for *bla*OXA-48-like gene origin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 57, n° 12, p. 6399-6400. [https://doi.org/10.1128/AAC.00771-13]
- TALAN, D.A., STAATZ, D., STAATZ, A., *et al.* (1989) Frequency of *Staphylococcus intermedius* as human nasopharyngeal flora. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 27, n° 10, p. 2393. [https://doi.org/10.1128/jcm.27.10.2393-1989]
- TANG, Y., FANG, L., XU, C., *et al.* (2017) Antibiotic resistance trends and mechanisms in the foodborne pathogen, *Campylobacter*. *Animal Health Research Reviews* vol. 18, n° 2, p. 87-98. [https://doi.org/doi:10.1017/S1466252317000135]
- TANNER, M.A., EVERETT, C.L., YOUVAN, D.C. (2000) Molecular phylogenetic evidence for noninvasive zoonotic transmission of *Staphylococcus intermedius* from a canine pet to a human. *Journal of Clinical Microbiology* vol. 38, n° 4, p. 1628-1631. [https://doi.org/10.1128/jcm.38.4.1628-1631.2000]
- TAO, S., CHEN, H., LI, N., *et al.* (2022) The spread of antibiotic resistance genes in vivo model. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* vol. 2022, p. 3348695. [https://doi.org/10.1155/2022/3348695]
- TIPPER, D.J. (1979) Mode of action of beta-lactam antibiotics. *Clinical Infectious Diseases* vol. 1, n° 1, p. 39-53. [https://doi.org/10.1093/clinids/1.1.39]
- TORRES-BARCELÓ, C. (2018) The disparate effects of bacteriophages on antibiotic-resistant bacteria. *Emerging Microbes & Infections* vol. 7, n° 1, p. 1-12. [https://doi.org/10.1038/s41426-018-0169-z]
- TSUI, W.H.W., YIM, G., WANG, H.H., *et al.* (2004) Dual effects of MLS antibiotics: transcriptional modulation and interactions on the ribosome. *Chemistry and Biology* vol. 11, p. 10. [https://doi.org/10.1016]
- UMEDA, K., HASE, A., MATSUO, M., *et al.* (2019) Prevalence and genetic characterization of cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* among dogs and cats in an animal shelter. *Journal of Medical Microbiology*. [https://doi.org/10.1099/jmm.0.000933]
- UR RAHMAN, S., ALI, T., ALI, I., *et al.* (2018) The growing genetic and functional diversity of extended spectrum beta-lactamases. *Biomedicine Research International* vol. 2018, p. 9519718. [https://doi.org/10.1155/2018/9519718]
- VAN GOMPEL, L., DOHMEN, W., LUIKEN, R.E., *et al.* (2020a) Occupational exposure and carriage of antimicrobial resistance genes (*tetW*, *ermB*) in pig slaughterhouse workers. *Annals of Work Exposures and Health* vol. 64, n° 2, p. 125-137. [https://doi.org/10.1093/annweh/wxz098]
- VAN GOMPEL, L., LUIKEN, R.E., HANSEN, R.B., *et al.* (2020b) Description and determinants of the faecal resistome and microbiome of farmers and slaughterhouse workers: a metagenome-wide cross-sectional study. *Environment International* vol. 143, p. 13. [https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105939]
- VELAZQUEZ-MEZA, M.E., GALARDE-LÓPEZ, M., CARRILLO-QUIRÓZ, B., *et al.* (2022) Antimicrobial resistance: one health approach. *Veterinary World* vol. 15, n° 3, p. 743-749. [https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.743-749]
- VENTER, H., HENNINGSEN, M.L., BEGG, S.L. (2017) Antimicrobial resistance in healthcare, agriculture and the environment: the biochemistry behind the headlines. *Essays in Biochemistry* vol. 61, n° 1, p. 1-10. [https://doi.org/10.1042/EBC20160053]
- VERGARA, A., PITART, C., MONTALVO, T., *et al.* (2017) Prevalence of extended-spectrum- β -lactamase- and/or carbapenemase-producing *Escherichia coli* isolated from yellow-legged gulls from Barcelona, Spain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 61, n° 2, p. 10.1128/aac.02071-16. [https://doi.org/10.1128/aac.02071-16]
- VILLEGAS, M.V., LOLANS, K., CORREA, A., *et al.* (2007) First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing β -lactamase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 51, n° 4, p. 1553-1555. [https://doi.org/10.1128/aac.01405-06]

