



HAL
open science

Le traitement de la rhodococcose chez le poulain : étude bibliographique et enquête de terrain

Cécile Mandement

► To cite this version:

Cécile Mandement. Le traitement de la rhodococcose chez le poulain : étude bibliographique et enquête de terrain. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04846031

HAL Id: dumas-04846031

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04846031v1>

Submitted on 18 Dec 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.

ANNEE 2024 THESE : 2024 – TOU 3 – 4125

LE TRAITEMENT DE LA RHODOCOCCOSE CHEZ LE POULAIN : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET ENQUÊTE DE TERRAIN

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

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

MANDEMENT Cécile, Claude, Anna

Directrice de thèse : Mme Elodie LALLEMAND

JURY

PRESIDENTE :
Mme Aude FERRAN

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSEESSEURES :
Mme Elodie LALLEMAND
Mme Nathalie PRIYMENKO

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

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

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie-Thérapeutique*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
Mme **BOHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
M. **COMBARROS Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
M. **FERCHIOU Ahmed**, *Economie et gestion des entreprises vétérinaires agricoles*
M. **FUSADE-BOYER Maxime**, *Microbiologie et infectiologie*
M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, anatomie pathologique*
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE GRAVERAND Quentin**, *Alimentation animale*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **OTAVIANO DO REGO Renato**, *Chirurgie*
Mme **PIERRON Alix**, *Pharmacie-Toxicologie*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales règlementées*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
M. **DELPONT Mattias**, *Clinique Aviaire*
Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
Mme **LAYSSOL-LAMOUR Catherine**, *Imagerie Médicale*
Mme **POUJADE Agnès**, *Anatomie pathologique Vétérinaire*
Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
M. **RAMON PORTUGAL Felipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*
Mme **SAADA Chloé**, *Gestion intégrée de la santé des ruminants*

Remerciements

A Madame la Professeure Aude FERRAN,

Maitre de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Physiologie

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse,
Pour son intérêt pour le sujet et son aide apportée sur ce travail,

Sincères remerciements.

A Madame la Docteure Elodie LALLEMAND,

Maitre de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Chirurgie des équidés

Qui a accepté d'assumer la direction de cette thèse,
Pour sa confiance, sa gentillesse et sa bienveillance,

Sincères remerciements.

A Madame la Docteure Nathalie PRIYMENKO,

Maitre de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Alimentation

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury de thèse,

Sincères remerciements.

Table des matières

Remerciements	1
Table des matières	3
Glossaire.....	9
Liste des figures	11
Liste des tableaux	18
Liste des abréviations	19
Introduction	21
Partie 1 : La rhodococcose chez le cheval	23
1. Importance de la rhodococcose	23
1.1. Répartition géographique et prévalence.....	23
1.2. Impact économique sur la filière équine.....	23
1.3. Enjeux pour la santé publique.....	24
2. Etiologie	25
2.1. Caractéristiques générales de <i>Rhodococcus equi</i>	25
2.1.1. Structure de la bactérie	26
2.1.2. Métabolisme et nutrition.....	27
2.1.3. Ecologie	28
2.2. Pouvoir pathogène	29
2.2.1. Facteurs pariétaux de virulence	29
2.2.2. Facteurs plasmidiques de virulence.....	29
2.2.3. Facteurs chromosomiques de virulence.....	32
3. Epidémiologie	34
3.1. Epidémiologie descriptive	34
3.1.1. Age.....	34
3.1.2. Sexe	34
3.1.3. Races.....	34
3.1.4. Prédispositions génétiques.....	34
3.1.5. Formes épidémiologiques.....	35
3.2. Epidémiologie analytique	35
3.2.1. Sources de contamination.....	35
3.2.2. Modes de contamination.....	36
3.2.3. Facteurs de sensibilités des poulains	36
3.2.4. Facteurs de risques liés à l'environnement et à la gestion de l'élevage	37

3.2.4.1.	Nature et caractéristiques du sol.....	37
3.2.4.2.	Hébergement.....	38
3.2.4.3.	Taille et superficie de l'élevage.....	38
3.2.4.4.	Conditions météorologiques.....	38
3.2.4.5.	Saison des naissances.....	38
4.	Physiopathologie et immunologie.....	39
4.1.	Pathogénie de l'infection.....	39
4.1.1.	Pathogénie de l'infection pulmonaire.....	39
4.1.2.	Éléments de pathogénie spécifiques aux infections extra-pulmonaires.....	39
4.2.	Facteurs immunologiques de sensibilité des poulains à l'infection.....	40
5.	Présentations cliniques de la rhodococcose.....	42
5.1.	Période d'incubation.....	42
5.2.	Symptômes.....	42
5.2.1.	Formes pulmonaires.....	42
5.2.1.1.	Forme chronique.....	42
5.2.1.2.	Forme subaiguë.....	43
5.2.1.3.	Forme subclinique.....	44
5.2.2.	Formes extra-pulmonaires.....	44
5.2.2.1.	Atteinte abdominale.....	45
5.2.2.2.	Atteinte musculo-squelettique.....	46
5.2.2.3.	Atteinte neurologique.....	47
5.2.2.4.	Atteinte oculaire.....	47
5.2.2.5.	Atteinte thoracique.....	47
6.	Diagnostic.....	48
6.1.	Diagnostic épidémiologique.....	48
6.1.1.	Critères de suspicion.....	48
6.1.2.	Diagnostic différentiel.....	48
6.2.	Diagnostic expérimental.....	49
6.2.1.	Examens complémentaires.....	49
6.2.1.1.	Analyses sanguines.....	49
6.2.1.2.	Imagerie.....	51
6.2.2.	Diagnostic de certitude.....	55
6.2.2.1.	Choix du prélèvement.....	55
6.2.2.2.	Choix de la méthode d'analyse.....	56

Partie 2 : Actualités sur le traitement et la prévention de la rhodococcose chez le poulain

.....	59
1. L'antibiothérapie dans la prise en charge de la rhodococcose	59
1.1. Critères de choix de la molécule antibiotique.....	59
1.2. Efficacité et usage des molécules antibiotiques contre <i>Rhodococcus equi</i>	59
1.2.1. Association rifampicine – macrolides	60
1.2.1.1. Rifampicine	60
1.2.1.2. Macrolides	63
1.2.2. Doxycycline.....	80
1.2.3. Gentamicine liposomale	84
1.2.4. Autres familles et molécules antibiotiques étudiées.....	87
1.2.4.1. Enrofloxacin.....	87
1.2.4.2. Bêta-lactamines	88
1.2.4.3. Triméthoprimes-sulfamides.....	89
1.2.4.4. Vancomycine	89
2. Problématique de l'antibiorésistance	90
2.1. Apparition de l'antibiorésistance aux macrolides et à la rifampicine.....	90
2.2. Prévalence de l'antibiorésistance aux macrolides et à la rifampicine.....	92
2.2.1. Situation aux Etats-Unis	92
2.2.2. Situation en France	93
2.3. Mécanismes moléculaires et génétiques de résistance aux antibiotiques	94
2.4. Conséquences de l'antibiorésistance.....	96
2.4.1. Sur la santé des poulains.....	96
2.4.2. Sur la santé publique.....	96
3. Méthodes thérapeutiques permettant la réduction de l'utilisation des antibiotiques dans la prise en charge de la rhodococcose	98
3.1. Sélection des cas à traiter	98
3.2. Durée du traitement.....	99
3.3. Choix et usage raisonné des molécules antibiotiques	100
4. Thérapies complémentaires et alternatives thérapeutiques	104
4.1. Traitement symptomatique et thérapies complémentaires.....	104
4.2. Maltolate de galium	104
4.3. Toll like receptors	105
5. Pronostic.....	106
6. Méthodes de prévention de la rhodococcose.....	106
6.1. Prophylaxie médicale.....	106

6.1.1.	Vaccins	106
6.1.2.	Autovaccins	107
6.1.3.	Plasma hyperimmun contre <i>Rhodococcus equi</i>	108
6.1.4.	Mise en place d'un programme de suivi des poulains.....	109
6.2.	Gestion de l'environnement et pratiques d'élevage.....	111
Partie 3 : Enquête auprès des vétérinaires équins et des éleveurs d'équidés		113
1.	Elaboration et résultats de l'enquête auprès des vétérinaires équins	113
1.1.	Construction et diffusion de l'enquête	113
1.1.1.	Population cible et objectifs	113
1.1.2.	Contenu et organisation du questionnaire	113
1.1.3.	Moyens de diffusion	117
1.2.	Résultats.....	117
1.2.1.	Activité et lieu d'exercice des vétérinaires.....	117
1.2.2.	Niveau d'antibiorésistance	118
1.2.3.	Critères de mise en place d'une antibiothérapie.....	119
1.2.4.	Expérience des vétérinaires face à la rhodococcose.....	124
1.2.5.	Usage des antibiotiques pour le traitement de la rhodococcose.....	124
1.2.5.1.	A propos de la rifampicine	124
1.2.5.2.	A propos de l'érythromycine.....	125
1.2.5.3.	A propos de l'azithromycine	126
1.2.5.4.	A propos de la clarithromycine	128
1.2.5.5.	A propos de la tulathromycine.....	129
1.2.5.6.	A propos de la gamithromycine.....	130
1.2.5.7.	A propos de la doxycycline	132
1.2.6.	Observance du traitement	133
1.2.7.	Suivi du traitement.....	133
1.2.8.	Echecs thérapeutiques.....	135
1.2.9.	Remarques émises par les vétérinaires	136
2.	Elaboration et résultats de l'enquête auprès des éleveurs d'équidés.....	137
2.1.	Construction et diffusion de l'enquête	137
2.1.1.	Population cible et objectifs	137
2.1.2.	Contenu et organisation du questionnaire	137
2.1.3.	Moyens de diffusion	141
2.2.	Résultats.....	141
2.2.1.	Informations générales sur les élevages	142

2.2.2.	Degré de connaissance de la rhodococcose, prévalence de l'affection dans les élevages et moyens de surveillance mis en œuvre	144
2.2.3.	Mesures de prévention mises en place contre la rhodococcose.....	151
2.2.4.	Traitement de la rhodococcose	158
2.2.4.1.	A propos de la rifampicine et des macrolides administrés par voie orale	160
2.2.4.2.	A propos des macrolides administrés par voie injectable.....	163
2.2.4.3.	A propos de la doxycycline	165
2.2.5.	Niveau de sensibilité des éleveurs à la problématique de l'antibiorésistance	166
2.2.6.	Remarques émises par les éleveurs	168
3.	Discussion	168
3.1.	Limites de l'étude	168
3.1.1.	Représentativité des résultats.....	168
3.1.2.	Biais inhérents au recueil de données à l'aide de questionnaires	171
3.2.	Synthèse et mise en perspective des réponses à l'enquête obtenues auprès des vétérinaires équins et des éleveurs d'équidés.....	172
	Conclusion.....	179
	Références	183
	Annexe A.....	197
	Annexe B.....	214

Glossaire

Antibiogramme : Etude *in vitro* de la sensibilité d'une souche bactérienne à diverses molécules antibiotiques. Les résultats de l'antibiogramme permettent, pour un antibiotique testé, de savoir si la souche bactérienne isolée est sensible à cet antibiotique utilisé à une posologie standard, sensible à une forte posologie ou résistante.

Bactéricide : Pour un antibiotique, molécule capable de tuer les bactéries.

Bactériostatique : Pour un antibiotique, molécule capable d'inhiber la croissance des bactéries, sans les tuer.

Biodisponibilité : Pourcentage de la dose d'un médicament qui, après administration, atteindra la circulation sanguine (ou un site d'action donné).

Antibiotique **concentration-dépendant** : Antibiotique dont l'efficacité est corrélée à son pic de concentration atteint dans le sang.

Concentration de prévention des mutants : Concentration minimale en antibiotique nécessaire pour empêcher la sélection et la prolifération de souches bactériennes mutantes et devenues résistantes à l'antibiotique dans une population bactérienne sensible.

Concentration minimale bactéricide : Plus faible concentration en un antibiotique donné nécessaire pour tuer une bactérie donnée.

Concentration minimale inhibitrice : Plus petite concentration en antibiotique permettant d'inhiber toute culture macroscopiquement visible d'une souche bactérienne. La mesure de cette concentration permet de déterminer la sensibilité d'une bactérie pour un antibiotique donné.

Conjugaison bactérienne : Transfert horizontal de matériel génétique (d'ADN plasmidique ou chromosomique) d'une bactérie à une autre via un pont cytoplasmique.

Dyspnée : Difficulté à respirer.

Effet post-antibiotique : Durée pendant laquelle la suppression de la croissance bactérienne persiste après une brève exposition à un antibiotique.

Affection **endémique** : Affection dont la persistance est continue dans une région donnée.

Fenêtre de prévention des mutants : Plage de concentrations comprise entre la **concentration minimale inhibitrice** et la **concentration de prévention des mutants**, qui représente une zone de danger pour l'émergence de bactéries mutantes résistantes à un antibiotique donné. Il faut donc limiter la durée pendant laquelle la concentration en antibiotique se trouve dans cet intervalle afin de réduire la probabilité de développement d'une résistance au cours du traitement.

Macrophage : Cellule du système immunitaire, de la famille des **phagocytes**, essentielle à l'élimination des agents pathogènes et au déclenchement de la réaction immunitaire.

Opéron : Ensemble de gènes qui forment une unité d'information.

Pathognomonique : Qui caractérise spécifiquement une affection.

Phagocyte : Cellule dotée du pouvoir de **phagocytose**, c'est-à-dire capable d'internaliser et de détruire les microorganismes en les digérant.

Phagolysosome : Organite cellulaire résultant de la fusion du phagosome avec les lysosomes, au cours du processus de **phagocytose**.

Pharmacocinétique : Etude du devenir des médicaments après leur entrée dans l'organisme en suivant, au cours du temps, leur absorption, leur distribution, leur métabolisme et leur excrétion.

Pharmacodynamie : Etude de l'action exercée par les médicaments sur l'organisme.

Plasmide : Fragment d'ADN circulaire double brin, présent dans les cellules bactériennes et distinct du chromosome, capable de réplication autonome.

Plasmide conjugatif : Plasmide qui possède des gènes permettant son passage d'une bactérie à une autre par **conjugaison bactérienne**.

Polymérase : Enzyme qui catalyse une réaction de polymérisation (formation de polymères à partir de monomères, c'est-à-dire à partir de molécules pouvant être combinées à d'autres molécules pour former une molécule de grande dimension).

Ribosome : Complexe présent dans le cytoplasme des cellules intervenant dans la conversion de l'information génétique en protéines.

Antibiotique **temps-dépendant** : Antibiotique dont l'efficacité est corrélée au temps pendant lequel sa concentration dans le sang reste supérieure à la **concentration minimale inhibitrice**.

Affection **sporadique** : Affection survenant par cas isolés.

Transposon : Séquence d'ADN capable de se déplacer sur le brin d'ADN auquel elle appartient ou de s'insérer sur une autre molécule d'ADN (chromosomique ou plasmidique).

Saprophyte : Se dit d'un micro-organisme qui puise les substances nécessaires à sa survie dans les matières organiques en décomposition.

Sidérophore : Molécule produite par certains micro-organismes leur permettant de capter le fer dans leur environnement.

Infection **subclinique** : Infection non (encore) associée à des symptômes visibles.

Valeur sélective : Capacité d'un individu (ou d'un certain génotype) à se reproduire.

Zoonotique : Se dit d'une affection causée par un agent pathogène qui peut être transmis de l'animal aux hommes et inversement.

Liste des figures

- Figure 1 : Morphologie des bactéries *Rhodococcus equi* observées en microscopie électronique à transmission (barre d'échelle = 500 nm) (A), d'après Von Bargen et Haas (10) ; et morphologie des colonies de *Rhodococcus equi* cultivées sur gélose LB incubées à 30°C pendant 48h (B), d'après Vázquez-Boland et Meijer (11).**..... 26
- Figure 2 : Structure de l'enveloppe des mycobactéries.** Image issue du site <https://static.igem.org/mediawiki/2009/1/17/MbMyco.png>..... 27
- Figure 3 : Structure classique de l'acide mycolique présent dans la paroi de *Rhodococcus equi*,** d'après Sydor et al. (18)...... 29
- Figure 4 : Structure génétique des îlots de pathogénicité issus des plasmides codant pour les protéines VapA, VapB et VapN.** La couleur gris clair désigne les gènes n'intervenant pas dans la synthèse de protéines Vap ; la couleur gris foncée désigne l'opéron vir ; la couleur blanche désigne des gènes n'appartenant pas à l'îlot de pathogénicité qui est délimité par les têtes de flèches jaunes. D'après Vázquez-Boland et Meijer (11)...... 30
- Figure 5 : Représentation schématique des principales voies métaboliques et caractéristiques liées à la virulence de *Rhodococcus equi* ;** d'après Letek et al. (12). 33
- Figure 6 : Schéma résumant les principales différences entre les réponses immunitaires innées et adaptatives chez les poulains et chez les chevaux adultes ;** d'après da Silveira et al. (19)...... 41
- Figure 7 : Lésions de bronchopneumonie pyogranulomateuse causées par *Rhodococcus equi* chez des poulains.** Observation d'une consolidation marquée de la partie crâniale du poumon associée à la présence de nombreux abcès (A), d'après Vázquez-Boland et al. (14) ; et observation des lésions sur une coupe transversale de poumon (B), d'après Giguère et al. (34). 42
- Figure 8 : Lésions consécutives à une infection abdominale par *Rhodococcus equi*.** Observation d'une large abcès abdominal (en coupe transversale) chez un poulain âgé de 4 mois ayant présenté de l'amaigrissement, de la fièvre et des épisodes de coliques intermittents (A), d'après Vázquez-Boland (14) ; et de lésions de colite pyogranulomateuse causée par *Rhodococcus equi* (B), d'après Giguère (34). 46
- Figure 9 : Poulains présentant des effusions synoviales sur les articulations du tarse et du boulet à la suite d'une infection par *Rhodococcus equi* ;** respectivement d'après Cohen ; Vázquez-Boland et al. (4, 14). 46
- Figure 10 : Poulain atteint de rhodococcose présentant une uvéite (bilatérale) à médiation immune ;** d'après Heidmann et al. (45). 47

- Figure 11 : Image échographique d'un abcès pulmonaire.** Les flèches blanche, jaune et rouge désignent respectivement la plèvre pulmonaire, un artéfact en queue de comète et un abcès pulmonaire. Cliché réalisé par M. Venner (56). 52
- Figure 12 : Fiche d'examen échographique pulmonaire répertoriant les abcès observés.** Dans cet exemple un abcès de 4 cm de profondeur a été détecté en regard du 12^{ème} espace intercostal à droite, et un autre de 5 cm en regard du 4^{ème} espace intercostal à gauche. Ce poulain présente donc un « score pneumonie » de 9 cm ; d'après Picandet et Venner (56). 53
- Figure 13 : Clichés radiographiques (incidence latéro-latérale) pris sur des poulains atteints de rhodococcose et présentant des lésions de sévérité croissante (A < B < C) ;** d'après Giguère et al. (58). 54
- Figure 14 : Cliché radiographique révélant des lésions de physite et d'ostéomyélite sur la physe distale de l'os métatarsal III chez un poulain atteint de rhodococcose ;** d'après Heidmann et al. (45). 54
- Figure 15 : Concentration plasmatique en clarithromycine (CLA) obtenue après 5 jours de monothérapie à la dose de 7,5 mg/kg BID (« control ») ; et après 13 jours de bithérapie avec de la rifampicine (à la dose de 10 mg/kg BID) administrée en même temps que la clarithromycine (« with RIF ») ou 4 heures après (« before RIF »).** Le tableau indique les valeurs de biodisponibilités (F_{abs}) obtenues ; d'après Berlin et al. (71). 66
- Figure 16 : Concentration en érythromycine (ERY), en azithromycine (AZM) et clarithromycine (CLR) dans le PELF et les cellules obtenues par LBA (« BAL cells ») chez des poulains après administration d'une dose unique de 10 mg/kg ;** adapté de Suarez-Mier et al. (80). 67
- Figure 17 : Nombre moyen d'UFC de Rhodococcus equi en position intracellulaire dans des macrophages, dénombré après 48h de culture en présence de trois concentrations différentes d'azithromycine, de clarithromycine, d'érythromycine et de gamithromycine.** Les macrophages infectés cultivés en l'absence d'agent antimicrobien ont été utilisés comme témoin ; d'après Berghaus et al. (88). 71
- Figure 18 : Concentration moyenne en gamithromycine dans le plasma, les cellules du LBA, le PELF et les neutrophiles sanguins (suite à l'administration d'une unique dose de 6 mg/kg IM de gamithromycine chez des poulains sains).** La ligne horizontale en pointillés représente la CMI90 (1 µg/ml) contre Rhodococcus equi ; adapté de Berghaus et al. (88). 72
- Figure 19 : Evolution du score clinique moyen (A), de la numération leucocytaire moyenne (B), du score d'abcès moyen (C) et du nombre d'abcès moyens (D) chez des poulains atteints de bronchopneumonie au cours des 6 premières semaines suivant le début d'un traitement avec de la gamithromycine (GAM) ou avec l'association azithromycine-rifampicine (AZM-RIF) ;** d'après Hildebrand et al. (91). 74
- Figure 20 : Evolution du score d'abcès moyen chez des poulains atteints de bronchopneumonie au cours des 4 premières semaines suivant le début d'un traitement**

avec de la tulathromycine (TUL) ou avec l'association azithromycine-rifampicine (AZM-RIF) ; d'après Rutenberg et al. (95). 77

Figure 21 : Evolution du score d'abcès moyen chez des poulains atteints de bronchopneumonie après la mise en place d'un traitement avec l'association rifampicine-tulathromycine (Gr. 1) ou avec l'association rifampicine-azithromycine (Gr. 2) ; d'après Goebel et al. (96). 78

Figure 22 : Evolution du score d'abcès moyen chez des poulains atteints de bronchopneumonie au cours des 4 premières semaines suivant le début d'un traitement avec l'association azithromycine-doxycycline (AZM-DOX) ou avec l'association azithromycine-rifampicine (AZM-RIF) ; d'après Wetzig et al. (103). 83

Figure 23 : Schéma représentant les liens de cause à effet possibles expliquant l'émergence de souches de *R. equi* résistantes aux macrolides et à la rifampicine dans les élevages et les isolats cliniques, consécutivement à l'utilisation de l'échographie thoracique pour le dépistage précoce de lésions pulmonaires évoquant une infection par *R. equi* ; d'après Álvarez-Naeváez et al. (86). 91