- VIROLLE, C., GOLDLUST, K., DJERMOUN, S., *et al.* (2020) Plasmid transfer by conjugation in Gram-negative bacteria: from the cellular to the community level. *Genes* vol. 11, n° 11, p. 32. [https://doi.org/10.3390/genes11111239]
- VITTECOQ, M., LAURENS, C., BRAZIER, L., *et al.* (2017) VIM-1 carbapenemase-producing *Escherichia coli* in gulls from southern France. *Ecology and Evolution* vol. 7, n° 4, p. 1224-1232. [https://doi.org/10.1002/ece3.2707]
- VOIGT, E., RALL, B.C., CHATZINOTAS, A., *et al.* (2021) Phage strategies facilitate bacterial coexistence under environmental variability. *PeerJ* vol. 9, p. e12194. [https://doi.org/10.7717/peerj.12194]
- VON WINTERSDORFF, C.J., PENDERS, J., VAN NIEKERK, J.M., *et al.* (2016) Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Frontiers in Microbiology* vol. 7, p. 173. [https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00173]
- WALSH, T.R., WEEKS, J., LIVERMORE, D.M., *et al.* (2011) Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *The Lancet Infectious Diseases* vol. 11, n° 5, p. 355-362. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70059-7]
- WALTHER, B., HERMES, J., CUNY, C., *et al.* (2012) Sharing more than friendship - nasal colonization with coagulase-positive staphylococci (CPS) and co-habitation aspects of dogs and their owners. *Public Library of Science One* vol. 7, n° 4, p. e35197. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035197]
- WALTHER-RASMUSSEN, J., HØIBY, N. (2006) OXA-type carbapenemases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 57, n° 3, p. 373-383. [https://doi.org/10.1093/jac/dki482]
- WALTHER-RASMUSSEN, J., HØIBY, N. (2002) Plasmid-borne AmpC β -lactamases. *Canadian Journal of Microbiology* vol. 48, n° 6, p. 479-493. [https://doi.org/10.1139/w02-039]
- WANG, N., NEILAN, A.M., KLOMPAS, M. (2013) *Staphylococcus intermedius* infections: case report and literature review. *Infectious Disease Reports* vol. 5, n° 1. [https://doi.org/10.4081/idr.2013.e3]
- WANG, X., YANG, F., ZHAO, J., *et al.* (2018) Bacterial exposure to ZnO nanoparticles facilitates horizontal transfer of antibiotic resistance genes. *NanoImpact* vol. 10, p. 61-67. [https://doi.org/10.1016/j.impact.2017.11.006]
- WANG, Y., LU, J., MAO, L., *et al.* (2019) Antiepileptic drug carbamazepine promotes horizontal transfer of plasmid-borne multi-antibiotic resistance genes within and across bacterial genera. *The International Society for Microbial Ecology Journal* vol. 13, n° 2, p. 509-522. [https://doi.org/10.1038/s41396-018-0275-x]
- WATANABE, M., IYOBE, S., INOUE, M., *et al.* (1991) Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 35, n° 1, p. 147-151. [https://doi.org/10.1128/aac.35.1.147]
- WEESE, J.S., ROUSSEAU, J., WILLEY, B.M., *et al.* (2006) Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Horses at a Veterinary Teaching Hospital: Frequency, Characterization, and Association with Clinical Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 20, n° 1, p. 182-186. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2006.tb02839.x]
- WEI, Z.-Q., DU, X.-X., YU, Y.-S., *et al.* (2007) Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 51, n° 2, p. 763-765. [https://doi.org/10.1128/aac.01053-06]
- WIECZOREK, P., SACHA, P., HAUSCHILD, T., *et al.* (2008) Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* - the role of AdeABC (RND family) efflux pump in resistance to antibiotics. *Folia Histochemica et Cytobiologica* vol. 46, n° 3, p. 257-267. [https://doi.org/10.2478/v10042-008-0056-x]
- WOLFF, M., JOLY-GUILLOU, M.-L., PAJOT, O. (2009) Les carbapénèmes. *Réanimation* vol. 18, p. S199-S208. [https://doi.org/10.1016/S1624-0693(09)75318-6]
- WOLFS, T.F., DUIM, B., GEELLEN, S.P., *et al.* (2001) Neonatal sepsis by *Campylobacter jejuni*: genetically proven transmission from a household puppy. *Clinical Infectious Diseases* vol. 32, n° 5, p. e97-e99. [https://doi.org/10.1086/319224]

- XU, J., XU, Y., WANG, H., *et al.* (2015) Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in a sewage treatment plant and its effluent-receiving river. *Chemosphere* vol. 119, p. 1379-1385. [https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.02.040]
- YANG, F., MAO, D., LUO, Y., *et al.* (2013) Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in the environment. *Academic Journal* vol. 24, n° 10.
- YANG, F., ZHANG, K., ZHI, S., *et al.* (2019) High prevalence and dissemination of β -lactamase genes in swine farms in northern China. *Science of The Total Environment* vol. 651, p. 2507-2513. [https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.10.144]
- YIGIT, H., QUEENAN, A.M., ANDERSON, G.J., *et al.* (2001) Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 45, n° 4, p. 1151-1161. [https://doi.org/10.1128/aac.45.4.1151-1161.2001]
- YIN, H., LI, G., CHEN, X., *et al.* (2020) Accelerated evolution of bacterial antibiotic resistance through early emerged stress responses driven by photocatalytic oxidation. *Applied Catalysis B: Environmental* vol. 269, p. 118829. [https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2020.118829]
- YONG, D., TOLEMAN, M.A., GISKE, C.G., *et al.* (2009) Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, *bla*NDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* vol. 53, n° 12, p. 5046-5054. [https://doi.org/10.1128/aac.00774-09]
- YOUSFI, M., TOUATI, A., MAIRI, A., *et al.* (2016) Emergence of carbapenemase-producing *Escherichia coli* isolated from companion animals in Algeria. *Microbial Drug Resistance* vol. 22, n° 4, p. 342-346. [https://doi.org/10.1089/mdr.2015.0196]
- YOUSFI, M., TOUATI, A., MUGGEO, A., *et al.* (2018) Clonal dissemination of OXA-48-producing *Enterobacter cloacae* isolates from companion animals in Algeria. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* vol. 12, p. 187-191. [https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.10.007]
- YU, Z., WANG, Y., HENDERSON, I.R., *et al.* (2022) Artificial sweeteners stimulate horizontal transfer of extracellular antibiotic resistance genes through natural transformation. *The International Society for Microbial Ecology Journal* vol. 16, n° 2, p. 543-554. [https://doi.org/10.1038/s41396-021-01095-6]
- ZAMBORI, C., CUMPANASOIU, C., BIANCA, M., *et al.* (2013) Biofilms in oral cavity of dogs and implication in zoonotic infections. *Animal Science and Biotechnologies* vol. 46, n° 1, p. 155-158.
- ZHANG, F., ZHAO, X., LI, Q., *et al.* (2018) Bacterial community structure and abundances of antibiotic resistance genes in heavy metals contaminated agricultural soil. *Environmental Science and Pollution Research* vol. 25, p. 9547-9555. [https://doi.org/10.1007/s11356-018-1251-8]
- ZHANG, Y., GU, A.Z., CEN, T., *et al.* (2018) Sub-inhibitory concentrations of heavy metals facilitate the horizontal transfer of plasmid-mediated antibiotic resistance genes in water environment. *Environmental Pollution* vol. 237, p. 74-82. [https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.01.032]
- ZHAO, W.-H., HU, Z.-Q. (2011) Epidemiology and genetics of VIM-type metallo- β -lactamases in Gram-negative bacilli. *Future Microbiology* vol. 6, n° 3, p. 317-333. [https://doi.org/10.2217/fmb.11.13]
- ZHENG, D., YIN, G., LIU, M., *et al.* (2021) A systematic review of antibiotics and antibiotic resistance genes in estuarine and coastal environments. *Science of the Total Environment* vol. 777, p. 146009. [https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146009]
- ZINSSTAG, J., SCHELLING, E., WALTNER-TOEWS, D., *et al.* (2011) From “one medicine” to “one health” and systemic approaches to health and well-being. *Preventive Veterinary Medicine* vol. 101, n° 3-4, p. 148-156. [https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.07.003]
- ZONG, Z. (2012) Discovery of *bla*OXA-199, a chromosome-based *bla*OXA-48-like variant, in *Shewanella xiamenensis*. *Public Library of Science One* vol. 7, n° 10, p. e48280. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048280]
- ZONG, Z., PARTRIDGE, S.R., IREDELL, J.R. (2010) *ISEcp1*-Mediated Transposition and Homologous Recombination Can Explain the Context of *bla*CTX-M-62 Linked to *qnrB2*.