Figure 24 : Evolution du pourcentage d'isolats cliniques de *Rhodococcus equi* résistants aux macrolides ou à la rifampicine sur la période de 1995 à 2017 d'après les données collectées dans trois laboratoires de diagnostic vétérinaire au Kentucky, Etats-Unis ; d'après Huber et al. (114). 92

Figure 25 : Tableau répertoriant le pourcentage d'isolats de *Rhodococcus equi* résistants à l'érythromycine ou à la rifampicine issus de divers prélèvements (respiratoires, cutanés, génitaux et autres) récoltés en France sur la période de 2006 à 2016 ; d'après Duchesne et al. (117). 93

Figure 26 : Graphiques représentant le nombre annuel d'isolats de *Rhodococcus equi* sensibles (en bleu) et résistants (en rouge) à l'érythromycine ou à la rifampicine provenant de prélèvement d'origine respiratoire ou digestive récoltés en France sur la période de 2006 à 2016 ; d'après Duchesne et al. (117). 94

Figure 27 : Mécanismes moléculaires de résistance de *R. equi* aux antimicrobiens ; d'après Cisek et al. (73). 95

Figure 28 : Diagramme statistique de la classification prédictive des gènes de résistance aux médicaments ; d'après Hu et al. (13). 95

Figure 29 : Cycles de transmission des infections par des bactéries résistantes aux antimicrobien entre les chevaux, les autres espèces animales, l'homme et l'environnement ; d'après Kabir et al. (121). 97

Figure 30 : Evolution du score d'abcès (A), du score clinique (B) et de la numération leucocytaire (C) au cours du traitement de poulains atteints d'une pneumonie modérée (Groupe 1) ou d'une pneumonie sévère (Groupe 2) dans un élevage où la rhodococcose est endémique ; d'après Lankenfeld et al. (125). 100

Figure 31 : Modèle de courrier de demande d'importation à adresser à l'ANSES-ANMV ; d'après Pouliquen (138).	110
Figure 32 : Département d'exercice des vétérinaires (n=26). Fond de carte vierge issu du site www.regions-departements-france.fr	118
Figure 33 : Pratique et lieu d'exercice des vétérinaires (n=26).	118
Figure 34 : Estimation du niveau d'antibiorésistance aux macrolides et à la rifampicine en France par les vétérinaires (n=26) sur une échelle de 0 (« Nul ») à 5 (« Très élevé ») (A), et répartition géographique des réponses (B). Le code couleur utilisé pour le fond de carte correspond au nombre de vétérinaires qui ont participé à l'enquête par département et est légendé dans la Figure 32.....	119
Figure 35 : Circonstances dans lesquelles les vétérinaires (n=26) réalisent un prélèvement (associé ou non à une demande d'antibiogramme) avant d'instaurer une antibiothérapie chez un poulain fortement suspect d'être atteint de rhodococcose.	120
Figure 36 : Types de prélèvements réalisés par les vétérinaires (n=26) afin d'obtenir un diagnostic de certitude de rhodococcose chez un poulain.	121
Figure 37 : Analyses demandées par les vétérinaires (n=26) afin d'obtenir un diagnostic de certitude de rhodococcose chez un poulain.	122
Figure 38 : Types de résultats d'antibiogrammes obtenus par les vétérinaires (n=23) après analyse d'un prélèvement réalisé chez un poulain fortement suspect de rhodococcose.	122
Figure 39 : Situations dans lesquelles les vétérinaires (n=26) instaurent une antibiothérapie pour la prise en charge de la rhodococcose chez un poulain. L'astérisque fait référence à un élevage où un prélèvement bactériologique datant de moins de trois mois est revenu positif pour <i>Rhodococcus equi</i> chez un autre poulain.....	123
Figure 40 : Ressenti des vétérinaires (n=26) sur le niveau de confiance que leur accordent les propriétaires quant à la nécessité d'instaurer au non une antibiothérapie chez un poulain atteint de manière subclinique par la rhodococcose.	124
Figure 41 : Nombre annuel de cas de rhodococcose traités par les vétérinaires (n=26).	124
Figure 42 : Fréquence des effets secondaires observés par les vétérinaires (n=7) après administration d'érythromycine par voie orale aux poulains atteints de rhodococcose.	126
Figure 43 : Modalités de prescription de l'azithromycine par les vétérinaires (n=26) pour le traitement de la rhodococcose.	127
Figure 44 : Fréquence des effets secondaires observés par les vétérinaires (n=18 à 20) après administration d'azithromycine par voie orale aux poulains atteints de rhodococcose.	128

Figure 45 : Fréquence des effets secondaires observés par les vétérinaires (n=6 à 7) après administration de clarithromycine par voie orale aux poulains atteints de rhodococcose.	129
Figure 46 : Fréquence des effets secondaires observés par les vétérinaires (n=9 à 10) après administration de tulathromycine par injection aux poulains atteints de rhodococcose.	130
Figure 47 : Fréquence des effets secondaires observés par les vétérinaires (n=10 à 11) après administration de gamithromycine par injection aux poulains atteints de rhodococcose.	131
Figure 48 : Fréquence des effets secondaires observés par les vétérinaires (n=15) après administration de doxycycline par voie orale aux poulains atteints de rhodococcose.	133
Figure 49 : Durée initiale de la prescription d'un traitement antibiotique contre la rhodococcose faite par les vétérinaires (n=26).	134
Figure 50 : Fréquence du suivi réalisé par les vétérinaires (n=25) suite à l'instauration d'une antibiothérapie contre la rhodococcose.	134
Figure 51 : Examens complémentaires réalisés par les vétérinaires (n=25) lors du suivi des poulains atteints de rhodococcose.	135
Figure 52 : Formule utilisée pour le calcul de la statistique Z.	142
Figure 53 : Répartition géographique et nombre de réponses obtenues à l'enquête auprès des éleveurs d'équidés (n=128). Fond de carte vierge issu du site www.regions-departements-france.fr	143
Figure 54 : Répartition du nombre de chevaux détenus dans les élevages (n=128).	143
Figure 55 : Répartition de la superficie des élevages (n=128).	143
Figure 56 : Distribution des élevages (n=128) en fonction du nombre de naissances annuel (A) ; et répartition géographique des élevages comptabilisant plus de 15 naissances par an (B). Le code couleur utilisé pour le fond de carte correspond au nombre d'éleveurs qui ont participé à l'enquête par département et est légendé dans la Figure 53.	144
Figure 57 : Distribution des élevages (n=128) selon leur situation épidémiologique par rapport à la rhodococcose et le degré de connaissance de cette affection par les éleveurs.	145
Figure 58 : Distribution des élevages (n=128) en fonction leur situation épidémiologique par rapport à la rhodococcose (A) ; et répartition géographique des élevages atteints par cette affection de manière endémique et sporadique (B). Les élevages non représentés n'ont jamais eu de cas de rhodococcose. Le code couleur utilisé pour le fond de carte correspond au nombre d'éleveurs qui ont participé à l'enquête par département et est légendé dans la Figure 53.	146

- Figure 59 : Répartition des élevages (n=128) selon le nombre de naissances qu'ils comptabilisent chaque année (A) ; et selon leur situation épidémiologique vis-à-vis de la rhodococcose (B).**..... 147
- Figure 60 : Répartition des élevages (n=122) selon leur superficie et le nombre d'équidés détenus.** Chaque élevage est représenté par un point. 148
- Figure 61 : Distribution des élevages (n=128) selon les signes cliniques qui peuvent inciter les éleveurs à prendre rapidement contact avec leur vétérinaire.** 149
- Figure 62 : Distribution des élevages (n=128) selon la mise en place de mesures de prévention contre la rhodococcose et leur situation épidémiologique vis-à-vis de cette affection.**..... 151
- Figure 63 : Mesures préventives contre la rhodococcose mises en place par les éleveurs (n=31) concernant la conduite d'élevage.** 153
- Figure 64 : Mesures préventives contre la rhodococcose mises en place par les éleveurs (n=31) concernant la gestion des pâtures.**..... 154
- Figure 65 : Mesures préventives contre la rhodococcose mises en place par les éleveurs (n=31) concernant la gestion des bâtiments.**..... 155
- Figure 66 : Mesures préventives médicales mises en place par les éleveurs (n=31) contre la rhodococcose.**..... 156
- Figure 67 : Mesures préventives contre la rhodococcose mises en place par les éleveurs ayant une activité de haras (n=19).** L'activité de « haras » est définie comme le fait d'avoir une activité d'étalonnier et/ou de suivi de reproduction et insémination de juments. 157
- Figure 68 : Distribution des réponses à la question « Avez-vous déjà eu à administrer un traitement contre la rhodococcose à un poulain ? » et répartition des éleveurs ayant déjà administré un traitement en fonction du nombre de poulains traités.** Sur le diagramme en secteurs, les couleurs verte, jaune et orange correspondent respectivement aux élevages qui n'ont jamais eu de cas de rhodococcose, aux élevages où l'affection est sporadique, et aux élevages où elle est endémique. 159
- Figure 69 : Répartition des éleveurs (n= 48) selon leur compréhension de la prescription et le respect de son application.** Le chiffre indiqué dans les barres de diagramme correspond au nombre d'éleveur ayant sélectionné une réponse donnée. Par exemple, parmi les 48 éleveurs qui ont répondu à la question, 33 éleveurs (soit 69%) ont bien compris la prescription. Les astérisques indiquent une différence significative ($|Z|>2$) entre les deux proportions indiqués par les extrémités du trait situé sous l'astérisque. 160
- Figure 70 : Modes d'administration des traitements par voie orale contre la rhodococcose utilisés par les éleveurs (n= 44).** Le chiffre indiqué dans les barres de diagramme correspond au nombre d'éleveur ayant sélectionné une réponse donnée. Par exemple, parmi les 44 éleveurs qui ont répondu à la question, 2 éleveurs (soit 5%) administrent les gélules ou les comprimés entiers directement dans la bouche du poulain. Les chiffres notés au-dessus des barres de

diagramme bleues indiquent une différence significative ($|Z|>2$) entre les proportions d'éleveurs mettant en place les différentes mesures de prévention, comparées deux à deux (cf. page 144).
..... 161

Figure 71 : Fréquence des effets secondaires observés par les éleveurs (n= 48) après administration de macrolides par voie orale (érythromycine, azithromycine ou clarithromycine) à leurs poulains. L'astérisque symbolise une différence significative ($|Z|>2$) par rapport à tous les autres effets secondaires observés. 162

Figure 72 : Usage des macrolides administrés par voie injectable (tulathromycine, gamithromycine) dans les élevages pour le traitement de la rhodococcose..... 164

Figure 73 : Fréquence des effets secondaires observés par les éleveurs (n= 18) après administration de macrolides par voie injectable (gamithromycine ou tulathromycine) à leurs poulains..... 165

Figure 74 : Usage de la doxycycline dans les élevages pour le traitement de la rhodococcose, et nombre de poulains traités par les éleveurs qui ont eu recours à cette molécule..... 166

Figure 75 : Niveau d'antibiorésistance aux antibiotiques utilisés pour traiter la rhodococcose en France estimé par les éleveurs (n=128)..... 167

Figure 76 : Connaissance de la législation relative à l'usage de la rifampicine par les éleveurs (n=128)..... 167

Figure 77 : Comparaison de la répartition géographique des réponses obtenues aux enquêtes auprès des vétérinaires équin (A) et des éleveurs d'équidés (B) avec la répartition géographique des cas de rhodococcose déclarés au RESPE sur la période du 1^{er} janvier 2023 au 14 novembre 2024 (C). Le code couleur utilisé pour le fond des cartes A et B correspond respectivement au nombre de vétérinaires et d'éleveurs qui ont participé aux enquêtes par département et est respectivement légendé dans les Figures 32 et 53. 170

Liste des tableaux

Tableau 1 : Affections extra-pulmonaires décrites chez les poulains infectés par <i>Rhodococcus equi</i> ; d'après Cohen (4) et Reuss et al. (40).	45
Tableau 2 : Comparaison des valeurs de sensibilité et spécificité de la numération des globules blancs (GB) pour le diagnostic de la rhodococcose chez le poulain obtenues dans deux études ; respectivement d'après Leclere et al., et Giguère et al. (47, 49). NE signifie « non évalué ».	50
Tableau 3 : Comparaison des valeurs de sensibilité et spécificité de la fibrinogénémie pour le diagnostic de la rhodococcose chez le poulain obtenues dans deux études ; respectivement d'après Leclere et al., et Giguère et al. (47, 49). NE signifie « non évalué ».	50
Tableau 4 : Valeurs de CMI d'isolats de <i>Rhodococcus equi</i> sensibles aux macrolides ; adapté de Giguère (64).	79
Tableau 5 : Valeurs de CMI d'isolats de <i>Rhodococcus equi</i> sensibles aux macrolides ; adapté de Giguère (64).	88
Tableau 6 : Molécules antibiotiques disponibles pour le traitement de la rhodococcose.	103
Tableau 7 : Mesures de gestion sanitaire visant à réduire les possibilités d'aérosolisation des bactéries et l'exposition des poulains ; respectivement d'après la saisine n° 2017-SA-0046 de l'ANSES, et Ferry et Tapprest (3, 33).	111
Tableau 8 : Mesures de gestion sanitaire visant à réduire la contamination bactérienne des sols et des locaux ; respectivement d'après la saisine n° 2017-SA-0046 de l'ANSES, et Ferry et Tapprest (3, 33).	112
Tableau 9 : Cas de résistances rencontrés par les vétérinaires (n=7) et efficacité du traitement antibiotique mis en place.	136
Tableau 10 : Actes inclus dans les protocoles de détection de la rhodococcose décrits par les éleveurs (n=128).	150
Tableau 11 : Listes des mesures préventives mentionnées par les éleveurs (n=23) comme étant vraiment efficaces contre la rhodococcose.	158

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AIC	Antibiotique d'importance critique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANMV	l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARN	Acide ribonucléique
ATT	Aspiration transtrachéale
BID	<i>Bis in die</i> (deux fois par jour)
CMB	Concentration minimale bactéricide
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CMI₅₀	Concentration minimale inhibant 50% des isolats bactériens
CMI₉₀	Concentration minimale inhibant 90% des isolats bactériens
CPM	Concentration de prévention des mutants
EPA	Effet post-antibiotique
GB	Globule blanc
Ig	Immunoglobuline
IM	Intramusculaire
IV	Intraveineux
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
LTB	Lavage trachéobronchique
MaG	Maltolate de gallium
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne
PD	Pharmacodynamie
PELF	« <i>Pulmonary epithelial lining fluid</i> », fluide de surface épithéliale pulmonaire
pH	Potentiel hydrogène
PHI	Plasma hyperimmun
PK	Pharmacocinétique
PO	<i>Per os</i> (voie orale)
<i>R. equi</i>	<i>Rhodococcus equi</i>
RESPE	Réseau d'épidémio-surveillance en pathologie équine
SAA	Sérum amyloïde A
SID	<i>Semel in die</i> (une fois par jour)
TLR	<i>Toll Like Receptors</i>
UFC	Unité formant colonie
Vap	« <i>Virulence-associated protein</i> », protéine associée à la virulence
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

La rhodococcose est une maladie infectieuse, causée par la bactérie *Rhodococcus equi*. Il s'agit de la principale cause de bronchopneumonie pyogranulomateuse chez les poulains âgés de 3 semaines à 6 mois.

Elle est présente dans certains élevages de chevaux de manière sporadique ou endémique. Lorsque les élevages sont atteints de manière endémique, de nombreux poulains sont affectés par la rhodococcose chaque année. L'infection demeure souvent subclinique, mais lorsqu'elle s'exprime cliniquement, le taux de mortalité peut atteindre 80% en l'absence de traitement.

Rhodococcus equi est une bactérie intracellulaire, ce qui la rend difficile à traiter. Le traitement de la rhodococcose a peu évolué au cours des dernières décennies et repose toujours sur l'utilisation d'un antibiotique critique, la rifampicine, associé à un autre antibiotique de la famille des macrolides. Cependant, un nombre croissant de résistance pour l'une ou l'autre de ces molécules, voire les deux, a été rapporté un peu partout dans le monde.

Il s'agit également d'une maladie zoonotique. Bien que les infections chez l'homme soient rares, leur incidence a augmenté ces dernières années, principalement chez les personnes immunodéprimées ou ayant subi une transplantation d'organe. Mais des cas, chez des personnes immunocompétentes, ont également été rapportés.

La gestion de la rhodococcose représente donc un enjeu économique majeur pour la filière équine et un enjeu de santé publique.

Cette thèse répond à trois objectifs :

- Réaliser une étude bibliographique synthétisant les recommandations actuelles en matière de prise en charge thérapeutique de la rhodococcose chez le poulain.
- Confronter les données bibliographiques aux pratiques de terrain à travers la diffusion d'un questionnaire auprès des vétérinaires exerçant une activité équine.
- Obtenir un témoignage des éleveurs d'équidés sur leur connaissance et méthodes de gestion et de prévention de la rhodococcose à travers la diffusion d'un questionnaire auprès des éleveurs ayant enregistré des naissances au cours des trois dernières années et hébergeant dans leur structure des poulains âgés de 1 à 6 mois.

Partie 1 : La rhodococcose chez le cheval

1. Importance de la rhodococcose

1.1. Répartition géographique et prévalence

La rhodococcose est une affection à **répartition mondiale**. Elle a été décrite pour la première fois chez le poulain en Hongrie en 1922. C'est en 1923 que la bactérie *Rhodococcus equi* (initialement dénommée *Corynebacterium equi*) a été isolée par Magnusson, en Suisse. Au cours des années suivantes, des cas ont été répertoriés plus largement en Europe, puis en Amérique du Nord et du Sud, en Australie, au Japon... (1). En revanche, la rhodococcose ne semble pas présente en Islande (2).

En France, les données du réseau d'épidémiologie-surveillance en pathologie équine (RESPE) montrent que des cas de rhodococcose sont signalés dans toutes les régions. Dans une étude préliminaire menée en 2006, la prévalence de l'affection était de 1,2% en Basse-Normandie (3).

Il est difficile de donner un taux de prévalence de cette affection dans les élevages dans la mesure où la rhodococcose est absente de certains élevages, ou présente de manière **sporadique** ou **endémique** dans d'autres. Dans les élevages où la rhodococcose est endémique, le taux de prévalence varie d'un élevage à l'autre, selon les années et les critères de détection de l'affection utilisés. Aux Etats-Unis, si on considère l'expression des signes cliniques, le taux d'incidence de cette affection chez les poulains de la naissance au sevrage varie entre 10% et 20% en moyenne. En revanche, si on considère la présence de lésions pulmonaires échographiques fortement évocatrices, le taux d'incidence peut atteindre 80% dans certains élevages (4).

1.2. Impact économique sur la filière équine

La rhodococcose entraîne d'**importantes pertes économiques pour les éleveurs**, notamment dans les élevages où elle est endémique. Ces pertes sont liées au coût des traitements, aux frais vétérinaires, à l'investissement humain nécessaire pour les soins des poulains, ainsi qu'à la mise en place de mesures de prévention (5).

La **mortalité** liée à la rhodococcose est également non négligeable. En France, une étude rétrospective portant sur 1352 poulains âgés de 24 heures à 1 an, autopsiés à l'Anses-Dozulé, a identifié la rhodococcose comme cause de décès dans 11,9% des cas. Ce chiffre s'élevait à plus de 25% chez les poulains âgés de 1 à 6 mois (3, 6).

Le traitement de la rhodococcose repose souvent sur une **antibiothérapie longue et coûteuse** (voir Partie 2). Par exemple, pour un poulain de 150 kg, le coût minimal de 30 jours de traitement, selon les formulations des médicaments disponibles et souhaitées, varie entre :

- 202€ à 494€ pour l'association rifampicine – érythromycine ;
- 282€ à 594€ pour l'association rifampicine – azithromycine ;
- 167€ à 244€ pour l'association rifampicine – clarithromycine ;
- 90€ à 139€ pour l'association rifampicine – tulathromycine (TULAVEN®) ;
- 112€ à 167€ pour l'association rifampicine – gamithromycine (ZACTRAN®) ;
- 276€ à 547€ pour l'association doxycycline (DOXYVAL 20%®) – azithromycine.

Ces estimations ont été calculées sur la base des prix indiqués dans le Vidal (7) et des prix de ventes pratiqués par la centrale d'achat Centravet pour les spécialités vétérinaires (la spécialité vétérinaire de l'érythromycine, ERYTHROVET®, n'est plus référencée dans cette centrale d'achat). Toutefois, ces estimations ne tiennent pas compte de la prise de poids du poulain, ni des coûts associés au suivi vétérinaire et aux thérapies complémentaires.

L'administration préventive de 2L de plasma hyperimmun représente un coût minimal de 350€.

1.3. Enjeux pour la santé publique

La rhodococcose est considérée comme une **maladie zoonotique**. Des cas d'infection à *Rhodococcus equi* (*R. equi*) chez l'homme ont été signalés dans le monde entier. La majorité des personnes infectées souffre d'une affection sous-jacente : infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), transplantation d'organe, cancer (leucémie, lymphome...), affection auto-immune, diabète sucré, dialyse... Toutefois, des cas ont également été rapportés chez des patients ne souffrant pas d'immunodéficience.

La grande majorité des infections se manifeste par une atteinte pulmonaire, généralement d'évolution subaiguë, se traduisant par de la toux, une pleurésie, de la fièvre et un amaigrissement. Les patients immunodéprimés présentent un risque accru de bactériémie et d'infection disséminée.

Le pronostic vital est variable selon les cas. Le taux de mortalité est d'environ 50 à 55% pour les patients souffrant d'une infection concomitante par le VIH ; 20 à 25% pour les patients souffrant d'une autre affection intercurrente à l'origine d'une immunodéficience ; et 11% pour les patients immunocompétents.

La principale voie d'infection suspectée chez les patients humains atteints par la rhodococcose est, comme chez les poulains, l'inhalation de la bactérie en suspension dans l'air ; sans exclure, une infection par ingestion des sécrétions trachéales (pour les formes digestives), ou une infection directe via des plaies ou les muqueuses (8). La concentration en souches virulentes de *R. equi* peut être élevée dans les box où des poulains atteints de rhodococcose sont hébergés (4).

Le pouvoir pathogène de *R. equi* est principalement lié à la présence d'un **plasmide** de virulence. Trois types de plasmides ont été identifiés, chacun ayant une préférence d'hôte (chevaux, porcs, bovins ou caprins). Ces trois types de plasmides ont été identifiés dans des isolats issus de personnes atteintes par la rhodococcose (8).

Ainsi, la présence de la bactérie dans les élevages peut présenter un risque pour l'homme. Ce risque étant faible, la rhodococcose n'est pas reconnue comme une maladie professionnelle. Toutefois, un lien avec une exposition à du bétail, des chevaux, leurs matières fécales, ou un environnement agricole a déjà pu être établi chez certains patients atteints de rhodococcose (9).

2. Etiologie

2.1. Caractéristiques générales de *Rhodococcus equi*

Rhodococcus equi appartient à la classe des *Actinomycetes*, à l'ordre des *Mycobacteriales* et à la famille des *Norcardiaceae*. Elle a été décrite pour la première fois par Magnusson en 1923 (initialement nommée *Corynebacterium equi*). C'est une bactérie à Gram positive, intracellulaire facultative, aérobic stricte, partiellement acido-résistante, capsulée, non sporulée, non mobile, relativement polymorphe (pouvant apparaître sous la forme de coccobacille, bacille ou filament en fonction des conditions environnementales et de sa phase de croissance), catalase-positif, oxidase-négative, et la plupart du temps uréase-positif. Les études *in vitro* ont montré que *Rhodococcus equi* croît de manière optimale à une température comprise entre 30°C et 37°C à pH neutre (compris entre 7 et 7,5). Elle peut être facilement cultivée en milieu gélosé. Les colonies sont reconnaissables par leur coloration orange ou rose saumon et leur aspect muqueux (Figure 1) (3).

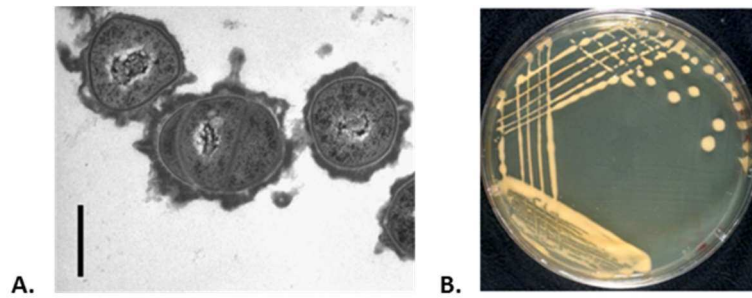


Figure 1 : Morphologie des bactéries *Rhodococcus equi* observées en microscopie électronique à transmission (barre d'échelle = 500 nm) (A), d'après Von Bargen et Haas (10) ; et morphologie des colonies de *Rhodococcus equi* cultivées sur gélose LB incubées à 30°C pendant 48h (B), d'après Vázquez-Boland et Meijer (11).

2.1.1. Structure de la bactérie

Le support de l'information génétique chez les bactéries repose sur un chromosome et sur un ou plusieurs plasmides contenant des gènes non essentiels mais conférant un avantage sélectif à la bactérie. Le génome de *Rhodococcus equi* est composé d'un chromosome circulaire et d'un plasmide de virulence circulaire. Deux souches de *R. equi* ont actuellement été séquencées : la souche type d'origine équine 103S, et la souche BJ13 isolée en 2013 dans un élevage de Pur-Sang Anglais à Beijing en Chine. Le chromosome circulaire était composé, respectivement, de 5 043 170 à 5 222 239 paires bases avec un total de 4 525 à 4 929 gènes probables (12, 13).

L'enveloppe bactérienne de *R. equi* est formée d'une membrane plasmique recouverte d'une paroi protégée par une capsule (Figure 2). La paroi est composée d'une couche interne de peptidoglycane sur laquelle est fixé un polymère de molécules d'arabinose et de galactose formant le peptidoglycane arabinoglactane. La couche supérieure de la paroi est riche en acides mycoliques, des acides gras ramifiés dont les longues chaînes carbonées sont incorporées à des glycolipides et liées de manière covalente au peptidoglycane arabinoglactane. Cette paroi est recouverte par capsule composée d'exopolysaccharidiques (3).

Enfin, *Rhodococcus equi* est dotée de 2 à 4 pili par cellule bactérienne, lui conférant des propriétés d'adhésion aux cellules (12).

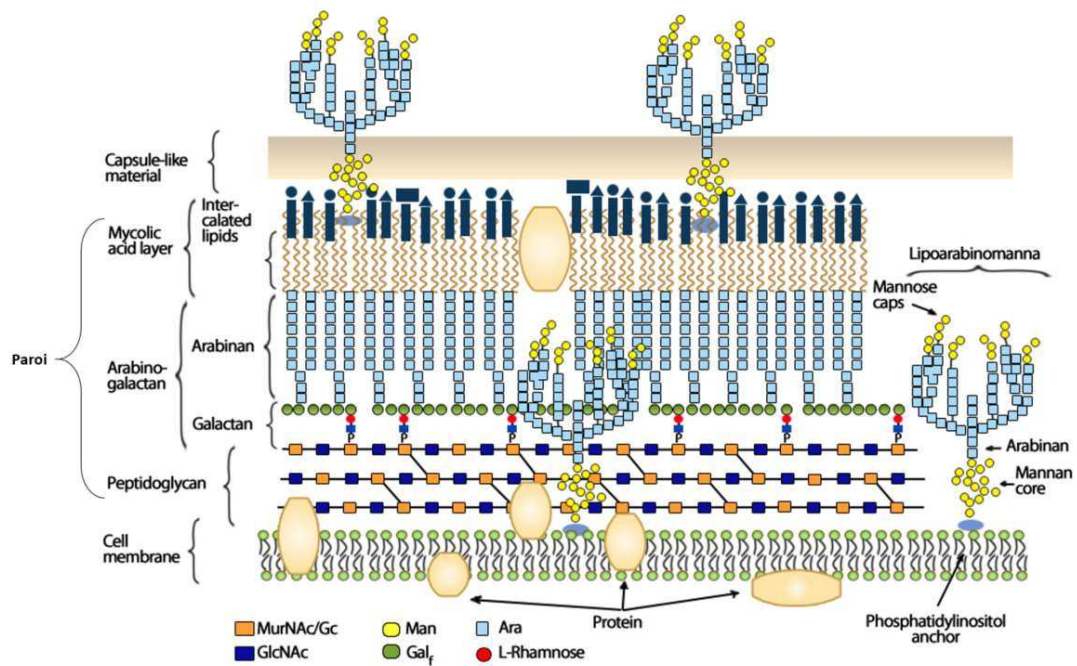


Figure 2 : Structure de l'enveloppe des mycobactéries.

Image issue du site <https://static.igem.org/mediawiki/2009/1/17/MbMyco.png>

2.1.2. Métabolisme et nutrition

R. equi est incapable de métaboliser les sucres, étant dépourvue de système de phosphotransférase des glucides. Elle assimile le carbone grâce à la métabolisation des acides gras et des acides organiques à courte chaîne (acétate, butyrate, lactate...). Lorsque la bactérie se retrouve *in vivo*, elle utilise majoritairement les lipides comme substrats pour sa croissance (12).

Comme source d'azote, *R. equi* est capable d'utiliser de nombreux acides aminés et dipeptides. Toutefois, elle peut se contenter de sources d'azote inorganiques, lui permettant de s'adapter à divers environnements, et notamment aux conditions de vies intracellulaires lors d'infections (12).

La thiamine (ou vitamine B1) est essentielle à la croissance de *R. equi*. Cependant, la bactérie est incapable de la synthétiser. Elle peut utiliser la thiamine synthétisée par de nombreuses autres bactéries présentes dans le tractus intestinal ou dans les sols enrichis en excréments. On suppose que pendant une infection, *R. equi* utilise de la thiamine dérivée de l'hôte infecté (12).

R. equi est capable de réduire les nitrates en nitrites. Elle possède plusieurs enzymes qui lui permettraient de réaliser la respiration anaérobie par dénitrification, nécessaire à la survie en milieu pauvre en oxygène tels que les tissus pyopgranulomateux nécrotiques, l'intestin ou le

fumier (12). Le monoxyde de carbone (CO) est une autre source potentielle de carbone et d'énergie pour *R. equi* par l'intermédiaire de l'enzyme CO déshydrogénase. Le dihydrogène (H₂) est également une source d'énergie potentielle via l'oxydation par une enzyme hydrogénase. Bien que l'importance de ces deux voies métaboliques ne soit pas encore clairement établie, ces deux gaz sont présents chez les espèces hôtes de la bactérie, notamment l'H₂ dans l'intestin, où il est produit par le métabolisme des bactéries commensales. L'utilisation du CO et de l'H₂ peut avoir lieu en condition aérobie ou anaérobie, par exemple lors de la dénitrification, et pourrait favoriser la survie de *R. equi* dans des environnements pauvres en nutriments et en oxygène (14).

R. equi possède de nombreuses enzymes lui permettant de lutter contre le stress oxydatif (12).

Le fer fait partie des oligo-éléments essentiels à la croissance de *R. equi*. La bactérie possède au moins trois systèmes d'acquisition du fer, dont un qui lui permet de croître dans des milieux à faible teneur en fer (14).

2.1.3. Ecologie

Rhodococcus equi est une bactérie ubiquiste. Il s'agit avant tout d'une **bactérie saprophyte du sol**. Elle est principalement isolée à la surface du sol, mais peut être retrouvée jusqu'à 30 cm de profondeur (en quantité 100 fois inférieure) (3).

Les substrats riches en acides gras, tels que les fèces des herbivores, favorisent sa croissance. Sa **présence dans le microbiote intestinal des herbivores** contribue à sa dissémination dans l'environnement via un **cycle oro-fécal** (15).

R. equi tolère une large gamme de pH, lui permettant de s'adapter à divers substrats. Sa croissance est optimale à pH neutre ou légèrement alcalin. Des valeurs de pH plus alcalines (pH > 9) ou acides (pH < 5) ont un effet bactériostatique (15). Il faut cependant atteindre un pH très acide (pH < 3) pour inactiver la bactérie (16). Sa température optimale de croissance se situe entre 30 et 37°C. La viabilité de la bactérie commence à décroître à des températures supérieures à 45°C (17).

Sa capsule formée d'exopolysaccharides et ses nombreuses enzymes luttant contre le stress oxydatif lui permettent de résister aux stress environnementaux et à la dessiccation (10, 12).

Rhodococcus equi peut ainsi survivre dans des sols secs et pauvres en nutriments, et en suspension dans l'air (14).

2.2. Pouvoir pathogène

Rhodococcus equi est un pathogène opportuniste pour différentes espèces hôtes, où il agit comme un parasite intracellulaire facultatif. *R. equi* héberge plusieurs facteurs de virulence lui permettant de survivre et de se répliquer dans les cellules phagocytaires mononuclées, tels que les **macrophages** alvéolaires lors d'infection pulmonaire chez les poulains (voir Partie 1, section 4).

2.2.1. Facteurs pariétaux de virulence

Il a été démontré que l'acide mycolique (Figure 3) joue un rôle dans la virulence de *R. equi*. Lorsque les bactéries sont dépourvues de l'enzyme « KasA » nécessaire à l'élongation de la chaîne meromycolate, leur capacité de prolifération dans les macrophages est diminuée et une corrélation avec une augmentation de la formation de **phagolysosomes** a été observée. Ceci suggère que les acides mycoliques à longue chaîne interviennent dans la modulation du trafic vacuolaire au sein des macrophages (14). L'acide mycolique serait également incriminé dans la formation de granulomes (3).

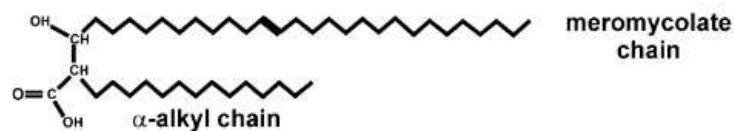


Figure 3 : Structure classique de l'acide mycolique présent dans la paroi de *Rhodococcus equi*, d'après Sydor et al. (18).

L'enveloppe bactérienne de *R. equi* contient également un glycolipide, le lipoarabinomannane, qui lors de l'infection des macrophages semble jouer un rôle important dans la réponse cytokinique pro-inflammatoire et régulatrice observée (14).

2.2.2. Facteurs plasmidiques de virulence

D'après von Bargen et Haas (10) ; Vázquez-Boland et al. (14) ; da Silveira et al. (19)

La virulence de *Rhodococcus equi* est principalement liée à la présence d'un **plasmide** de virulence. Ce plasmide contient une séquence d'ADN codant pour une petite famille de protéines associées à la virulence nommées « **Vap** » (pour « virulence-associated protein »). Trois types de plasmides de virulence ont été identifiés, chacun étant plus adapté (mais non

spécifique) à un type d'hôte. **Le plasmide qui code pour les protéines VapA a été le plus souvent identifié chez les chevaux**, celui qui code pour les protéines VapB chez les porcs, et celui qui code pour les protéines VapN chez les bovins et les caprins.

Ces plasmides contiennent des « îlots de pathogénicité ». Ces îlots contiennent des gènes codant pour des protéines Vap, des gènes régulateurs et des gènes dont la fonction est encore inconnue (Figure 4). Les gènes codant pour des protéines Vap ont des séquences très homologues, avec une extrémité C-terminale très conservée et une extrémité N-terminale variable. En revanche, le reste des régions constituant les îlots de pathogénicité sont très variables.

La **protéine VapA** est la plus étudiée, en raison de son importance dans le développement de l'affection chez les chevaux. Le plasmide VapA est formé d'environ 80 à 85 paires de kilobases et contient un îlot de pathogénicité codant pour la protéine VapA (et huit autres protéines VapC, VapD, VapE, VapF, VapG, VapH, VapI et VapX d'importance secondaire). **Les souches de *Rhodococcus equi* ne contenant pas le plasmide VapA n'ont pas la capacité de survivre en milieu intracellulaire et ne sont pas virulentes.** La protéine VapA seule, en l'absence des autres produits synthétisés par l'îlot de pathogénicité, n'est pas non plus suffisante à la virulence.

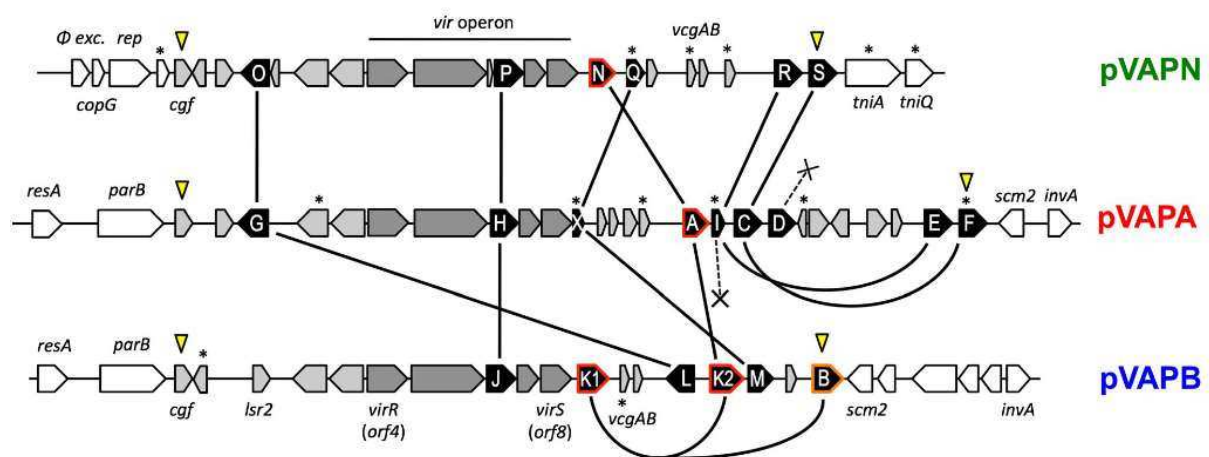


Figure 4 : Structure génétique des îlots de pathogénicité issus des plasmides codant pour les protéines VapA, VapB et VapN. La couleur gris clair désigne les gènes n'intervenant pas dans la synthèse de protéines Vap ; la couleur gris foncée désigne l'opéron vir ; la couleur blanche désigne des gènes n'appartenant pas à l'îlot de pathogénicité qui est délimité par les têtes de flèches jaunes. D'après Vázquez-Boland et Meijer (11).

D'autres gènes plasmidiques sont potentiellement impliqués dans la virulence (Figure 4) :

- le gène *orf3* codant pour une enzyme jouant un rôle dans la régulation des protéines, de l'ADN ou de petites molécules ;
- le gène *Isr2* codant pour une protéine impliquée dans la protection contre les intermédiaires réactifs de l'oxygène, le contrôle de la composition de la paroi en acide mycolique et la formation de biofilms ;
- le gène *vcbB* codant pour une protéine conservée chez les mycobactéries pathogènes ;
- le gène *scm2* codant pour une enzyme nécessaire à la formation d'un précurseur intervenant dans les voies de synthèse des acides aminés aromatiques, du folate (vitamine B9) et des sidérophores ;
- l'opéron *vir* formé de gènes régulant l'expression du gène VapA (*orf4* et *orf8*) et de gènes codant pour diverses protéines dont une Vap et des transporteurs.

Les mécanismes de régulation de l'expression de ces gènes sont complexes. Les études *in vitro* ont montré que la transcription des gènes de l'îlot de pathogénicité était régulée par la température et le pH avec une forte induction de la transcription à 37°C et pH 6,5. La présence d'agents oxydants et les variations de concentration en fer et en magnésium semblent également agir comme des signaux modulateurs.

Le mécanisme d'action de la protéine VapA n'est pas encore complètement élucidé. On sait cependant que suite à la phagocytose de la bactérie par le **macrophage**, elle agit principalement sur l'inhibition de l'acidification et de la dégradation des protéines dans le **phagolysosome**.

Des études ont montré que l'acidification du phagosome, qui se produit dans les 2 heures suivant la phagocytose, induit des changements de conformation de la protéine VapA (et d'autres protéines Vap). Après un temps d'incubation long, le pH de la vacuole diffère selon la souche bactérienne infectante : le pH continue à diminuer et reste faible jusqu'à destruction de la bactérie lors d'une infection par une souche non virulente ; alors que lors d'une infection par une souche virulente, le pH est progressivement neutralisé et maintenu autour de la neutralité.

La protéine VapA se retrouve à la surface de *R. equi* ou est sécrétée. Lorsqu'elle est sécrétée, elle peut s'accumuler sur la membrane de la vacuole qui entoure la bactérie à l'intérieur de la cellule hôte. Il existe deux théories expliquant le mécanisme par lequel la protéine VapA permet le maintien d'un pH neutre dans le phagosome. La première suppose que la liaison de VapA avec la membrane de la vacuole permet la sortie d'ions H⁺ acidifiants de la

vacuole par perméabilisation de la membrane ; la seconde suppose, qu'en plus de ce mécanisme, VapA exclut l'ATPase à protons vacuolaire (enzyme permettant l'entrée de protons H⁺ dans la vacuole) de la membrane du phagosome.

L'étude de marqueurs spécifiques des différents stades de maturation du phagosome a montré que lorsque le phagosome contient une souche virulente de la bactérie, sa maturation est avortée et la fusion avec le lysosome n'a pas lieu.

De plus, il a été démontré que la protéine VapA se lie à l'acide phosphatidique du phagosome lors de la diminution du pH. Or, l'acide phosphatidique est un médiateur important au sein des macrophages intervenant dans la régulation de divers processus cellulaires impliqués dans l'immunité, l'inflammation et la signalisation cellulaire. Les conséquences exactes de cette interaction ne sont pas encore élucidées.

Toutes ces données suggèrent que la protéine VapA joue un rôle lors d'une incubation prolongée **en empêchant le bon déroulement de la maturation du phagosome et la fusion avec le lysosome**, permettant ainsi la survie et la multiplication des souches virulentes de *R. equi* dans les macrophages.

2.2.3. Facteurs chromosomiques de virulence

La synthèse de pili cyto-adhésifs est codée par un îlot de 9 gènes chromosomiques. Les pili sont de longs tubes rigides de protéines, généralement présents au nombre de 2 à 4 par cellule bactérienne. Leur rôle dans l'infection des poumons a été démontré chez la souris. Les pili permettent l'adhésion aux cellules épithéliales et aux macrophages (14).

Le chromosome bactérien code également pour des exo-enzymes solubles, nommées « equi factors », comprenant des cholestérol-oxydases et une phospholipase C dont l'action combinée peut conférer à *R. equi* un pouvoir membranolytique (20).

Le gène *aceA* code pour l'isocitrate lyase. Cette enzyme est essentielle à la néoglucogenèse et à la synthèse d'intermédiaires métaboliques formés à partir d'acétate ou d'acides gras dérivés de l'acétylCoA (la bactérie étant incapable d'utiliser les sucres comme sources de carbone). Il a été montré (chez la souris et le poulain) qu'une mutation de ce gène est à l'origine d'une altération de la prolifération de la bactérie dans les macrophages et d'une diminution de la virulence (14).

Le fer est un oligo-élément essentiel à la croissance de *R. equi*. Son acquisition est permise par plusieurs sidérophores. Chez la souris, il a été montré que le sidérophore (« *hydroxamate siderophore rhequichelin* ») codé par le cluster de gène *rhbABCDE* est nécessaire à la prolifération de la bactérie dans les macrophages (14).

Deux enzymes essentiellement aux premières étapes de la biosynthèse des acides aminés aromatiques (phénylalanine, tryptophane et tyrosine) sont codées par le chromosome bactérien. Ces enzymes (la « *AroQ chorismate mutase REQ23860* » et la « *binfunctional TrpE/G anthranilate synthase REQ23850* ») sont nécessaires à une prolifération efficace de la bactérie dans les macrophages (14).

D'autres gènes chromosomiques, non décrits ici, se sont avérés ou sont supposés nécessaires à la virulence de *R. equi*. Tous les mécanismes ne sont pas encore élucidés, la pathogénicité et la virulence *Rhodococcus equi* reposant sur la coopération de nombreux gènes plasmidiques et chromosomiques (Figure 5).