Annexe 1

Categorisation of antibiotic classes for veterinary use (with examples of substances authorised for human or veterinary use in the EU)			
A	Aminopenicillins mecillinam pivmecillinam	Carbapenems meropenem doripenem	AVOID
	Ketolides telithromycin	Lipopeptides daptomycin	
	Monobactams aztreonam	Oxazolidinones linezolid	
	Rifamycins (except rifaximin) rifampicin	Riminoferazines clofazimine	
	Carboxypenicillin and ureidopenicillin, including combinations with beta lactamase inhibitors piperacillin-tazobactam	Sulfones dapsona Streptogramins pristinamycin virginiamycin	
B	Cephalosporins, 3rd- and 4th-generation, with the exception of combinations with β-lactamase inhibitors cefoperazone cefovecin cefquinome ceftiofur	Polymyxins colistin polymyxin B	RESTRICT
		Quinolones: fluoroquinolones and other quinolones cinoxacin danofloxacin difloxacin enrofloxacin flumequine ibafloxacin marbofloxacin norfloxacin orbifloxacin oxolinic acid pradofloxacin	
C	Aminoglycosides (except spectinomycin) amikacin apramycin dihydrostreptomycin framycetin gentamicin kanamycin neomycin paromomycin streptomycin tobramycin	Aminopenicillins, in combination with beta lactamase inhibitors amoxicillin + clavulanic acid ampicillin + sulbactam	CAUTION
		Cephalosporins, 1st- and 2nd-generation, and cephamycins cefacertrile cefadroxil cefalexin cefalonium cefalotin cefapirin cefazolin	
		Amphenicols chloramphenicol florfenicol thiamphenicol	
		Macrolides erythromycin gamithromycin oleandomycin spiramycin tildipirosin tilmicosin tulathromycin tylosin tylvalosin	
D	Aminopenicillins, without beta-lactamase inhibitors amoxicillin ampicillin metampicillin	Aminoglycosides: spectinomycin only spectinomycin	PRUDENCE
	Tetracyclines chlortetracycline doxycycline oxytetracycline tetracycline	Anti-staphylococcal penicillins (beta-lactamase-resistant penicillins) cloxacillin dicloxacillin nafcillin oxacillin	
	Natural, narrow-spectrum penicillins (beta lactamase-sensitive penicillins) benzathine benzylpenicillin benzathine phenoxymethylpenicillin benzylpenicillin penethamate hydriodide pheneticillin phenoxymethylpenicillin procaine benzylpenicillin	Sulfonamides, dihydrofolate reductase inhibitors and combinations formosulfathiazole phthalylsulfathiazole sulfacetamide sulfachlorpyridazine sulfadiazine sulfadiazine sulfadimethoxine sulfadimidine sulfadoxine sulfafurazole sulfaguanidine sulfalene sulfamerazine sulfamethazole sulfamethoxazole sulfamethoxypridazine sulfamonomethoxine sulfanilamide sulfapyridine sulfaquinoxaline sulfathiazole trimethoprim	
	Cyclic polypeptides bacitracin	Nitroimidazoles metronidazole	
	Steroid antibacterials fusidic acid	Nitrofur derivatives furaltidone furazolidone	

Other factors to consider

The **route of administration** should be taken into account alongside the categorisation when prescribing antibiotics. The list below suggests routes of administration and types of formulation ranked from the lowest to the highest estimated impact on antibiotic resistance.

- 
- Local individual treatment (e.g. udder injector, eye or ear drops)
 - Parenteral individual treatment (intravenously, intramuscularly, subcutaneously)
 - Oral individual treatment (i.e. tablets, oral bolus)
 - Injectable group medication (metaphylaxis), only if appropriately justified
 - Oral group medication via drinking water/milk replacer (metaphylaxis), only if appropriately justified
 - Oral group medication via feed or premixes (metaphylaxis), only if appropriately justified



ÉTUDE DES RISQUES DE DIFFUSION, DE PERSISTANCE ET D'ÉVOLUTION DE L'ANTIBIORÉSISTANCE DES ENTÉROBACTÉRIES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

AUTEUR : Ninon GRATADOUR

RÉSUMÉ :

Depuis leur découverte, les antibiotiques ont été largement utilisés afin de traiter les infections bactériennes. Mais, cette utilisation intensive a abouti à l'émergence et à la diffusion de résistances aux antimicrobiens. Suite à cela, des mesures ont été mises en œuvre afin de limiter ce phénomène, notamment au niveau de la médecine vétérinaire où l'utilisation de certains antibiotiques comme les céphalosporines et les carbapénèmes a été restreinte en dernier recours, voire même interdite.