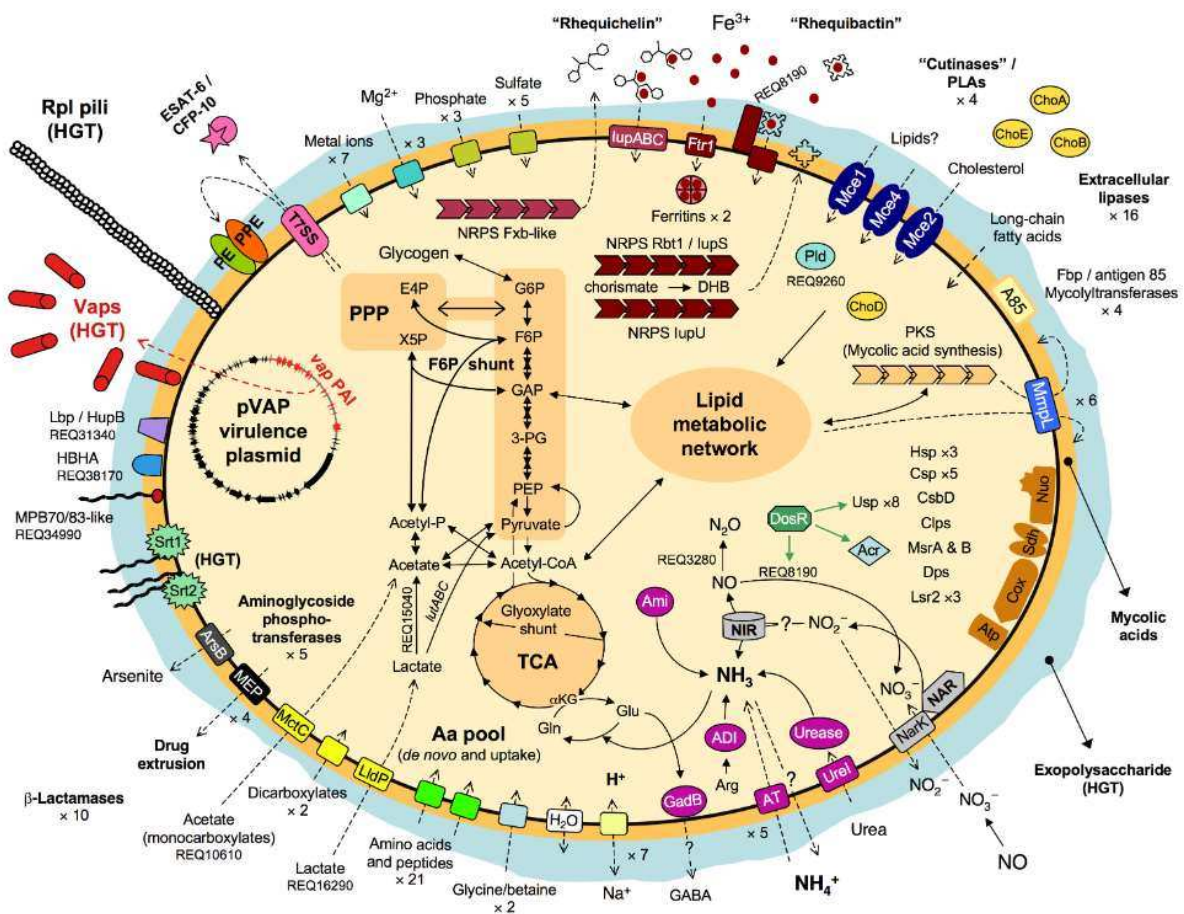


Figure 5 : Représentation schématique des principales voies métaboliques et caractéristiques liées à la virulence de *Rhodococcus equi* ; d'après Letek et al. (12).

3. Epidémiologie

3.1. Epidémiologie descriptive

3.1.1. *Age*

La rhodococcose atteint les **poulains âgés de 3 semaines à 6 mois**. L'affection se déclare le plus souvent vers l'âge de 2 mois (3). Les chevaux adultes ne sont pas atteints, sauf, rarement, en cas d'immunodépression ou d'affections intercurrentes (21).

3.1.2. *Sexe*

Aucune prédisposition liée au sexe des poulains n'a été mise en évidence à ce jour.

3.1.3. *Races*

Toutes les races de chevaux sont affectées par la rhodococcose. Les différences de prévalence qui peuvent être observées entre les races sont à mettre en relation avec des pratiques d'élevages différentes (3).

Les études portant sur la rhodococcose chez les autres équidés (ânes et zèbres) sont quasiment inexistantes. Une enquête épidémiologique a montré l'existence d'une séropositivité à *R. equi* chez des ânes asymptomatiques dans le Sud-Est de la Turquie (22). Une étude menée en Zambie a révélé la présence de la bactérie dans les fèces de certains zèbres, mais aucune souche virulente n'a été identifiée (23). Cependant, à ce jour, aucune étude ne rapporte une expression de l'affection semblable à celle observée chez les chevaux, chez les ânes (*Equus asinus*) et les zèbres (*Equus zebra*) (24).

3.1.4. *Prédispositions génétiques*

Certains vétérinaires ont observé que des poulains nés de certaines juments développent plus souvent une pneumonie à *R. equi*, comparé à des poulains nés d'autres juments dans un même environnement (25).

Des études ont mis en évidence plusieurs mutations associées à une susceptibilité accrue à cette infection. Parmi ces mutations, des gènes impliqués dans l'immunité innée, tels que la *transferrine*, *IL1RN*, *IL1B*, *SLC11A1*, et *IL7R* ont été identifiés. D'autres études portant sur le polymorphisme nucléotidique ont identifié un marqueur sur le chromosome équin 26, lié au gène *TRPM2*, comme étant associé à la pneumonie (19).

3.1.5. Formes épidémiologiques

La rhodococcose est **absente** dans de nombreux élevages. Lorsqu'elle est présente, elle peut s'exprimer de manière **sporadique** (rars cas exceptionnels) ou **endémique** (cas récurrents à chaque saison), généralement en lien avec la taille de l'élevage et le nombre de naissances annuel (3).

3.2. Epidémiologie analytique

Le développement de la rhodococcose repose sur trois éléments : la **virulence de la bactérie** *Rhodococcus equi* (voir Partie 1, section 2.2.), sa **présence** et sa **charge dans l'environnement**, et la **sensibilité du poulain** à l'infection.

3.2.1. Sources de contamination

Bactérie tellurique, *Rhodococcus equi* a été isolée dans le sol de nombreux élevages équiens, ayant ou non un historique de rhodococcose (26). Elle peut être retrouvée dans différents types de sol et en suspension dans l'air et les poussières présentes à la fois dans les bâtiments d'hébergement des chevaux, les allées et les chemins, ou les paddocks (3).

La bactérie étant présente dans le microbiote intestinal des chevaux, **les crottins participent à l'enrichissement progressif de l'environnement en bactérie**, dans des proportions variables en souches virulents et non virulentes, grâce à un cycle sol-animal (3). Le cheval ingère la bactérie en broutant, cette dernière survie et se multiplie dans le tube digestif (principalement dans le caecum), et est excrétée dans les crottins (15).

Chez les chevaux adultes, le nombre de *R. equi* hébergé dans les crottins a été estimé à moins de 2 000 unités formant colonie (UFC)/gramme. Les souches virulentes représentent moins de 10 à 15% de la population de *R. equi* fécale. Chez les poulains, ces chiffres sont plus élevés. Les crottins des poulains sains hébergent entre 1 000 et 10 000 UFC de *R. equi*/gramme. Les souches virulentes représentent 10 à 40% de la population de *R. equi* fécale (15).

Ce sont les poulains malades qui contribuent le plus à l'enrichissement des sols en souches bactériennes virulentes. Par déglutition d'une grande quantité de bactéries expectorée, les poulains déclarant une pneumonie enrichissent leur contenu intestinal en souches virulentes (3). Ainsi, la concentration de *R. equi* dans les crottins de ces poulains peut atteindre 1 à 100 millions d'UFC par gramme avec une population bactérienne fécale comprenant 80% (ou plus) de souches virulents (15).

Les bactéries ont la capacité de transférer une partie de leur matériel génétique de manière « horizontale », c'est-à-dire entre individus non apparentés. Ainsi, une fois l'environnement contaminé par des souches virulentes, le plasmide de virulence peut être transféré aux souches non virulentes par conjugaison bactérienne, facilitant l'enrichissement progressif ou le maintien de bactéries virulentes dans les élevages (3).

3.2.2. Modes de contamination

Les poulains peuvent être infectés par la bactérie par trois voies différentes : respiratoire, digestive et via des plaies. Cette dernière voie est possible dans des environnements très contaminés mais reste d'importance mineure.

La voie digestive contribue à l'enrichissement du microbiote intestinal, suite à l'ingestion d'aliment ou d'eau contaminée. La bactérie peut être détectée dans les crottins des poulains dès la première semaine de vie et atteint un pic de contraction entre 3 et 12 semaines d'âge (15). Ce mode de contamination peut conduire à une infection subclinique. Cependant, expérimentalement, il n'a pas permis d'induire de lésions pulmonaires (3).

La principale voie de contamination associée au développement d'une infection pulmonaire est la voie respiratoire. Les poulains s'infectent par **inhalation d'aérosols d'origine environnementale** (air, poussières en suspension) contenant des souches virulentes de *R. equi* (3). La contamination directe de poulains sains par les aérosols émis par des poulains malades a été envisagée. Il a été montré que l'air collecté à proximité des naseaux des poulains est significativement plus riche en souches virulentes de *R. equi* par rapport à l'air environnemental. Cependant, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre la quantité de souches virulentes exhalées par les poulains atteints de pneumonie et par les poulains sains (27).

3.2.3. Facteurs de sensibilités des poulains

Le développement d'une pneumonie à *R. equi* chez les poulains dépend de trois principaux facteurs : de leur **sensibilité à l'infection**, de l'**âge auquel ils sont exposés** à la bactérie et de la **quantité de souches virulentes inhalées** (3).

La sensibilité à l'infection est propre à chaque poulain et dépend de la qualité de ses défenses immunitaires (voir Partie 1, section 4.2.).

Les poulains sont infectés par la bactérie peu de temps après la naissance, et deviennent de moins en moins sensibles à l'infection avec l'âge (21). Plusieurs études ont montré qu'une exposition des poulains à une forte concentration de souches virulentes dans l'air durant leurs deux premières semaines était significativement associée au développement d'une pneumonie à *R. equi* (3).

Les études expérimentales suggèrent que la dose minimale de bactéries virulentes infectantes inhalées nécessaire au développement d'une pneumonie est de 1000 UFC/poulain (27).

3.2.4. Facteurs de risques liés à l'environnement et à la gestion de l'élevage

Il a été établi que la principale voie d'infection pulmonaire des poulains est l'inhalation de souches virulentes de *R. equi* présentes dans les poussières et aérosols peu de temps après leur naissance. Plusieurs études ont montré une absence de corrélation entre la proportion de bactéries virulentes retrouvées dans le sol des élevages et la prévalence des cas de pneumonie chez les poulains. En revanche, **une corrélation positive a été établie entre la concentration souches virulentes de *R. equi* dans l'air et la prévalence des cas de pneumonie** (3). Ainsi, deux types de facteurs environnementaux interviennent dans le risque de développer la rhodococcose : les facteurs favorisant la mise en suspension de la bactérie dans l'air, et les facteurs favorisant l'exposition des poulains à des quantités importantes de souches virulentes aérosolisées.

3.2.4.1. Nature et caractéristiques du sol

Comparés aux sols argileux, les sols sablonneux ont une moins bonne capacité de rétention d'eau et sont généralement plus pauvres en nutriments. Ces caractéristiques peuvent favoriser la survie et la réplique des souches virulentes de *R. equi*. De manière générale, les sols secs (taux d'humidité < 10%) favorisent la mise en suspension de la bactérie (26).

L'impact du pH des sols est encore incertain. Dans une étude réalisée en Basse-Normandie, une association entre le pH du sol et le statut des élevages par rapport à la rhodococcose (« affectés » ou « non affectés ») a été observée. Le pH des sols était plus faible dans les élevages affectés (entre 5,84 et 7,89) que dans les élevages non affectés (entre 6,41 et 8,23) (28). Cependant ces plages de pH se recoupent et la différence n'était pas significative. Dans une autre étude menée en Australie, la proportion de souches virulentes de *R. equi* était

généralement supérieure dans les échantillons de sols plus acides, mais cette différence n'était pas non plus statistiquement significative (26).

3.2.4.2. Hébergement

Il a été montré que la **concentration de *R. equi* dans les aérosols est significativement plus élevée dans les box et les écuries que dans les paddocks ou les prairies** (29, 30). Dans trois élevages de chevaux en Irlande où la rhodococcose était endémique, la probabilité de détecter des souches virulentes de *R. equi* dans les aérosols des bâtiments d'hébergement était 17,3 fois plus élevée que dans les aérosols des paddocks (29). Ainsi, l'hébergement des poulains en box est positivement associé au risque de développer la rhodococcose.

3.2.4.3. Taille et superficie de l'élevage

En comparant les élevages atteints par la rhodococcose de manière endémique aux autres élevages, plusieurs études ont permis d'identifier des facteurs corrélés à une incidence accrue de pneumonies en rapport avec le nombre de chevaux et la superficie de l'élevage.

La présence d'une **population de plus de 15-17 poulains** représente un facteur de risque significatif selon deux études menées aux Etats-Unis (31, 32). Dans une étude menée en Basse-Normandie, 61% des élevages endémiques dénombrèrent au moins 15 naissances par an (33).

De plus, dans les élevages bas-normands affectés par la rhodococcose, **l'atteinte ou le dépassement des capacités maximales d'accueil des poulinières et le mélange de juments résidentes et de passage** ont été identifiés comme faisant partie des principaux facteurs de risques (33).

3.2.4.4. Conditions météorologiques

Les **temps chauds, secs et venteux** favorisent la mise en suspension des poussières et des particules provenant du sol. Le risque d'aérosolisation de la bactérie est d'autant plus grand que la surface enherbée est réduite (14).

3.2.4.5. Saison des naissances

La période de naissance des poulains joue un rôle important sur le développement de la rhodococcose. En Basse-Normandie, la **naissance « tardive » des poulains sur la période de mai à juin** a été identifiée comme l'un des principaux facteurs de risque d'apparition de cas de pneumonie (33). Cette observation s'explique par la superposition de conditions

météorologiques chaudes et sèches favorisant la mise en suspension des bactéries avec la période de sensibilité maximale des poulains à l'infection.

4. Physiopathologie et immunologie

4.1. Pathogénie de l'infection

4.1.1. Pathogénie de l'infection pulmonaire

D'après Vázquez-Boland et al. (14)

L'infection par *R. equi* se produit principalement suite à l'inhalation de la bactérie par le poulain. *R. equi* progresse dans les voies respiratoires jusqu'à atteindre la lumière alvéolaire. Dans les voies respiratoires profondes, les **macrophages** alvéolaires (cellules résidentes de l'immunité innée) forment une ligne de défense entre le milieu extérieur et l'épithélium pulmonaire.

Différents mécanismes de reconnaissance conduisent à l'internalisation de la bactérie dans les macrophages par phagocytose et à la sécrétion de nombreux médiateurs chimiques pro-inflammatoires (les cytokines et chimiokines) permettant le recrutement d'autres cellules du système immunitaire.

A l'intérieur des macrophages, la bactérie se retrouve dans une vacuole nommée phagosome. Le phagosome fusionne avec le lysosome (organite cellulaire contenant des enzymes permettant la dégradation de la majorité des macromolécules biologiques) et forme le phagolysosome. La bactérie est détruite dans le phagolysosome grâce à l'action combinée d'un pH très acide (autour de 3,5-4), de nombreuses enzymes hydrolytiques, et la formation de radicaux libres oxygénés microbicides.

Cependant, la synthèse de protéines VapA par les souches virulentes de *R. equi* suite à la phagocytose permet à la bactérie d'échapper à ces mécanismes de dégradation et favorise sa réplication. La multiplication incontrôlée des bactéries entraîne la destruction des macrophages par nécrose, ce qui contribue à la libération de signaux pro-inflammatoires et conduit à la formation d'abcès et à des destructions tissulaires.

4.1.2. Eléments de pathogénie spécifiques aux infections extra-pulmonaires

Les mécanismes conduisant à l'infection de sites extra-pulmonaires ne sont pas encore bien élucidés.

L'hypothèse principale est que ces présentations cliniques résultent d'un passage de la bactérie dans le sang (21). Toutefois, aucun lien n'a pu être établi entre une hémoculture positive à *R. equi* et une forme d'infection extra-pulmonaire spécifique. Les mécanismes entraînant une bactériémie et le moment où celle-ci est la plus susceptible de se produire sont mal identifiés. Il est suspecté qu'une bactériémie intermittente ou persistante soit à l'origine d'une propagation « métastatique » de l'infection (34).

Il a également été observé que les lésions intestinales étaient souvent secondaires aux lésions pulmonaires. Cette observation a été reliée avec la déglutition d'une quantité importante de souches bactériennes virulentes expectorées, à la suite d'une infection pulmonaire (3).

4.2. Facteurs immunologiques de sensibilité des poulains à l'infection

D'après da Silveira et al. (19)

Suite à la pénétration d'un agent pathogène dans l'organisme, la réponse immunitaire se met en place en deux étapes fortement imbriquées. La réponse immunitaire innée permet une première réponse immunitaire rapide et non spécifique. Elle prépare également la mise en place de la réponse immunitaire adaptative, plus tardive, mais spécifique de l'agent pathogène et permettant une mise en mémoire.

Les facteurs immunitaires de sensibilité des poulains à l'infection par *R. equi* n'ont pas encore été totalement élucidés. **Cette sensibilité accrue peu après la naissance est probablement liée à la naïveté et l'immaturité de leurs réponses immunitaires innées et adaptatives.**

Chez le jeune poulain, les **cellules présentatrices d'antigène sont encore immatures**. La fonction de présentation d'antigène, essentielle à la mise en place de la réponse immunitaire adaptative, est altérée et la production de cytokine est déficiente, notamment en interféron- γ (IFN- γ).

De manière générale, **la production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires basale (IFN- γ , IL-6) ou induite (CXCL10, IL-4, IL-17) est réduite**, alors que **la production de l'IL-10, cytokine anti-inflammatoire, est augmentée**. Cette altération du profil cytokine chez le poulain nouveau-né a de nombreuses conséquences dont notamment l'affaiblissement de l'action de tous les types de lymphocytes T « helpers » (Th1, Th2, Th17), l'altération de l'activité microbicide des macrophages (par diminution de la sécrétion d'espèces réactives de l'oxygène), et l'altération du recrutement des cellules T effectrices.

Chez le poulain âgé de moins de 3 semaines, **l'activité des lymphocytes T cytotoxiques est également réduite**. Or ces cellules ont un rôle crucial dans la diminution de la charge pathogène en éliminant les macrophages infectés par la bactérie.

Enfin, l'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire a montré une différence de profil leucocytaire entre les jeunes poulains et les chevaux adultes. Les poulains ont un **pourcentage plus élevé de macrophages alvéolaires et un pourcentage plus faible de lymphocytes**. Or, il a été montré, chez le poulain comme chez l'adulte, que la survie intracellulaire des souches bactériennes virulentes est supérieure dans les macrophages alvéolaires que dans les macrophages dérivés des monocytes.

La Figure 6 résume les différences de la réponse immunitaire entre les jeunes poulains et les chevaux.

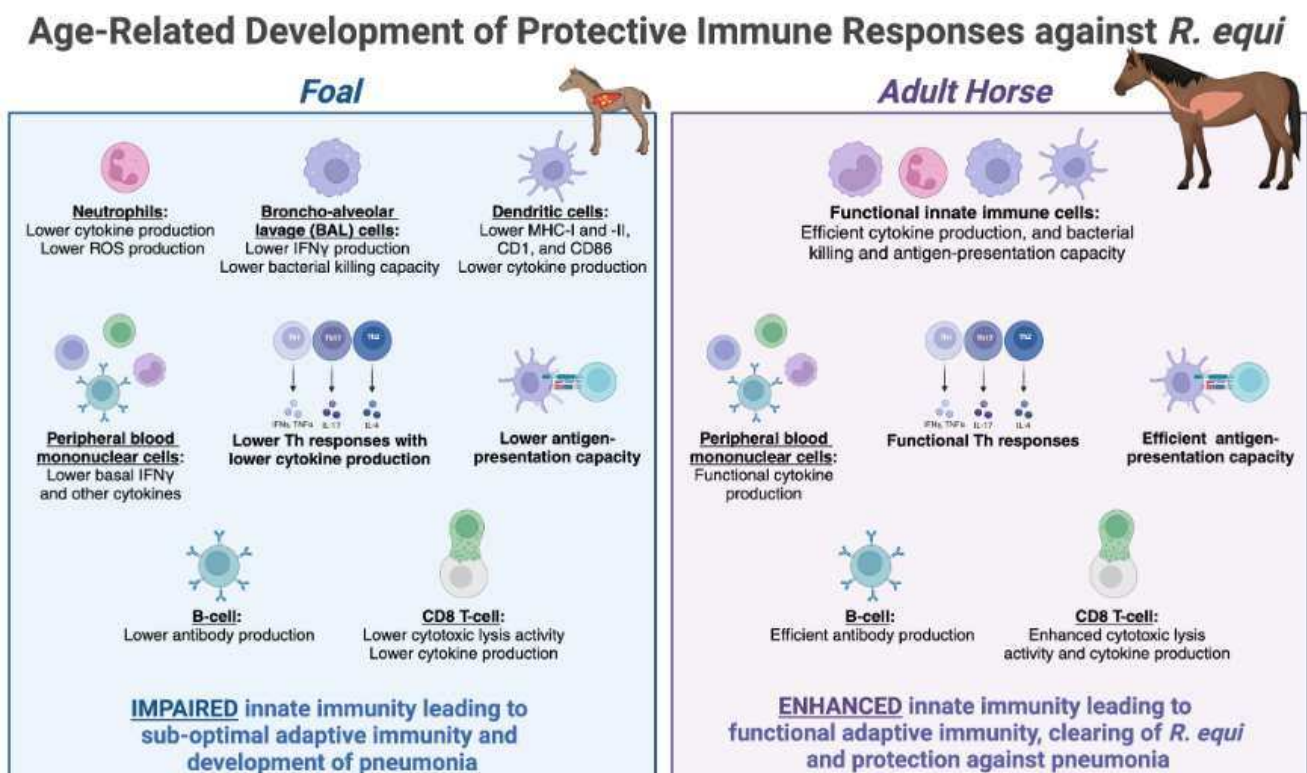


Figure 6 : Schéma résumant les principales différences entre les réponses immunitaires innées et adaptatives chez les poulains et chez les chevaux adultes ; d'après da Silveira et al. (19).

5. Présentations cliniques de la rhodococcose

5.1. Période d'incubation

La période d'incubation suite à l'infection par *R. equi* est assez longue. Sa durée exacte reste indéterminée et dépend probablement de plusieurs facteurs tels que la charge environnementale en bactéries virulentes, l'âge du poulain, l'efficacité de son système immunitaire... (34)

Dans des conditions expérimentales, des poulains ont développé des signes cliniques dans les 16 à 30 jours suivant leur exposition à la bactérie par inhalation (35). Dans une autre étude, la période d'incubation était d'environ 9 jours suite à l'administration intra-bronchique de l'inoculum (36).

5.2. Symptômes

5.2.1. Formes pulmonaires

5.2.1.1. Forme chronique

La rhodococcose se traduit le plus souvent par des symptômes survenant suite au développement de lésions de bronchopneumonie pyogranulomateuse (inflammation des bronches et du tissu pulmonaire associée à la formation d'abcès dans les poumons) (Figure 7). L'affection **évolue de manière insidieuse puis devient chronique**, en lien avec la propagation lente de l'infection et la capacité des poulains à compenser une perte progressive de la fonction pulmonaire. Les symptômes n'apparaissent donc que lorsque le processus lésionnel est bien avancé (14, 37).

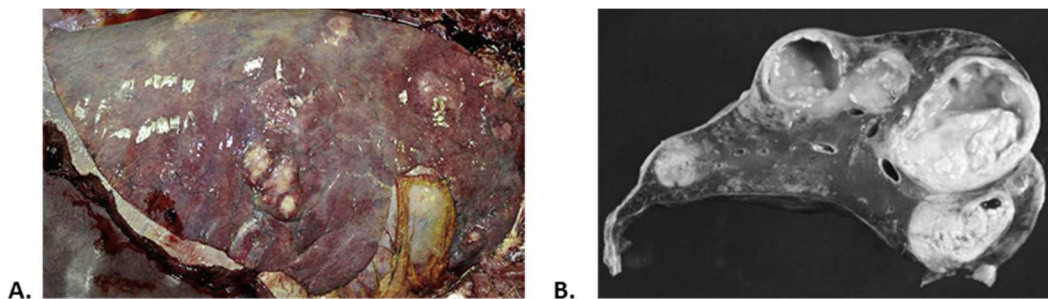


Figure 7 : Lésions de bronchopneumonie pyogranulomateuse causées par *Rhodococcus equi* chez des poulains. Observation d'une consolidation marquée de la partie crâniale du poumon associée à la présence de nombreux abcès (A), d'après Vázquez-Boland et al. (14) ; et observation des lésions sur une coupe transversale de poumon (B), d'après Giguère et al. (34).

Lorsque les poulains développent une forme clinique, les premiers signes peuvent apparaître entre 3 semaines et 6 mois d'âge, le plus souvent avant l'âge de 4 mois. Passé l'âge de 6 mois, les infections sont rares (34).

Initialement, les signes sont souvent discrets et peuvent passer inaperçus. Les poulains peuvent présenter une légère **fièvre**, une **toux** occasionnelle, ou une légère **augmentation de la fréquence respiratoire**. Leur état corporel est généralement normal. Plus l'affection progresse, plus les signes sont marqués et peuvent inclure : de la **léthargie**, une fièvre plus marquée, de l'**anorexie** (menant à une perte de poids ou un retard de croissance), un pelage hirsute, de la tachypnée et de la toux (pouvant être exacerbées à la suite d'un effort ou d'une manipulation du poulain), une dilatation des naseaux, une **dyspnée** (caractérisée par un allongement de la phase expiratoire associée à une contraction exacerbée des muscles abdominaux), un jetage nasal purulent (21, 34, 38).

Les signes cliniques sont donc variables, **non pathognomoniques** d'une infection par *R. equi*, et non corrélés à la sévérité de l'affection (38). Dans une étude portant sur 161 cas confirmés de pneumonie à *R. equi* (39), les poulains présentaient : de la toux (71%), de la fièvre (68%), de la léthargie (53%), une détresse respiratoire (43%), des bruits anormaux à l'auscultation thoracique (47%), de la tachypnée (31%) et du jetage nasal (31%).

5.2.1.2. *Forme subaiguë*

Un faible nombre de poulains peut développer une **forme sévère** de rhodococcose, d'évolution subaiguë. Les signes cliniques apparaissent de manière soudaine chez des poulains en bon état général. Ils incluent une forte fièvre (jusqu'à 41,5°C), de la léthargie et de l'anorexie, de la tachypnée, de la toux, une dyspnée caractérisée par une respiration abdominale forcée et un jetage nasal souvent purulent (unilatéral ou bilatéral). Des râles et des sifflements sont fréquemment audibles en partie dorsale à l'auscultation pulmonaire, alors que la partie ventrale est plutôt silencieuse (38).

Le **pronostic vital** associé à cette forme de la rhodococcose est **sombre** malgré un traitement approprié. La mort du poulain peut survenir en moins de 48 heures à la suite d'une **détresse respiratoire aiguë**. Certains poulains peuvent même être retrouvés morts, en ayant présenté peu, voire pas de signes précurseurs (4).

5.2.1.3. *Forme subclinique*

Dans les élevages où la rhodococcose est endémique, l'affection s'exprime le plus souvent de manière subclinique. **Les poulains présentent des lésions pulmonaires (abcès ou consolidation) visibles à l'échographie mais ne manifestent aucun symptôme** (21).

Selon les études épidémiologiques menées aux Etats-Unis dans les élevages où la rhodococcose est endémique, en moyenne 10 à 20% des poulains développent une forme clinique, alors que 30 à 60% présentent des signes de lésions pulmonaires (37). En l'absence de traitement, cette infection demeure subclinique chez 70 à 85% des poulains. Seuls 20 à 25% d'entre eux développent des signes cliniques nécessitant une prise en charge médicale (21).

5.2.2. *Formes extra-pulmonaires*

L'infection par *R. equi* peut également se traduire par une **atteinte extra-pulmonaire**. Ces formes ne sont pas rares et peuvent toucher isolément ou simultanément de très nombreux organes, **indépendamment ou concomitamment d'une atteinte pulmonaire** (21). Certaines infections extra-pulmonaires demeurent **subcliniques** et ne sont identifiées qu'à l'autopsie. D'autres sont plus sévères et sont associées à un pronostic vital plus sombre que celui d'une atteinte pulmonaire (5, 34).

Lorsqu'un cas de rhodococcose est suspecté, il est important d'évaluer correctement les sites d'infections extra-pulmonaires (21). Les différentes affections extra-pulmonaires décrites sont répertoriées dans le Tableau 1.

De manière anecdotique, d'autres troubles ont été identifiés (*ante-* ou *post-mortem*) après infection par *R. equi* : sinusite, thrombocytopénie à médiation immune, effluvium télogène, dermatite granulomateuse, myosite, omphalite, stomatite, pyomètre... (40).

Chez les juments, quelques cas d'avortement liés à des souches virulentes et non virulentes de *R. equi* ont été rapportés (41, 42).

Tableau 1 : Affections extra-pulmonaires décrites chez les poulains infectés par *Rhodococcus equi* ; d'après Cohen (4) et Reuss et al. (40).

Fréquent (50-25%)	Moyennement fréquent (16-11%)	Peu fréquent (8-2%)
<ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée - Polysynovite (à médiation immunitaire) - Entérotyphlocolite ulcéral - Abscès intra-abdominal - Lymphadénite intra-abdominale 	<ul style="list-style-type: none"> - Uvéite - Hépatite pyogranulomateuse - Synovite septique - Lymphadénite médiastinale - Péritonite - Lymphadénite périphérique - Bactériémie 	<ul style="list-style-type: none"> - Abscès sous-cutané - Néphrite pyogranulomateuse - Péricardite - Ostéomyélite - Pleurésie - Méningite granulomateuse - Abscès paravertébral - Cellulite, lymphangite - Anémie hémolytique à médiation immunitaire - Abscès intracrânien - Arthrite septique

5.2.2.1. Atteinte abdominale

L'infection par *R. equi* peut provoquer des lésions d'**entérotyphlocolite ulcéral**. Cette inflammation marquée de la muqueuse intestinale et caecale peut se traduire par de la diarrhée (non systématique) ou un retard de croissance. Parfois ces lésions ne sont identifiées qu'à l'autopsie (40).

Des lésions de **lymphadénite abdominale** sont décrites, seules ou associées à des **abcès abdominaux** (Figure 8). Ces deux lésions peuvent parfois être identifiées par échographie abdominale, ou n'être visibles qu'à l'autopsie. Les poulains peuvent présenter de la diarrhée, un retard de croissance et, plus rarement, des épisodes de coliques. Ces lésions sont **généralement concomitantes à une atteinte pulmonaire**. Le **pronostic vital est défavorable** pour les poulains présentant des abcès abdominaux (40).

Toutes ces lésions peuvent conduire à une péritonite (40).

Des lésions d'hépatite et de néphrite pyogranulomateuses ont été identifiées à l'autopsie. Les poulains présentant une atteinte hépatique n'avaient pas montré de signes cliniques, hématologiques ou échographiques. Les poulains chez qui l'atteinte rénale a été identifiée avaient été présentés pour une évaluation d'affection respiratoire (40).

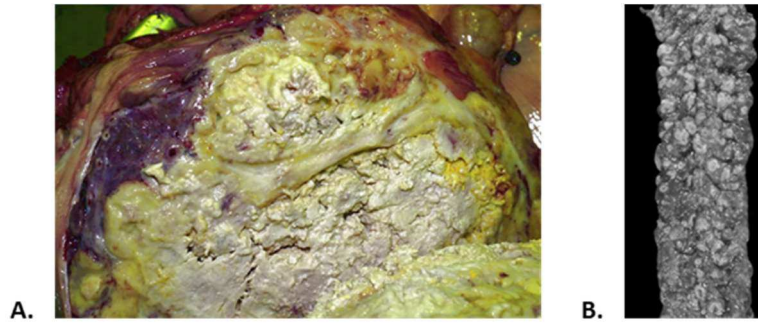


Figure 8 : *Lésions consécutives à une infection abdominale par Rhodococcus equi. Observation d'une large abcès abdominal (en coupe transversale) chez un poulain âgé de 4 mois ayant présenté de l'amaigrissement, de la fièvre et des épisodes de coliques intermittents (A), d'après Vázquez-Boland (14) ; et de lésions de colite pyogranulomateuse causée par Rhodococcus equi (B), d'après Giguère (34).*

5.2.2.2. *Atteinte musculo-squelettique*

Des lésions de **polysynovite aseptique ou à médiation immune** sont souvent observées (chez environ un quart à un tiers des poulains infectés). Les poulains présentent de multiples effusions synoviales (Figure 9) sans boiterie associée. Les sites les plus fréquemment affectés sont les torses, les carpes, les boulets et les grassets, mais de nombreuses autres articulations et gaines tendineuses peuvent être atteintes (40). Généralement, les poulains répondent bien à une corticothérapie (21).

Des lésions de **synovite septique** sont également documentées (40). La synovite septique se différencie de la polysynovite auto-immune par la présence de la bactérie dans le liquide synovial et la sévérité de la boiterie associée (34).

Des lésions d'**ostéomyélites** ont été identifiées dans diverses articulations (parfois associées à une synovite septique) ou en dehors d'une articulation. Lorsque l'ostéomyélite atteint les corps vertébraux, les poulains peuvent présenter des signes neurologiques (40).



Figure 9 : *Poulains présentant des effusions synoviales sur les articulations du tarse et du boulet à la suite d'une infection par Rhodococcus equi ; respectivement d'après Cohen ; Vázquez-Boland et al. (4, 14).*

5.2.2.3. *Atteinte neurologique*

L'ostéomyélite des corps vertébraux peut être à l'origine de **divers signes neurologiques** lorsque l'infection ou l'œdème se propage à l'espace épidual. Selon la localisation de la lésion, les poulains peuvent présenter un syndrome de la queue de cheval, une paralysie des membres postérieurs, un œdème en région cervicale crâniale associée à une ataxie des membres postérieurs... Ces lésions sont généralement associées à la présence d'**abcès paravertébraux** et sont de **mauvais pronostic vital** (40). A la suite d'une pneumonie à *R. equi*, des lésions d'ostéomyélite de l'os pariétal et occipital associés à un abcès intracrânien ont été identifiées chez un poulain présentant une inclinaison de la tête et de l'ataxie (43).

Des lésions de méningite granulomateuse ont été identifiées chez quelques poulains à l'autopsie. Ces poulains n'avaient pas présenté de signes neurologiques spécifiques, si ce n'est de la léthargie en lien avec une atteinte pulmonaire (40).

5.2.2.4. *Atteinte oculaire*

Les poulains peuvent développer une **uvéite** à la suite d'une infection par *R. equi*. Elle peut être unilatérale ou bilatérale, d'origine septique (isolement de la bactérie dans l'humeur aqueuse) ou à médiation immune (40). Dans une étude rétrospective incluant 39 poulains atteints de rhodococcose, 23% présentaient une uvéite sévère (affectant les segments antérieur et postérieur de l'œil) et 7,7% présentaient une uvéite légère. Chez les poulains très sévèrement atteints, une coloration verte de la chambre antérieure associée à la présence de caillots de fibrine a été observée (44).



Figure 10 : Poulain atteint de rhodococcose présentant une uvéite (bilatérale) à médiation immune ; d'après Heidmann et al. (45).

5.2.2.5. *Atteinte thoracique*

Quelques poulains ont présenté des lésions de **lymphadénite médiastinale** découvertes à l'autopsie et parfois identifiées préalablement à la radiographie et/ou à l'échographie. Parmi

ces poulains, certains étaient en détresse respiratoire ou émettaient des bruits respiratoires anormaux (40), probablement en lien avec une compression de la trachée en région médiastinale (34).

Des lésions de péricardite et d'épanchement pleural ont été mises en évidence à l'autopsie, et parfois antérieurement par échographie ou radiographie (40).

6. Diagnostic

6.1. Diagnostic épidémiologique-clinique

6.1.1. Critères de suspicion

La rhodococcose est particulièrement suspectée chez des **poulains âgés de 3 semaines à 6 mois**, évoluant ou ayant séjourné dans un élevage où l'affection est endémique.

Le diagnostic débute par un **examen clinique approfondi** afin d'évaluer la fonction respiratoire et les potentiels sites d'infection extra-pulmonaires (Tableau 2). Un soin particulier sera apporté à l'auscultation pulmonaire qui peut permettre de détecter des zones plus sourdes (pouvant évoquer la présence d'un abcès) ou des râles et des sifflements (fréquemment entendus en partie dorsale en cas de détresse respiratoire aiguë). Les symptômes les plus fréquemment rencontrés lors d'une atteinte pulmonaire sont la **toux**, la **fièvre**, la **léthargie**, une **tachypnée** voire une **dyspnée**. Les signes cliniques peuvent être **très divers en cas d'atteinte extra-pulmonaire (diarrhée, amaigrissement, uvéite, boiterie, signes neurologiques...)**.

Cependant, aucun de ces signes n'est spécifique d'une pneumonie à *R. equi* et des examens complémentaires sont nécessaires afin de faire la différence avec les autres causes de pneumonie.

6.1.2. Diagnostic différentiel

Les poulains développent fréquemment des affections respiratoires, en raison d'un système immunitaire encore immature et de l'exposition à de nombreux facteurs de risque (environnement poussiéreux, stress du transport ou du sevrage...). Chez les poulains âgés de 1 à 6 mois, le premier agent étiologique de pneumonie bactérienne est *Streptococcus equi subsp. zooepidemicus*. Il s'agit d'une bactérie commensale des voies aériennes supérieures. *Rhodococcus equi* est la seconde bactérie la plus fréquemment responsable de pneumonie bactérienne dans cette classe d'âge. Les infections respiratoires virales et les parasitaires à

migration pulmonaire (*Dictyocaulus arnfieldi*, *Parascaris equorum*), à l'origine d'une inflammation pulmonaire et d'un affaiblissement des défenses immunitaires, facilitent le développement d'une pneumonie bactérienne secondaire (46). Dans la majorité des cas, il s'agit d'**infections bactériennes mixtes** (47), pouvant impliquer plusieurs bactéries telles que *Streptococcus equinus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Actinobacillus equuli*, *Pasteurella caballi*, *Aeromonas spp.*, *Staphylococcus succinus*, *Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.* ...

Ainsi, de nombreuses bactéries peuvent être à l'origine d'une bronchopneumonie suppurée, mais la formation d'abcès pulmonaires associés est très évocateur d'une infection par *R. equi* (45). Toutefois, chez les poulains de plus de 3 mois, la possibilité d'une infection par *Streptococcus equi subsp. zooepidemicus* n'est pas à négliger. Ainsi, il est important de bien identifier l'agent étiologique avant de débiter une antibiothérapie (48).

6.2. Diagnostic expérimental

6.2.1. Examens complémentaires

6.2.1.1. Analyses sanguines

Les poulains atteints de rhodococcose présentent des marqueurs caractéristiques d'infection bactérienne lors de l'analyse sanguine, tels qu'une **leucocytose neutrophilique**, une **hyperfibrinogénémie**, une **hyperglobulinémie** et une **augmentation du sérum amyloïde A** (SAA) (3).

Plusieurs études ont évalué la **performance diagnostique de la numération des globules blancs et du dosage du fibrinogène** pour une détection précoce des poulains atteints de rhodococcose (47, 49, 50). Une première étude prospective a été conduite sur 165 poulains âgés de 3 semaines à 6 mois séjournant dans un élevage où la rhodococcose est endémique (49). Une autre étude rétrospective a porté sur 113 cas de pneumonie chez des poulains âgés de 3 semaines à 8 mois pris en charge dans un hôpital universitaire (47). Une dernière étude a été menée dans un élevage endémique sur 270 poulains âgés de 3 semaines à 5 mois (50). Les sensibilités et spécificités mesurées dans les deux premières études pour différentes valeurs seuils sont répertoriées dans le Tableau 2 pour la numération des globules blancs et le Tableau 3 pour le dosage du fibrinogène sanguin. Les résultats obtenus dans la troisième étude étaient plus modestes que ceux obtenus dans les deux études précédentes. Pour des valeurs seuils de 13000

leucocytes/ μL , 10000 neutrophiles/ μL et 600 mg/dL pour la fibrinogénémie, les mesures de sensibilité étaient respectivement de 59%, 50% et 59% et les mesures de spécificité étaient respectivement de 37%, 55% et 33%.

Tableau 2 : Comparaison des valeurs de sensibilité et spécificité de la numération des globules blancs (GB) pour le diagnostic de la rhodococcose chez le poulain obtenues dans deux études ; respectivement d'après Leclere et al., et Giguère et al. (47, 49). NE signifie « non évalué ».

Numération des GB (cellules/ μL)	Etude prospective menée dans un élevage endémique (49)		Etude rétrospective menée dans un hôpital universitaire (47)	
	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
> 13 000	95,2	61,2	NE	NE
> 14 000	88,1	80,6	75	60
> 15 000	78,6	90,8	67	65
> 16 000	73,8	96,9	NE	NE
> 17 000	57,1	99	65	77
> 20 000	NE	NE	56	86
> 21 000	NE	NE	52	91
> 25 000	NE	NE	38	97
> 28 000	NE	NE	21	100

Tableau 3 : Comparaison des valeurs de sensibilité et spécificité de la fibrinogénémie pour le diagnostic de la rhodococcose chez le poulain obtenues dans deux études ; respectivement d'après Leclere et al., et Giguère et al. (47, 49). NE signifie « non évalué ».

Dosage du fibrinogène (mg/dL)	Etude prospective menée dans un élevage endémique (49)		Etude rétrospective menée dans un hôpital universitaire (47)	
	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
> 300	100	6,1	NE	NE
> 400	90,5	51	NE	NE
> 500	71,4	68,4	73	66
> 600	38,1	95,9	56	77
> 700	28,6	96,9	31	92
> 800	11,9	100	17	97
> 900	NE	NE	6	100

Le **sérum amyloïde A** est une protéine de la phase aiguë produite en réponse à une inflammation. L'intérêt du dosage de SAA pour la détection des poulains atteints de rhodococcose est controversé. Le taux de SAA n'est pas discriminant pour une détection précoce de l'affection, avant ou à l'âge minimal d'apparition des signes cliniques (51). Pour une concentration seuil de 53 $\mu\text{g}/\text{mL}$, la sensibilité avait été évaluée à 64% et la spécificité à 77% (52). Chez des poulains présentant déjà des signes de rhodococcose, une étude récente a montré que le taux de SAA était significativement plus élevé chez des poulains infectés par *R. equi* que chez des poulains sains (53). Toutefois, le taux de SAA ne semble pas permettre une discrimination entre les différentes causes de pneumonie chez le poulain (52). Le dosage de

SAA n'est donc pas recommandé pour le diagnostic de la rhodococcose (3). En revanche, il présente un **intérêt pour le suivi de l'efficacité du traitement** (54).

Plusieurs **tests sérologiques** sont disponibles pour le diagnostic des infections causées par *R. equi*. Cependant, la majorité de ces tests n'a démontré qu'une faible sensibilité et/ou spécificité. Dans les élevages où la rhodococcose est endémique, ils ne permettent pas de faire la distinction entre les poulains exposés à la bactérie et ceux réellement malades (37). Un test ELISA détectant les immunoglobulines (Ig) G(T) sécrétés contre la protéine VapA semble prometteur dans des conditions expérimentales (démontrant une sensibilité de 90% et une spécificité de 96%) mais nécessite d'être validé dans des conditions cliniques (2). **En l'état actuel des connaissances, la sérologie n'est pas une méthode recommandée pour le diagnostic de la rhodococcose.**

En pratique, les paramètres hématologiques d'intérêt pour affiner une suspicion de rhodococcose sont la numération des globules blancs et le dosage du fibrinogène. Il est intéressant de retenir qu'il est peu probable qu'un poulain présentant des signes de pneumonie associés à une numération leucocytaire inférieure à 6400 cellules/ μ L et une fibrinogénémie inférieure à 400 mg/dL soit infecté par *R. equi*. En revanche, **si la numération leucocytaire est supérieure 20000 cellules/ μ L et la fibrinogénémie supérieure à 700 mg/dL, le poulain est susceptible d'être infecté par *R. equi* avec une spécificité de 85%** (47).

6.2.1.2. *Imagerie*

Les lésions visibles à l'imagerie ne sont pas **pathognomoniques** d'une infection à *Rhodococcus equi*, mais elles permettent d'augmenter le degré de suspicion.

Echographie :

L'échographie est l'examen le plus facile à mettre en œuvre pour le diagnostic de pneumonie abcédative. Elle peut être réalisée avec n'importe quelle sonde linéaire émettant des fréquences de 5 à 7,5 MHz. La tonte n'est pas nécessaire chez le poulain, imbiber le poil d'alcool suffit à obtenir une bonne pénétration des ondes. L'échographie permet d'évaluer de manière sensible le parenchyme pulmonaire périphérique jusqu'à 12 cm de profondeur. Les images d'intérêts observées lors du dépistage échographique sont les queues de comète et les plages hypoéchogènes nodulaires ou diffuses. Les queues de comète sont des artéfacts traduisant une infiltration liquidienne ou cellulaire dans la plèvre. Observées en grande quantité et en région pulmonaire moyenne et/ou crâniale, elles signent la présence d'une inflammation

pulmonaire. Les nodules hypoéchogènes, aux contours bien définis et de taille variable, correspondent à des abcès (Figure 11). Les plages hypoéchogènes mal définies correspondent à des aires de consolidation pulmonaire (55).

Afin de suivre l'évolution des lésions et d'évaluer le volume pulmonaire affecté, il est possible de réaliser un « **score pneumonie** » ou « **score d'abcès** » (Figure 12). Pour cela, la profondeur de chaque abcès observée est mesurée (en centimètre) et répertoriée afin d'en faire la somme en fin d'examen (56).