Aujourd'hui, de nombreuses études ont mis en évidence un transfert des bactéries résistantes aux antibiotiques et/ou de leurs déterminants génétiques entre humains et animaux, mais ces études se sont intéressées uniquement au rôle des animaux de production ou des produits d'origine animale. Cependant, avec le nombre en constante augmentation des animaux de compagnie et l'évolution des relations Homme-animal favorisant les contacts rapprochés, le rôle des chiens et des chats dans cette transmission est de plus en plus suspecté. Mais peu d'articles ont étudié le sujet et aucune preuve directe n'a pu être fournie.

Après une partie bibliographique se concentrant sur les entérobactéries, les céphalosporines de troisième et quatrième générations et les carbapénèmes, et les résistances à ces antibiotiques et notamment les études portant sur le transfert de ces résistances de l'animal à l'Homme, le projet DYASPEO est présenté. Ce projet, qui s'inscrit dans le contexte du « One Health », a pour objectif de clarifier l'importance de la transmission de l'antibiorésistance des animaux de compagnie à l'Homme. Les hypothèses testées porteront sur les événements génétiques à l'origine du transfert de l'antibiorésistance chez le chien et entre le chien et l'Homme, l'existence de déterminants génétiques gouvernant les paramètres de transmission et de colonisation d'Entérobactéries résistantes aux C3G/C4G et aux carbapénèmes et enfin sur les mécanismes d'évolution des Entérobactéries résistantes au cours de l'hospitalisation du chien et dans les foyers.

MOTS CLÉS :

ANTIBIORÉSISTANCE, TRANSMISSION HOMME-ANIMAL, ENTÉROBACTÉRIES, CÉPHALOSPORINES DE TROISIÈME ET QUATRIÈME GÉNÉRATIONS, CARBAPÉNÈMES

JURY :

Présidente : Pr VIATEAU Véronique

Directrice de thèse : Dr LAGRÉE Anne-Claire

Examineur : Pr BOULOUIS Henri-Jean

STUDY OF THE RISKS OF DIFFUSION, PERSISTENCE AND EVOLUTION OF ANTIBIORESISTANCE OF ENTEROBACTERIA IN DOMESTIC CARNIVORES

AUTHOR: Ninon GRATADOUR

SUMMARY:

Since their discovery, antibiotics have been widely used to treat bacterial infections. But this intensive use has led to the emergence and spread of antimicrobial resistance. Following this, measures were implemented to limit this phenomenon, particularly in veterinary medicine where the use of certain antibiotics such as cephalosporins and carbapenems was restricted as a last resort or even banned.

Today, numerous studies have demonstrated a transfer of antibiotic-resistant bacteria and/or their genetic determinants between humans and animals, but these studies have only focused on the role of production animals or products of animal origin. However, with the ever-increasing number of pets and the evolution of human-animal relationships favoring close contact, the role of dogs and cats in this transmission is increasingly suspected. But few articles have studied the subject and no direct evidence could be provided.

After a bibliographical section focusing on enterobacteria, third and fourth generation cephalosporins and carbapenems, and resistance to these antibiotics and in particular studies relating to the transfer of these resistances from animals to humans, the DYASPEO project is present. This project, which is part of the "One Health" context, aims to clarify the importance of the transmission of antibiotic resistance from pets to humans. The hypotheses tested will relate to the genetic events at the origin of the transfer of antibiotic resistance in dogs and between dogs and humans, the existence of genetic determinants governing the parameters of transmission and colonization of Enterobacteriaceae resistant to third and fourth generation cephalosporins and carbapenems and finally on the mechanisms of evolution of resistant Enterobacteria during dog hospitalization and at homes.

KEYWORDS:

ANTIBIORESISTANCE, HUMAN-ANIMAL TRANSMISSION, ENTEROBACTERIA, THIRD AND FOURTH GENERATION CEPHALOSPORINS, CARBAPENEMS

JURY:

Chairperson: Pr VIATEAU Véronique

Thesis Director: Dr LAGRÉE Anne-Claire

Reviewer: Pr BOULOUIS Henri-Jean