Enfin, il est intéressant de réaliser une échographie abdominale en complément de l'échographie thoracique afin de dépister des lésions d'infection extra-pulmonaire, notamment la présence d'abcès abdominaux (40).



Figure 11 : Image échographique d'un abcès pulmonaire.
Les flèches blanche, jaune et rouge désignent respectivement la plèvre pulmonaire, un artefact en queue de comète et un abcès pulmonaire. Cliché réalisé par M. Venner (56).

Examen échographique pulmonaire																																																									
Nom du poulain	Date:																																																								
<table border="1"> <tr> <td></td> <td>15.</td> <td>14.</td> <td>13.</td> <td>12.</td> <td>11.</td> <td>10.</td> <td>9.</td> <td>8.</td> <td>7.</td> <td>6.</td> <td>5.</td> <td>4.</td> <td>3.</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>C</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			15.	14.	13.	12.	11.	10.	9.	8.	7.	6.	5.	4.	3.	A														B														C													
	15.	14.	13.	12.	11.	10.	9.	8.	7.	6.	5.	4.	3.																																												
A																																																									
B																																																									
C																																																									
Côté droit	A: 40 mm Pn																																																								
<table border="1"> <tr> <td></td> <td>3.</td> <td>4.</td> <td>5.</td> <td>6.</td> <td>7.</td> <td>8.</td> <td>9.</td> <td>10.</td> <td>11.</td> <td>12.</td> <td>13.</td> <td>14.</td> <td>15.</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>C</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	A														B														C													
	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.																																												
A																																																									
B																																																									
C																																																									
Côté gauche	A: 50 mm État general: T° :																																																								

Figure 12 : Fiche d'examen échographique pulmonaire répertoriant les abcès observés. Dans cet exemple un abcès de 4 cm de profondeur a été détecté en regard du 12^{ème} espace intercostal à droite, et un autre de 5 cm en regard du 4^{ème} espace intercostal à gauche. Ce poulain présente donc un « score pneumonie » de 9 cm ; d'après Picandet et Venner (56).

Radiographie :

L'évaluation radiographique des poumons est réalisée à l'aide d'un cliché d'incidence latéro-latérale sur un poulain debout. Elle peut être difficile à mettre en œuvre chez des poulains en détresse respiratoire ou en tachypnée. Sur un poulain calme, les générateurs portables couramment utilisés en médecine vétérinaire permettent d'obtenir un cliché radiographique de bonne qualité en raison de la faible largeur du thorax chez les poulains (38).

Il existe un système de notation des lésions radiographiques qui a été établi chez des poulains atteints d'une pneumonie à *R. equi*. Il se base sur la sévérité des « patterns » (alvéolaire et/ou interstitiel) et de la lymphadénopathie trachéobronchique observée, le nombre de lésions nodulaires et cavitaires, et l'étendue de l'aire pulmonaire affectée (57). Il peut permettre d'associer une valeur pronostique aux lésions observées (58).

Cependant, les images obtenues peuvent être difficiles à interpréter. La superposition des lobes pulmonaires ne permet pas toujours de latéraliser les lésions et la superposition des poumons avec le diaphragme et la silhouette cardiaque peut en masquer certaines. La

radiographie est donc peu utilisée en pratique courante. Par rapport à l'échographie thoracique, son principal atout est la mise en évidence de lésions situées plus en profondeur dans les poumons ou sur les nœuds lymphatiques (38).

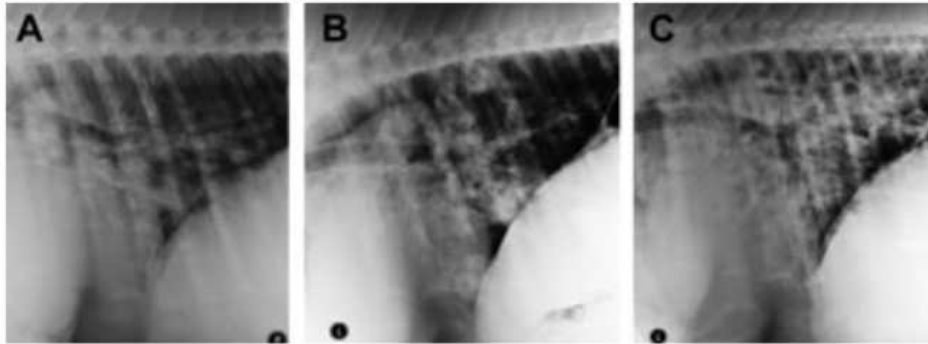


Figure 13 : Clichés radiographiques (incidence latéro-latérale) pris sur des poulains atteints de rhodococcose et présentant des lésions de sévérité croissante ($A < B < C$) ; d'après Giguère et al. (58).

Chez les poulains présentant une boiterie, des lésions d'ostéomyélites liées à une infection extra-pulmonaire par *R. equi* peuvent être mises en évidence (Figure 14).



Figure 14 : Cliché radiographique révélant des lésions de physite et d'ostéomyélite sur la physe distale de l'os métatarsal III chez un poulain atteint de rhodococcose ; d'après Heidmann et al. (45).

Tomodensitométrie :

Des lésions d'ostéomyélites liées à une infection extra-pulmonaire par *R. equi* peuvent être identifiées sur diverses articulations (40). Le scanner est particulièrement utile pour diagnostiquer ces lésions lorsqu'elles se trouvent dans régions difficiles à radiographier telles que le bassin, les hanches ou les vertèbres. Plus largement, cette méthode d'imagerie permet de

visualiser et de mesurer tous les abcès, quelle que soit leur localisation, y compris en région pulmonaire et abdominale.

6.2.2. Diagnostic de certitude

Toutes les méthodes diagnostiques citées précédemment permettent d'affiner la suspicion diagnostique, mais seul l'isolement de la bactérie permet d'obtenir un diagnostic de certitude.

6.2.2.1. Choix du prélèvement

Dans le cas d'une suspicion d'infection pulmonaire :

L'**aspiration du liquide trachéal** est le prélèvement de choix pour confirmer un cas de rhodococcose (3). Deux méthodes stériles de prélèvement sont possibles : l'aspiration transtrachéale (ATT) percutanée ou le lavage trachéobronchique (LTB) par endoscopie à l'aide d'un cathéter d'aspiration à double lumière (21). Par rapport au LTB, l'ATT percutanée utilise un matériel peu coûteux et évite le passage par les voies aériennes supérieures (potentiellement sources de contamination). Cette procédure se réalise sous sédation et de manière stérile. Après tonte, aseptie et anesthésie locale, un cathéter 12G est inséré dans la trachée. Après retrait du mandrin, une sonde est insérée dans le cathéter. Enfin, 20 ml de sérum physiologique sont injectés puis immédiatement aspirés. Selon les auteurs, les poulains en dyspnée supportent plus ou moins bien cette procédure. Elle peut s'accompagner de complications (emphysème cutané, infection cutanée sur le site de ponction) qui restent généralement peu graves (59).

En attendant les résultats de l'analyse du liquide de lavage trachéal, l'analyse cytologique du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) peut permettre d'orienter le diagnostic (60).

Il est possible de cultiver *R. equi* dans les matières fécales de chevaux sains, même dans les élevages n'ayant pas d'antécédent de rhodococcose. Le nombre de *R. equi* retrouvé dans les fèces des poulains est très variable d'un individu et d'un élevage à l'autre. L'analyse d'un unique échantillon fécal n'a donc aucune valeur diagnostique. Il a été montré chez certains poulains que la concentration fécale en *R. equi* augmente de manière concomitante au développement des signes cliniques. Par ailleurs, une culture fécale négative ne permet pas d'exclure une pneumonie à *R. equi* (37).

Un prélèvement au moyen d'un écouvillon nasopharyngé n'est pas approprié pour le diagnostic des pneumonies à *R. equi*, la culture bactérienne et réaction de polymérisation en chaîne (PCR) n'étant pas sensible pour ces échantillons (61).

Dans le cas d'une suspicion d'infection extra-pulmonaire :

En cas de suspicion d'infection extra-pulmonaire à *R. equi*, il est préférable de réaliser le prélèvement directement sur le site d'infection suspecté. Lorsque cela est impossible, la bactérie peut parfois être identifiée après analyse du liquide de lavage trachéal (mais un résultat négatif ne permet pas d'exclure l'infection). L'isolement de la bactérie dans les fèces ne peut pas être considéré comme une preuve d'entéocolite causée par *R. equi* (37).

6.2.2.2. *Choix de la méthode d'analyse*

Cytologie :

La cytologie est intéressante pour mettre rapidement en évidence une infection pulmonaire d'origine bactérienne. Associée à une culture bactérienne positive, l'analyse cytologique du liquide de LTB doit révéler la présence d'une inflammation septique et de bâtonnets Gram-positifs pléomorphes intracellulaires. La réalisation d'une cytologie peut permettre d'évaluer la vraisemblance des résultats obtenus par culture ou PCR et de réduire le risque de faux-positif lié à l'ubiquité de *R. equi* dans l'environnement (4). Une étude a comparé la composition cellulaire des liquides de LBA obtenus chez des poulains atteints de pneumonie à *R. equi* par rapport à des poulains atteints de pneumonie liée à d'autres bactéries. Un nombre de cellules nucléées et de neutrophiles significativement plus élevé a été mis en évidence chez les poulains atteints de pneumonie à *R. equi* (60). Cependant, des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ce résultat et pour établir des seuils utilisables en pratique. De plus, tous les poulains atteints de pneumonie à *R. equi* dans cette étude présentaient des cultures bactériennes pures. Or, il est fréquent d'observer des co-infections lors de pneumonie à *R. equi* (47), ce qui peut possiblement affecter le profil cytologique.

Culture bactérienne ou PCR ?

Plusieurs méthodes d'amplification par PCR ont été développées, utilisant des amorces issues de l'ADN chromosomique ou plasmidique. Afin de distinguer une infection par une souche virulente de *R. equi* d'une contamination environnementale, il est recommandé de recourir à une méthode PCR recherchant le gène codant pour la protéine de virulence VapA (37). La sensibilité de la PCR varie entre 10% et 100% et la spécificité entre 78% et 91% selon les critères de comparaison utilisés dans les études (62).

Récemment, un nouveau test PCR quantitatif multiplex a été développé. Les essais réalisés sur des prélèvements respiratoires équins reconstitués en laboratoire ont permis l'identification simultanée de *R. equi* (sur la base du gène chromosomique *choE*) et les deux principaux gènes de résistance aux macrolides, *erm(46)* et *erm(51)* (63).

A ce jour, **l'analyse des prélèvements par PCR ne peut pas se substituer à la culture bactérienne** car celle-ci ne permet pas de mettre en évidence une possible co-infection par d'autres bactéries, ni de réaliser un antibiogramme. De plus, même si dans la plupart des études la PCR s'est révélée plus sensible que la culture bactérienne pour détecter *R. equi*, il peut arriver que des prélèvements ressortent négatifs après analyse PCR et positifs après examen bactériologique. A l'inverse, la sensibilité accrue de certaines techniques PCR peut conduire à un résultat faussement positif (37). Ainsi, **culture bactérienne et PCR sont deux méthodes d'analyses complémentaires**. Lorsque cela est financièrement possible, il est recommandé de réaliser ces deux analyses.

Par ailleurs, il faut rester vigilant lors de la détection de la bactérie chez un poulain ne présentant pas de signes cliniques, ni d'éléments de suspicion aux analyses sanguines, cytologiques ou à l'imagerie. Il peut s'agir d'une découverte fortuite liée à l'ubiquité de *R. equi* dans l'environnement (37).

Partie 2 : Actualités sur le traitement et la prévention de la rhodococcose chez le poulain

1. L'antibiothérapie dans la prise en charge de la rhodococcose

1.1. Critères de choix de la molécule antibiotique

L'antibiotique de choix pour le traitement des pneumonies à *R. equi* doit présenter les caractéristiques suivantes :

- ✓ Etre **actif contre *Rhodococcus equi***
- ✓ Etre bactéricide (de préférence)
- ✓ Etre **actif en milieu purulent** (c'est-à-dire en milieu acide et en présence de débris cellulaires)
- ✓ Avoir une **bonne diffusion intracellulaire** (et donc être suffisamment lipophile)
- ✓ Avoir une **bonne diffusion pulmonaire**
- ✓ Ne pas provoquer trop d'effets secondaires

Malheureusement, peu de molécules antibiotiques répondent à tous ces critères.

1.2. Efficacité et usage des molécules antibiotiques contre *Rhodococcus equi*

L'efficacité des molécules antibiotiques est d'abord évaluée *in vitro*. Toutefois, il faut prendre en compte la **position intracellulaire de *R. equi*** dans les macrophages pulmonaires. De par cette localisation, il est impossible d'établir une corrélation directe entre l'efficacité des antibiotiques contre la bactérie observée avec les méthodes de culture traditionnelles *in vitro* et leurs effets attendus *in vivo* (3). Les études ont montré que ***R. equi* est sensible à de nombreux antibiotiques *in vitro*, mais que seuls quelques antibiotiques sont efficaces *in vivo*** (64).

La concentration plasmatique en un antibiotique donné n'est pas le meilleur indicateur de son efficacité *in vivo* contre les pathogènes respiratoires tels que *R. equi* (64). De ce fait, dans les études pharmacologiques récentes, la concentration en antibiotique a également été mesurée dans le liquide de la surface épithéliale pulmonaire (PELF, pour « *pulmonary epithelial lining fluid* » en anglais) et les cellules obtenues par LBA.

Les données pharmacocinétiques sont en majorité obtenues sur des poulains en bonne santé. L'infection expérimentale des poulains est difficile à mettre en œuvre et soulève la problématique de l'expérimentation animale. Au-delà du coût et des préoccupations éthiques,

la mise en place d'un modèle d'infection représente un défi technique car l'issue de l'infection expérimentale dépend de nombreux paramètres (virulence de l'isolat, taille de l'inoculum, âge du poulain au moment de l'infection, immunité du poulain résultant d'une éventuelle exposition préalable...) (64). De plus, il est difficile d'utiliser les petits animaux comme modèles car les souris ne sont pas sensibles à l'infection par *R. equi*, à moins d'être immunodéprimées, et dans ce cas, elles développent une forme systémique de la rhodococcose. Les cochons d'Inde semblent également résistants à l'infection pulmonaire par des souches virulentes (21).

A l'heure actuelle, la majorité des données d'efficacité des antibiotiques obtenues sur des poulains atteints de rhodococcose provient donc d'études rétrospectives (3). Les résultats de ces études sont à interpréter avec prudence en raison des biais inhérents aux études rétrospectives, mais constituent généralement les meilleures preuves disponibles (64).

Le traitement de première intention contre les pneumonies causées par *R. equi* chez les poulains n'a pas évolué depuis sa mise en œuvre dans les années 1980, et repose toujours sur **l'association d'un macrolide et de la rifampicine**. Les premières données consécutives à la mise en place de ce traitement ont mis en évidence une chute de la mortalité des poulains. Toutefois, ce n'est que bien plus tard que des études pharmacologiques plus poussées ont été menées afin de prouver l'efficacité de ces molécules et de la comparer à d'autres molécules antibiotiques. Les résultats obtenus par ces études sont détaillés dans cette partie.

1.2.1. Association rifampicine – macrolides

1.2.1.1. Rifampicine

La rifampicine est un antimicrobien de la famille des rifamycines. Elle agit en se liant à l'ARN polymérase des bactéries qui permet la transcription de l'ADN en ARN. Par conséquent, les bactéries ne peuvent plus produire les protéines nécessaires à leur croissance et survie. La rifampicine est très lipophile et demeure active en milieu acide ce qui lui permet d'atteindre les compartiments intracellulaires et l'environnement purulent, et d'y agir contre les bactéries présentes (65).

Efficacité in vitro contre R. equi :

La rifampicine a une **forte activité *in vitro*** contre *R. equi* avec une **concentration minimale inhibitrice (CMI)** comprise entre 0,008 et 0,25 µg/ml (64). En revanche, la **concentration minimale bactéricide (CMB)** est supérieure à 256 µg/ml. L'activité de la rifampicine est

bactériostatique et **temps-dépendante**. L'effet post-antibiotique (EPA) consécutif à une exposition de la bactérie à une concentration en rifampicine égale à 5 fois la CMI est relativement long, il dure entre 4 et 8 heures. L'**association de la rifampicine avec les macrolides** (érythromycine, azithromycine, clarithromycine) **ou la doxycycline est synergique** (66).

Ces données ont été réévaluées dans une étude récente. La CMI obtenue était de **0,064 µg/ml** sous deux conditions de pH (7,4 et 5,8). Sous ces deux conditions de pH, l'interaction entre la rifampicine et l'azithromycine ou la clarithromycine était **indifférente**. Dans des conditions comparables au milieu extracellulaire (pH 7,4), la rifampicine à la concentration de 10 µg/ml a présenté un effet **bactéricide** après 32 heures d'exposition. Dans des conditions comparables au milieu intracellulaire (pH 5,8), cet effet a été observé après 24-32 heures d'exposition à une concentration en rifampicine de 5 µg/ml (67).

Données de pharmacocinétique (PK) / pharmacodynamie (PD) obtenues sur des animaux en bonne santé :

La **biodisponibilité** de la rifampicine avait été évaluée à 49% en moyenne chez des juments adultes après l'administration d'une dose de 10 mg/kg par voie orale (PO) (68). Le pic de concentration plasmatique obtenu après l'administration de cette même dose chez des poulains était supérieur (69), laissant supposer que la biodisponibilité est meilleure chez les jeunes poulains.

Chez le poulain, la rifampicine administrée par voie orale est absorbée lentement (entre 2,5 et 8 heures). Son temps de demi-vie apparent varie entre 6 et 8 heures. La concentration en rifampicine en région pulmonaire a été étudiée après une administration PO à la dose de 10 mg/kg et de 20 mg/kg une fois par jour (SID), pendant 10 jours. Les résultats ont montré qu'une dose de **10 mg/kg PO SID** suffit à maintenir des concentrations en rifampicine dans le PELF et dans les cellules obtenues par LBA au-dessus de la concentration minimale inhibant 90% des isolats bactériens (CMI₉₀) supposée égale à 0,5 µg/ml dans cette étude pour les isolats les moins sensibles (70), mais évaluée à 0,12 µg/ml en moyenne (64).

L'administration conjointe d'un macrolide ne semble pas altérer l'absorption et la pharmacocinétique de la rifampicine (71).

Effets secondaires :

Chez les poulains traités avec de la rifampicine, une **élévation des enzymes hépatiques** peut être observée (21). D'une manière générale chez les chevaux, la rifampicine peut provoquer une **coloration rouille** des urines, des muqueuses et des sécrétions. Un **ramollissement des fèces** est fréquemment rapporté. De manière plus anecdotique, des **colites mortelles** ont été signalées, en particulier lorsque la rifampicine est utilisée en combinaison avec d'autres antimicrobiens (65).

Antibiorésistance :

La résistance de *R. equi* à la rifampicine est le résultat d'une **mutation** faux-sens sur la séquence du **gène rpoB**. Ce gène est situé sur le chromosome bactérien et code pour la sous-unité β de l'ARN polymérase connue pour être la cible de la rifampicine. En se liant à cette sous-unité, la rifampicine bloque le processus de transcription de l'ADN en ARN et par conséquent interrompt la production de protéines nécessaires à la survie de la bactérie. La mutation se produit généralement dans une région précise du gène *rpoB*. Elle est à l'origine d'un changement d'acide aminé au sein de la polymérase, ce qui diminue son affinité avec la rifampicine. Selon la substitution engendrée par la mutation, le degré de résistance de la bactérie à la rifampicine est très élevé (CMI ≥ 128 $\mu\text{g/ml}$) ou plus faible (CMI 1-8 $\mu\text{g/ml}$) (72, 73).

La **concentration de prévention des mutants** (CPM) de la rifampicine est très élevée (512 $\mu\text{g/ml}$) (74). Elle est quasiment cent fois supérieure à la concentration maximale obtenue dans l'organisme après administration de la dose usuelle de 10 mg/kg PO (70). **La rifampicine ne doit donc pas être utilisée en monothérapie au risque de favoriser l'apparition de mutants résistants**. L'association de la rifampicine avec un macrolide (érythromycine, azithromycine ou clarithromycine) permet de réduire significativement la CPM (respectivement à 1 $\mu\text{g/ml}$, 2 $\mu\text{g/ml}$ et 0,24 $\mu\text{g/ml}$). En combinant ces valeurs aux données de pharmacocinétique, il ressort que seule l'**association clarithromycine-rifampicine** (aux doses respectives de 7,5 mg/kg et 10 mg/kg PO administrées deux fois par jour (BID)) permettrait de maintenir une concentration en antibiotique supérieure à la CPM dans le PELF et les cellules obtenues par LBA sur tout l'intervalle d'administration entre deux doses. Dans tous les cas, l'association de la rifampicine à un macrolide réduit considérablement le risque d'émergence de bactéries mutantes résistantes (74).

Usage et réglementation :

La rifampicine est un médicament à usage humain accessible à l'officine. Cette molécule est inscrite sur la liste des **substances essentielles** pour le traitement des équidés **exclusivement dans cadre des infections causées par *Rhodococcus equi***.

L'utilisation de la rifampicine est régie par l'article R. 5141-117-2.-I. du code de la santé publique (3). La rifampicine ne peut être prescrite qu'à la suite (i) d'un examen clinique de l'animal, (ii) de la réalisation d'un examen complémentaire permettant d'identifier la souche bactérienne à l'origine de l'infection, (iii) et de la réalisation d'un antibiogramme.

Il existe trois dérogations à cette règle (3) :

- si l'état général de l'animal ne permet pas la réalisation d'examens complémentaires visant à identifier la souche bactérienne ;
- en l'attente des résultats de la culture bactérienne et de l'antibiogramme dans le cas d'une infection bactérienne aiguë contre laquelle aucune autre famille d'antibiotique ne serait suffisamment efficace (cas de la rhodococcose), la rifampicine peut être prescrite pour une période de 4 jours, après laquelle le vétérinaire doit réévaluer la situation en fonction de l'évolution clinique de l'animal, du contexte épidémiologique et des résultats d'examens complémentaires portés à sa connaissance ;
- la réalisation d'examens complémentaires visant à identifier la souche bactérienne préalablement à la prescription n'est pas obligatoire si de tels examens ont été effectués depuis moins de trois mois sur le même animal, ou sur des animaux au même stade physiologique présents sur le même site et pour la même affection, et que leurs résultats ont été portés à la connaissance du vétérinaire.

Suite au communiqué de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) publié en avril 2024, **la rifampicine ne peut plus être prescrite par les vétérinaires**. Cette restriction a été mise en place en raison des difficultés d'approvisionnement rencontrées par l'un des principaux laboratoires producteurs et **pour une durée indéterminée** (jusqu'au retour à la normale des approvisionnements) (75).

1.2.1.2. Macrolides

Les macrolides forment une famille d'antimicrobiens qui agissent par inhibition de la synthèse des protéines bactériennes. Ils se lient à la sous-unité 50S du ribosome bactérien, empêchant la transpeptidation et la translocation, et donc la synthèse complète des protéines.

Les macrolides sont des bases faibles très liposolubles. Ces deux caractéristiques permettent la pénétration et l'accumulation de ces molécules dans les compartiments intracellulaires et les abcès (65).

Initialement, le macrolide utilisé en association avec la rifampicine était l'**érythromycine**. Cette molécule a été peu à peu remplacée par l'**azithromycine** et la **clarithromycine**, des macrolides de nouvelle génération, plus efficaces, permettant une meilleure observance, et engendrant moins d'effets secondaires. Plus récemment, l'efficacité de macrolides longue-action, tels que notamment la **gamithromycine** et la **tulathromycine**, a été étudiée.

1.2.1.2.1. *Erythromycine, azithromycine et clarithromycine*

Efficacité in vitro contre *R. equi* :

Les CMI₉₀ de l'érythromycine, de l'azithromycine et la de clarithromycine s'élèvent respectivement à 0,5 µg/ml, 1 µg/ml et 0,06 µg/ml (64). Sur la base des CMI, ces trois molécules ont donc une **forte activité in vitro** contre *R. equi*, la molécule la plus active étant la clarithromycine. La CMB est supérieure ou égale à 256 µg/ml pour ces trois macrolides. Ces molécules ont une activité **bactériostatique** et **temps-dépendante**, et leur **combinaison est synergique avec la rifampicine ou la doxycycline**. L'EPA consécutive à une exposition de la bactérie à une concentration en antibiotique égale à 5 fois la CMI est relativement long pour l'érythromycine (environ 6,5 heures) et la clarithromycine (entre 5 et 6 heures), et intermédiaire pour l'azithromycine (environ 3,5 heures) (66).

Ces données ont été réévaluées pour l'**azithromycine** et la **clarithromycine** dans une étude récente. A un pH proche de la neutralité (7,4), les CMI obtenues étaient de **0,5 µg/ml** pour l'azithromycine et de **0,032 µg/ml** pour la clarithromycine. A un pH plus acide (5,8), proche de celui atteint dans les macrophages infectés par *R. equi*, la CMI restait faible pour la clarithromycine (**0,5 µg/ml**), mais augmentait fortement pour l'azithromycine (**64 µg/ml**). Sous ces deux conditions de pH, l'interaction entre la rifampicine et l'azithromycine ou la clarithromycine était **indifférente** ; de même pour l'interaction entre la doxycycline et la clarithromycine. L'interaction entre la doxycycline et l'azithromycine était **indifférente** à pH 7,4 mais **synergique** à pH 5,8. Dans des conditions comparables au milieu extracellulaire (pH 7,4), la clarithromycine et l'azithromycine, aux concentrations respectives de **0,5 µg/ml** et de **10 µg/ml**, ont montré un effet **bactéricide** respectivement après 32 heures et 48 heures d'exposition. L'association avec la rifampicine (utilisée à la concentration de 5 µg/ml) n'a pas

permis d'améliorer l'effet bactéricide de la clarithromycine (utilisée à la concentration de 50 µg/ml). En revanche, l'association rifampicine-azithromycine a permis d'augmenter le taux de destruction des bactéries par rapport aux deux molécules utilisées séparément. Dans des conditions comparables au milieu intracellulaire (pH 5,8), une concentration minimale de **2,25 µg/ml** de clarithromycine était nécessaire pour observer l'effet **bactéricide** de la molécule (atteint après 72 heures d'exposition). En revanche, l'azithromycine, à la concentration de **50 µg/ml**, **n'a pas permis d'observer d'effet bactéricide** dans ces conditions. Cette effet a été observé, en moins de 24 heures, en associant l'azithromycine à la rifampicine (à la concentration 5 µg/ml). Cette étude confirme donc la **nécessité d'associer l'azithromycine à la rifampicine**, mais remet en question l'intérêt de l'association clarithromycine-rifampicine en raison de l'**excellente activité *in vitro* de la clarithromycine utilisée seule** contre *R. equi* (67).

Données de PK/PD obtenues sur des animaux en bonne santé :

La **biodisponibilité** de l'érythromycine est faible, et d'autant plus faible que le poulain a été nourri avant administration orale. Pour une dose 25 mg/kg PO, la biodisponibilité de l'érythromycine était de 26% (+/- 15,4%) chez les poulains mis à jeun durant la nuit, et n'était plus que de 7,7% (+/- 6,8%) lorsque les poulains avaient préalablement eu accès à du foin (76). La biodisponibilité de l'azithromycine est variable selon les études avec des valeurs mesurées allant 19% à 88% pour une dose de 10 mg/kg PO (77, 78). La clarithromycine présente la meilleure biodisponibilité. Elle avait été évaluée à 57% (+/- 12%) après administration de six doses à 7,5 mg/kg PO toutes les 12h (79).

Des études plus récentes ont montré que **l'administration concomitante de rifampicine diminuait de 90% la biodisponibilité de la clarithromycine**, probablement en inhibant les transporteurs intestinaux responsables de son absorption. L'administration concomitante de ces deux molécules diminue également les concentrations en clarithromycine dans le PELF et les cellules obtenues par LBA, qui peuvent alors se retrouver en-dessous de la CMI de *R. equi*. Administrer la rifampicine quatre heures après la clarithromycine permet d'améliorer de manière significative la biodisponibilité de cette dernière (Figure 15), mais pas suffisamment pour atteindre des concentrations systématiquement supérieures à la CMI dans ces deux compartiments pulmonaires. Au vu des résultats d'études rétrospectives montrant l'efficacité de l'association clarithromycine-rifampicine, l'impact clinique de cette observation reste à

déterminer (71). Chez les rats, l'administration concomitante de rifampicine et d'azithromycine diminuait la biodisponibilité de l'azithromycine de 65% (64).

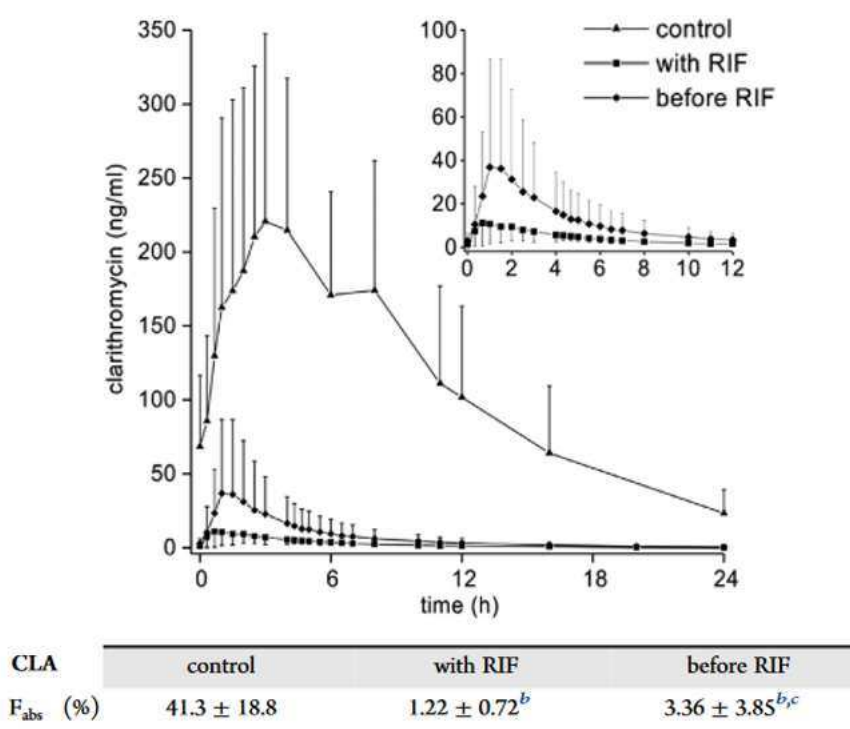


Figure 15 : Concentration plasmatique en clarithromycine (CLA) obtenue après 5 jours de monothérapie à la dose de 7,5 mg/kg BID (« control ») ; et après 13 jours de bithérapie avec de la rifampicine (à la dose de 10 mg/kg BID) administrée en même temps que la clarithromycine (« with RIF ») ou 4 heures après (« before RIF »). Le tableau indique les valeurs de biodisponibilités (F_{abs}) obtenues ; d'après Berlin et al. (71).

Après administration d'azithromycine à la dose de 10 mg/kg PO, Davis et ses collaborateurs ont évalué son temps de demi-vie plasmatique à 16-18 heures, son temps de demi-vie dans les leucocytes polynucléaires sanguins à 49 heures, et sa concentration moyenne dans les cellules alvéolaires 120 heures après administration orale à 5,68 µg/ml. Ces résultats démontrent que l'azithromycine possède un large volume de distribution et qu'elle persiste dans le compartiment intracellulaire, et suggèrent son utilisation à la posologie de **10 mg/kg PO SID** (77). Après 5 jours d'administration à 24 heures d'intervalle, cette dose permet de maintenir une concentration élevée en azithromycine dans le PELF et dans les cellules récupérées par LBA pendant 48 heures (78).

Pour la même dose de 10 mg/kg PO, la concentration maximale atteinte par la clarithromycine dans le PELF et dans les cellules récupérées par LBA est supérieure à celle atteinte par l'azithromycine ; mais la persistance de l'azithromycine y est nettement plus longue. La concentration atteinte par l'érythromycine dans les cellules obtenues par LBA était nettement inférieure à celles atteintes par l'azithromycine et la clarithromycine (Figure 16) (80).

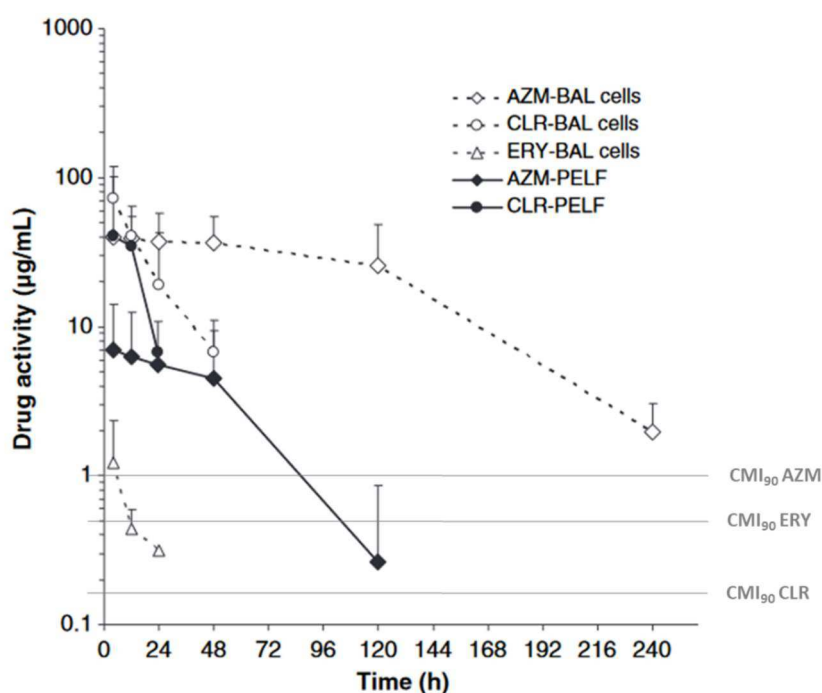


Figure 16 : Concentration en érythromycine (ERY), en azithromycine (AZM) et clarithromycine (CLR) dans le PELF et les cellules obtenues par LBA (« BAL cells ») chez des poulains après administration d'une dose unique de 10 mg/kg ; adapté de Suarez-Mier et al. (80).

La pharmacocinétique de la clarithromycine a été étudiée après l'administration consécutive de six doses de **7,5 mg/kg PO BID**. Cette posologie a permis de maintenir une concentration en clarithromycine dans le sérum, le PELF et les cellules du LBA supérieure à la CMI sur les 12h d'intervalle entre les administrations (79).

Données d'efficacité obtenues chez la souris :

L'interaction entre la clarithromycine et la rifampicine a été étudiée *in vivo* chez des souris athymiques infectées par des souches virulentes de *R. equi*. Les résultats obtenus ont montré que l'association clarithromycine-rifampicine réduit significativement le nombre de colonies dénombrées dans les organes des souris par rapport à une monothérapie avec l'une ou l'autre de ces molécules ; et que le nombre de colonies dénombrées dans les organes des souris traitées par une monothérapie n'était pas significativement différent de celui dénombré chez les souris témoins traitées avec une solution saline (81).

Par le passé, ce même type d'étude avait montré que l'association de l'érythromycine et de la rifampicine était significativement plus efficace que l'une ou l'autre de ces molécules prises isolément (64).

Données d'efficacité obtenues sur des poulains atteints de rhodococcose :

Dans une étude rétrospective portant sur une cohorte de 48 poulains atteints de rhodococcose pris en charge dans un hôpital universitaire vétérinaire entre 1978 et 1985, le traitement le plus efficace reposait sur l'association érythromycine-rifampicine, respectivement à la posologie de 25 mg/kg PO toutes les 6 heures et de 5 mg/kg PO BID. Tous les poulains (10/10) traités avec l'association érythromycine-rifampicine ont survécu, contre 2 poulains sur 4 avec l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, 2 poulains sur 6 avec du chloramphénicol, et aucun poulain avec de l'oxytétracycline (0/4) ou l'association pénicilline-gentamicine (0/17) (82).

Plus récemment, une étude rétrospective portant sur 62 poulains atteints de rhodococcose a conclu que l'**association clarithromycine-rifampicine** était supérieure pour le traitement des pneumonies causées par *R. equi* par rapport aux associations érythromycine-rifampicine et azithromycine-rifampicine ; et que l'association azithromycine-rifampicine ne présentait pas d'avantage par rapport à l'association érythromycine-rifampicine si ce n'est une plus faible fréquence d'administration de l'azithromycine (une fois par jour, contre trois fois par jour pour l'érythromycine) (57).

Effets secondaires :

Les effets secondaires les plus couramment rencontrés après l'administration de macrolides sont de la diarrhée et de l'anhidrose.

Les macrolides administrés par voie orale provoquent de la **diarrhée** chez plus de 30% des poulains traités (5). Dans la majorité des cas, cette diarrhée est auto-limitante, mais elle peut être à l'origine d'une déshydratation et de désordres électrolytiques nécessitant une prise en charge vétérinaire et l'arrêt du traitement. Dans des études rétrospectives, l'érythromycine provoquait de la diarrhée dans 17 à 36% des cas, la clarithromycine dans 28% des cas et l'azithromycine dans 8% des cas (3).

Une **entéocolite sévère a été signalée chez des juments dont les poulains étaient traités** à l'érythromycine, probablement en raison de la perturbation de la microflore intestinale causée par l'ingestion de petites quantités du médicament. Cela peut se produire via la contamination des mangeoires ou de l'eau par le médicament présent sur le museau du poulain, ou par ingestion de petites quantités de principe actif résiduel lors de la coprophagie. Bien que rare, ce phénomène a été reproduit expérimentalement par l'administration de doses sous-

thérapeutiques d'érythromycine. Dans certains cas, *Clostridium difficile* est impliqué dans cette complication (64).

L'**anhidrose** est un effet secondaire observé chez les poulains traités par des macrolides, en particulier l'érythromycine, mais aussi avec la clarithromycine et l'azithromycine. L'anhidrose est plus sévère avec l'érythromycine et elle se manifeste par une incapacité à transpirer, entraînant une hyperthermie grave et une tachypnée, surtout dans les environnements chauds. Cet effet secondaire peut apparaître peu après le début du traitement et **persister jusqu'à 3 semaines après son arrêt**. Il est donc important de garder les poulains dans des environnements frais et bien ventilés pour éviter des complications potentiellement fatales (3, 21).

Antibiorésistance :

Les macrolides agissent contre les bactéries en inhibant la synthèse des protéines (83). Leur mécanisme d'action repose sur leur capacité à se lier à la sous-unité 50S du ribosome bactérien, plus précisément sur l'ARN ribosomique 23S (constituant principal de la sous-unité 50S). Cette liaison a pour conséquence le blocage de l'allongement de la chaîne polypeptidique.

Deux gènes confèrent la capacité de résistance aux macrolides à *R. equi* : le **gène *erm(46)*** et le **gène *erm(51)*** (84, 85). Ces gènes codent pour une méthyltransférase agissant sur l'ARN ribosomique 23S. La méthylation d'une partie cet ARN empêche la liaison des macrolides à la sous-unité ribosomale 50S et donc, l'interruption de la synthèse protéique. Par ce même mécanisme, ces gènes confèrent également à *R. equi* la capacité de résister aux lincosamides et aux streptogramines B.

Les gènes *erm(46)* et *erm(51)* se trouvent sur des **transposons** (respectivement nommés TnRErm46 et TnREem51). Le gène *erm(46)* est porté par un **plasmide conjugatif** (nommé pRErm46), mais le transposon TnRErm46 a été retrouvé aussi sur le plasmide de virulence VapA. Ces deux gènes peuvent donc être transférés par **conjugaison bactérienne** vers des souches de *R. equi* sensibles et vers d'autres actinobactéries présentes dans l'environnement (86).

Le gène *erm(51)* a été décrit pour la première fois en 2020 par Huber et son équipe (85), sur des souches de *R. equi* provenant d'échantillons de sol prélevés dans des élevages du Kentucky. Dans cette étude, tous les isolats porteurs du gène *erm(51)* étaient également porteurs du gène *rpoB* qui confère la capacité de résistance à la rifampicine. Une autre étude s'est

intéressée à la valeur sélective de ces isolats (87). Par rapport aux souches sensibles, la croissance des bactéries porteuses de ces deux gènes était réduite dans un environnement riche en nutriments, mais identique dans un environnement pauvre en nutriments. De nouvelles études sont nécessaires pour comprendre la conséquence de ces résultats, mais ils laissent supposer que ces bactéries pourraient persister dans un environnement d'élevage soumis à des pressions de sélection.

Usage et réglementation :

L'érythromycine existe sous forme de plusieurs spécialités vétérinaires mais aucune ne possède d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les équidés. Cette molécule est donc à utiliser dans le cadre de la cascade.

L'azithromycine est un médicament à usage humain accessible à l'officine. Cette molécule est inscrite sur la liste des substances essentielles pour le traitement des équidés dans cadre des infections causées par *R. equi*.

La clarithromycine est un médicament à usage humain accessible à l'officine. Cette molécule n'est pas inscrite sur la liste des substances essentielles pour le traitement des équidés. Elle est donc à utiliser dans le cadre de la cascade chez les animaux exclus de la consommation humaine.

1.2.1.2.2. *Gamithromycine*

Efficacité *in vitro* contre *R. equi* :

La gamithromycine a une **forte activité *in vitro*** contre les isolats sensibles de *R. equi* avec une CMI₉₀ égale à 1,0 µg/ml. En revanche, elle n'est pas active contre les isolats résistants à d'autres macrolides (à l'érythromycine, l'azithromycine et la clarithromycine) avec une CMI₉₀ s'élevant à 128 µg/ml (88).

Des données complémentaires ont été obtenues dans une étude récente. A un pH proche de la neutralité (7,4), la **CMI** obtenue était de **0,5 µg/ml**. En revanche, elle était fortement augmentée (**64 µg/ml**) à un pH plus acide (5,8). Sous ces deux conditions de pH, l'interaction entre la gamithromycine et la rifampicine ou la doxycycline était **indifférente**. Dans des conditions comparables au milieu extracellulaire (pH 7,4), la gamithromycine utilisée à la concentration de 5 µg/ml a présenté un effet **bactéricide** après 48 heures d'exposition. L'association de la gamithromycine à la rifampicine a permis une légère augmentation du taux

de destruction des bactéries. Dans des conditions comparables au milieu intracellulaire (pH 5,8), la gamithromycine utilisée à la concentration de **10 µg/ml**, **n'a pas permis d'observer d'effet bactéricide**. Cet effet a pu être observé après 24-32 heures d'exposition en associant cette molécule à la rifampicine (à la concentration de 5 µg/ml) ou à la doxycycline (à la concentration de 10 µg/ml) (67).

Efficacité in vitro contre *R. equi* situé en position intracellulaire :

L'activité *in vitro* de la gamithromycine contre *Rhodococcus equi* situé en position intracellulaire dans les macrophages était équivalente à celle de l'érythromycine, de l'azithromycine et de la clarithromycine (Figure 17) (88).

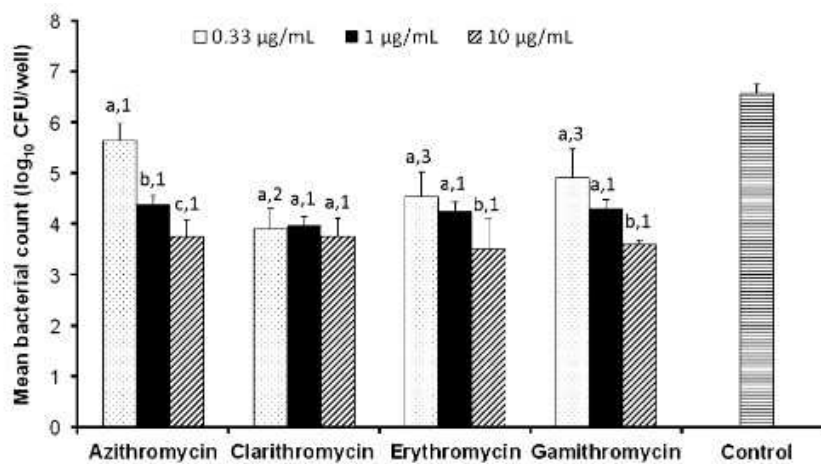


Figure 17 : Nombre moyen d'UFC de *Rhodococcus equi* en position intracellulaire dans des macrophages, dénombré après 48h de culture en présence de trois concentrations différentes d'azithromycine, de clarithromycine, d'érythromycine et de gamithromycine. Les macrophages infectés cultivés en l'absence d'agent antimicrobien ont été utilisés comme témoin ; d'après Berghaus et al. (88).

Données de PK/PD obtenues sur des animaux en bonne santé :

Après l'administration d'une dose de **6 mg/kg par voie intramusculaire (IM)**, les concentrations maximales moyennes en gamithromycine étaient significativement supérieures dans les neutrophiles sanguins et les cellules du LBA par rapport aux concentrations dans le plasma et le PELF. Cette dose a permis de maintenir une concentration en gamithromycine dans les phagocytes supérieure à la CMI₉₀ pendant **7 jours** (Figure 18) (88).

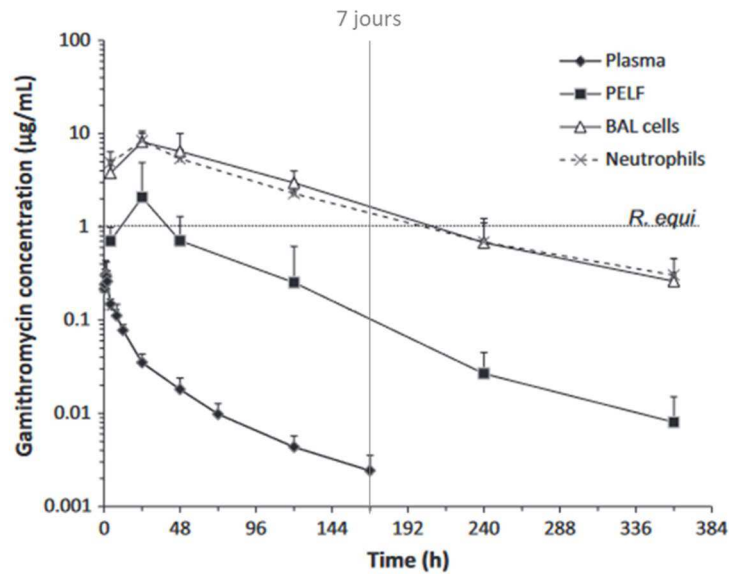


Figure 18 : Concentration moyenne en gamithromycine dans le plasma, les cellules du LBA, le PELF et les neutrophiles sanguins (suite à l'administration d'une unique dose de 6 mg/kg IM de gamithromycine chez des poulains sains). La ligne horizontale en pointillés représente la CMI₉₀ (1 µg/ml) contre *Rhodococcus equi* ; adapté de Berghaus et al. (88).

En raison des effets indésirables provoqués par l'injection intramusculaire de gamithromycine (voir ci-après), la pharmacocinétique consécutive à son administration par voie intraveineuse (IV) a été étudiée. La solution injectée aux poulains a été préparée avec 0,04 ml/kg de ZACTRAN® (gamithromycine) dilué dans de l'eau pour préparations injectables afin d'atteindre un **volume de 50 ml** contenant 6 mg/kg de gamithromycine. L'injection a été réalisée dans la veine céphalique sur une **durée de 2 à 3 minutes**. Par rapport à une administration par voie IM, l'injection IV permet d'obtenir une meilleure concentration en gamithromycine dans les cellules obtenues par LBA, largement supérieure à la CMI₉₀. En revanche, la concentration obtenue dans le PELF est inférieure et pas toujours au-dessus de la CMI₉₀ (89). Une concentration en gamithromycine supérieure à la CMI₉₀ dans le PELF et les cellules récupérées par LBA peut être obtenue sur au moins 24h grâce à l'administration concomitante de rifampicine (à la dose de 10 mg/kg PO SID). Toutefois, cette association diminue significativement la concentration plasmatique en rifampicine. L'impact sur sa concentration dans le PEFL et les cellules obtenues par LBA n'a pas été mesuré (90).

Données d'efficacité obtenues sur des poulains atteints de rhodococcose :

L'efficacité de la **gamithromycine par rapport à l'association azithromycine-rifampicine** a été comparée dans un essai clinique contrôlé, randomisé et en double aveugle réalisé durant la saison de reproduction dans un élevage où la rhodococcose est endémique. L'étude a porté sur 121 poulains présentant un score d'abcès (mesuré par échographie thoracique) compris entre 8 et 20 cm et une numération leucocytaire inférieure à 23000 GB/ μ L. Trois groupes ont été formés : un premier traité avec de la gamithromycine à la dose de 6 mg/kg IM une fois par semaine ; un deuxième traité avec de l'azithromycine associé à la rifampicine, à la dose commune de 10 mg/kg PO SID ; et un dernier groupe témoin ne recevant pas d'antibiothérapie. Les résultats obtenus ont montré que **la gamithromycine n'est pas inférieure à l'association azithromycine-rifampicine pour le traitement des bronchopneumonies légères à modérées chez les poulains** dans cet élevage. En comparaison avec le groupe témoin, ces deux traitements antibiotiques ont permis une diminution significativement plus rapide du score clinique, du score d'abcès et du nombre d'abcès présentés par les poulains (Figure 19). Les poulains développant une atteinte sévère (score d'abcès supérieur à 20 cm, numération leucocytaire supérieure à 23000 GB/ μ L, ou en dyspnée) étaient exclus de l'étude et traités par l'association azithromycine-rifampicine, administrée à une dose augmentée de 13 mg/kg. La proportion de poulains rétablis sans qu'aucun changement de traitement ne soit nécessaire était significativement supérieure dans les groupes traités avec la gamithromycine (38/40 ; 95%) ou avec l'association azithromycine-rifampicine (39/40 ; 98%) que dans le groupe témoin (32/41 ; 78%). La proportion de poulains guéris sans traitement antibiotique reste toutefois très élevée (32/41 ; 78%) (91). Cette étude présente également une limite pour l'interprétation des résultats dans le cadre du traitement de la rhodococcose. La présence de la rhodococcose a été confirmée dans l'élevage, mais les poulains inclus dans cette étude n'ont pas subi de prélèvements confirmant l'infection par *R. equi*. Il est donc possible, et même probable, que chez certains poulains, la pneumonie ait été liée à un autre agent pathogène.

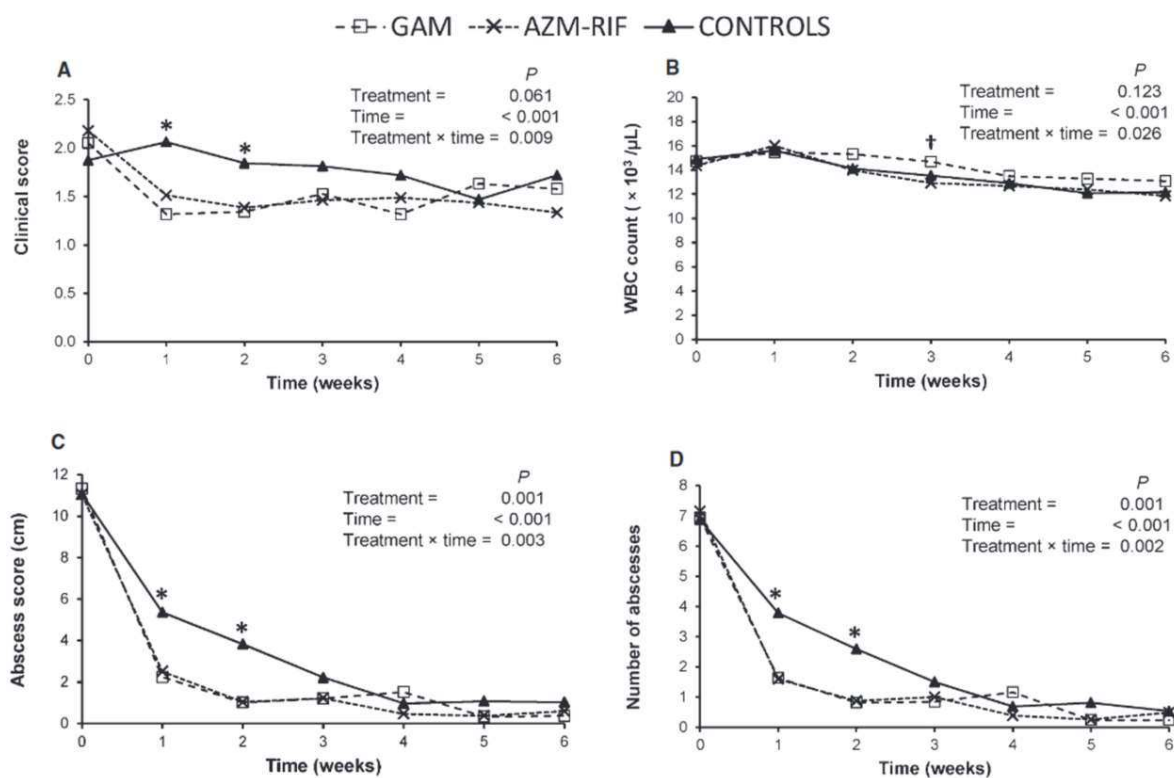


Figure 19 : Evolution du score clinique moyen (A), de la numération leucocytaire moyenne (B), du score d'abcès moyen (C) et du nombre d'abcès moyens (D) chez des poulains atteints de bronchopneumonie au cours des 6 premières semaines suivant le début d'un traitement avec de la gamithromycine (GAM) ou avec l'association azithromycine-rifampicine (AZM-RIF) ; d'après Hildebrand et al. (91).

Effets secondaires :

La **gamithromycine administrée par voie intramusculaire** semble provoquer plus d'effets indésirables que l'association azithromycine-rifampicine, très probablement en lien avec la douleur liée à l'injection. Dans l'étude précitée, 58% des poulains traités à la gamithromycine ont développé des effets secondaires : 45% (18/40) ont présenté des **signes de colique** immédiatement après l'injection et 35% (14/40) ont présenté une **boiterie** assez sévère du membre postérieur où l'injection avait été réalisée (dans les muscles semi-membraneux / semi-tendineux) qui s'est résolue progressivement sur plusieurs jours. Les signes de colique étaient généralement légers et survenaient après la première et la deuxième injection. Chez 10% des poulains (4/40), des épisodes sévères de colique nécessitant l'administration d'une anti-inflammatoire ont été observés après chaque injection de gamithromycine (91).

En revanche, **l'administration de gamithromycine diluée par voie intraveineuse lente semble bien tolérée par les poulains** (89). Des épisodes de **diarrhée** légers à modérés et auto-résolutifs ont été décrits. Dans une étude, un poulain a présenté de l'agitation, de la transpiration, de l'œdème sur les narines, la bouche et les yeux, et du prurit autour du point

d'injection consécutivement à l'administration par voie intraveineuse. L'administration de méthylprednisolone a permis la résolution des signes en moins d'une heure (90).

Usage et réglementation :

La gamithromycine existe sous forme de médicament vétérinaire (ZACTRAN®) mais ne possède pas d'AMM pour les équidés. Cette molécule est donc à utiliser dans le cadre de la cascade.

1.2.1.2.3. Tulathromycine

Efficacité in vitro contre *R. equi* :

La tulathromycine est **peu active in vitro** contre *R. equi* avec une CMI₉₀ supérieure ou égale à 64 µg/ml pour des isolats sensibles comme résistants à d'autres macrolides (à l'érythromycine, l'azithromycine et la clarithromycine) (92).

Des données complémentaires ont été obtenues dans une étude récente. La **CMI** de la tulathromycine, évaluée à deux valeurs de pH (7,4 et 5,8), était également élevée (respectivement égale à **16 µg/ml** et **64 µg/ml**). Dans des conditions comparables au milieu extracellulaire (pH 7,4), la tulathromycine utilisée à la concentration de 2 µg/ml (concentration maximale atteinte dans le PELF et les cellules pulmonaires chez les jeunes poulains), **n'a pas permis d'observer d'effet bactéricide**. Cette étude confirme donc la faible activité *in vitro* de la tulathromycine contre *R. equi* (67).

Données de PK/PD obtenues sur des animaux en bonne santé :

Après administration d'une dose de 2,5 mg/kg IM, la tulathromycine est rapidement absorbée (avec un pic de concentration plasmatique atteint dans l'heure suivant l'injection), largement distribuée dans l'organisme, lentement éliminée (temps de demi-vie plasmatique variant entre 56 et 240 heures) et s'accumule dans le PELF et les cellules obtenues par LBA. Cependant, la concentration plasmatique maximale atteinte est inférieure à la CMI, et il en est de même pour la concentration dans les cellules du LBA 24h après injection. De plus, ces concentrations sont significativement réduites en cas de bithérapie avec de la rifampicine (93, 94).

Données d'efficacité obtenues sur des poulains atteints de rhodococcose :

L'efficacité de la tulathromycine par rapport à l'association azithromycine-rifampicine a été comparée dans un essai clinique contrôlé, randomisé et en double aveugle réalisé durant la saison de reproduction dans un élevage où la rhodococcose est endémique. L'étude a porté sur 240 poulains présentant un score d'abcès (mesuré par échographie thoracique) compris entre 10 et 15 cm. Les poulains plus sévèrement atteints (score d'abcès supérieur ou en dyspnée) étaient exclus de l'étude. Trois groupes ont été formés : un premier traité avec de la tulathromycine à la dose de 2,5 mg/kg IM une fois par semaine ; un deuxième traité avec de l'azithromycine associé à la rifampicine, à la dose commune de 10 mg/kg PO SID ; et un dernier groupe témoin ne recevant pas d'antibiothérapie. Les résultats obtenus ont montré que **la tulathromycine permet de traiter, dans cet élevage, les poulains présentant de légers signes de pneumonie** et un score d'abcès ne dépassant pas 15 cm. Toutefois, **l'efficacité de la tulathromycine n'était pas supérieure à celle de l'association azithromycine-rifampicine** (Figure 20). Les poulains développant une atteinte plus sévère (score d'abcès supérieur à 18 cm ou en dyspnée) étaient exclus de l'étude et traités par une combinaison de gamithromycine (à 6 mg/kg IV une fois par semaine) et de rifampicine (10 mg/kg PO SID). La proportion de poulains rétablis sans qu'aucun changement de traitement ne soit nécessaire était significativement supérieure dans les groupes traités avec la tulathromycine (70/79 ; 88,6%) ou avec l'association azithromycine-rifampicine (76/80 ; 95%) que dans le groupe témoin (22/80 ; 27,5%). Ces résultats sont surprenants au vu de la faible activité de la tulathromycine *in vitro*, et de la faible concentration atteinte en région pulmonaire chez des poulains sains. Les auteurs ont posé trois hypothèses expliquant ces résultats : (i) la mesure de la concentration en tulathromycine dans les cellules obtenues par LBA sous-estime la concentration atteinte dans la vacuole contenant *R. equi* dans les macrophages ; (ii) la concentration en tulathromycine atteinte en région pulmonaire chez les poulains malades est plus élevée que chez les poulains sains ; (iii) l'efficacité de la tulathromycine pour le traitement des bronchopneumonies chez les poulains ne repose pas directement sur l'activité antimicrobienne de la molécule (95).

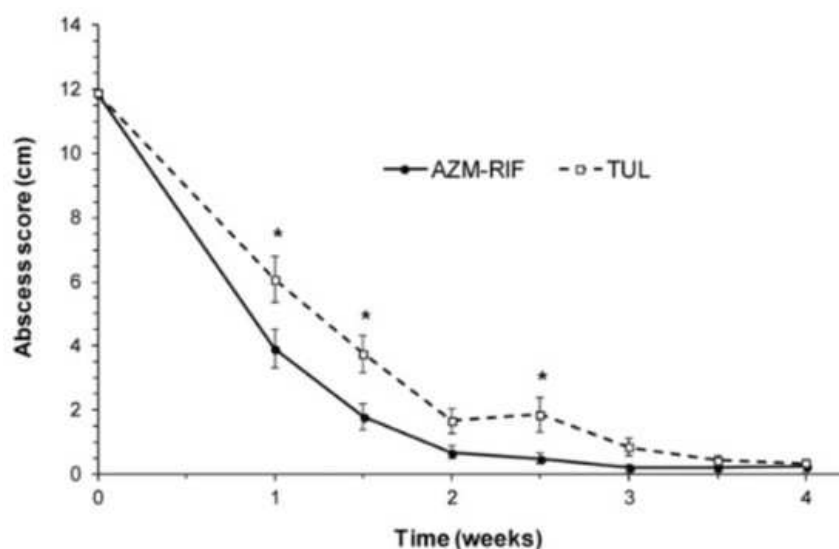


Figure 20 : Evolution du score d'abcès moyen chez des poulains atteints de bronchopneumonie au cours des 4 premières semaines suivant le début d'un traitement avec de la tulathromycine (TUL) ou avec l'association azithromycine-rifampicine (AZM-RIF) ; d'après Rutenberg et al. (95).

Plus récemment, l'efficacité de l'association tulathromycine-rifampicine par rapport à l'association azithromycine-rifampicine a été comparée dans une étude prospective, randomisée et en aveugle réalisée dans un élevage où la rhodococcose est endémique. L'étude a porté sur 160 poulains âgés de plus de 4 semaines présentant un score d'abcès (mesuré par échographie thoracique) supérieur ou égal à 15 cm. Deux groupes ont été formés : un premier traité avec de la tulathromycine à la dose de 2,5 mg/kg IM ou IV une fois par semaine, associée à de la rifampicine à la dose de 10 mg/kg PO SID; et un second traité avec de l'azithromycine associée à la rifampicine, à la dose commune de 10 mg/kg PO SID. Les résultats obtenus ont montré que, dans cet élevage, **les deux types de traitements ont permis d'obtenir un taux de guérison similaire** (autour de 90%). Dans les deux groupes, le score d'abcès était significativement réduit par rapport au score initial après 2 semaines de traitement (Figure 21), et 73% des poulains étaient guéris au bout de 3 semaines de traitement. Ces deux traitements semblent également efficaces sur le long terme puisque seulement 4 poulains ont de nouveau montré des signes de bronchopneumonie, dont un seul nécessitant la reprise d'une antibiothérapie. Les auteurs ont donc conclu que **l'association tulathromycine-rifampicine est aussi efficace que l'association azithromycine-rifampicine pour le traitement de pneumonies modérées à sévères chez les poulains** (96). Toutefois, cette étude ne comporte pas de groupe témoin ne recevant pas d'antibiothérapie. Les auteurs ont indiqué que l'observation d'un score d'abcès initial supérieur ou égal à 15 cm écarterait la possibilité d'une

guérison spontanée des poulains. De plus, la notion de « pneumonie sévère » n'est pas clairement définie dans l'article. Il est mentionné que les poulains présentant une dégradation sévère de leur état général (apathie, réduction ou arrêt de l'abreuvement, tachycardie, tachypnée, jetage nasal et toux), une hyperthermie marquée $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ ou de la dyspnée associée à des lésions pulmonaires « sévères » à l'échographie étaient exclus de l'étude.

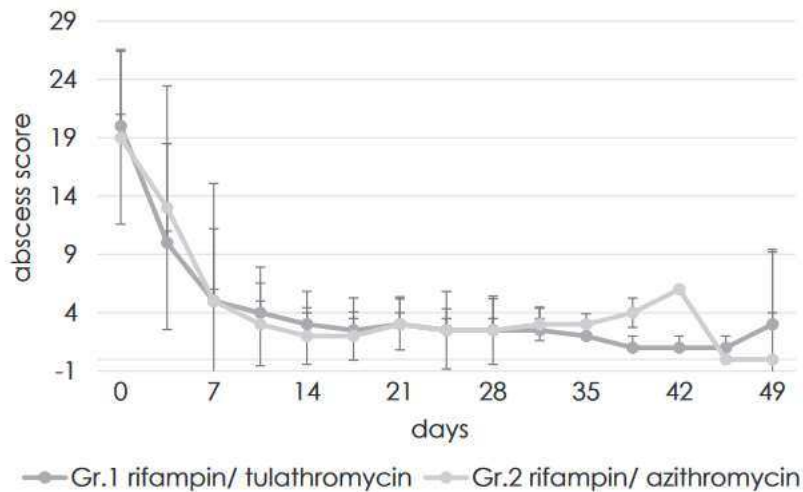


Figure 21 : Evolution du score d'abcès moyen chez des poulains atteints de bronchopneumonie après la mise en place d'un traitement avec l'association rifampicine-tulathromycine (Gr. 1) ou avec l'association rifampicine-azithromycine (Gr. 2) ; d'après Goebel et al. (96).

L'analyse rétrospective des données collectées dans cet élevage sur une période de 5 ans a permis de constater que, **pour des pneumonies légères à modérées, le taux de survie des poulains était similaire lorsqu'ils étaient traités avec l'association tulathromycine-rifampicine ou avec l'association azithromycine-rifampicine (97).**

Enfin, les études précitées (95–97), présentent une limite commune. Elles ont été réalisées dans un même élevage en Allemagne où la rhodococcose est endémique. Toutefois, les poulains traités dans ces études n'ont pas subi de prélèvements confirmant l'infection par *R. equi*. Il est donc possible, et même probable, que chez certains poulains, la pneumonie ait été liée à un autre agent pathogène.

Effets secondaires :

La tulathromycine ne semble pas provoquer plus de cas de diarrhée que l'association rifampicine-azithromycine. Les poulains peuvent présenter un œdème transitoire en regard du point d'injection (95).

Usage et réglementation :

La tulathromycine existe sous forme de médicament vétérinaire mais aucune des spécialités disponibles ne possèdent d'AMM pour les équidés. Cette molécule est donc à utiliser dans le cadre de la cascade.

1.2.1.2.4. *Autres macrolides*

Efficacité in vitro contre *R. equi* :

L'efficacité *in vitro* contre *R. equi* de la télithromycine, de la tildipirosine, de la tylosine et de la tilmicosine a été étudiée. Les valeurs de CMI obtenues sont répertoriées dans le Tableau 4.

Parmi ces molécules, seule la **télithromycine** a une forte activité contre *R. equi* (64).

Tableau 4 : Valeurs de CMI d'isolats de *Rhodococcus equi* sensibles aux macrolides ; adapté de Giguère (64).

Agent antimicrobien	CMI ₉₀ (µg/ml)	CMI ₅₀ (µg/ml)	Intervalle (µg/ml)
Télithromycine	0,25	0,25	0,25 - 0,5
Tildipirosine	32	16	8 - 32
Tylosine	32	32	1 - 64
Tilmicosine	64	32	0,5 - >64

La CMI₉₀ et la CMI₅₀ de la télithromycine ont été mesurées sur 14 souches de *R. equi* **résistantes aux macrolides** et s'élevaient respectivement à 8 µg/ml et à 4 µg/ml. La valeur de la CMI₅₀ était bien supérieure à celle obtenue pour des souches sensibles, mais était significativement inférieure à celles mesurées en moyenne dans cette étude pour l'érythromycine (CMI₅₀ = 24 µg/ml), l'azithromycine (CMI₅₀ = 256 µg/ml) et la clarithromycine (CMI₅₀ = 24 µg/ml) (98).

Données de PK/PD obtenues sur des animaux en bonne santé :

La pharmacocinétique de la tilmicosine et de télithromycine a été étudiée chez le poulain. L'administration de 10 mg/kg IM de tilmicosine a permis d'atteindre une concentration supérieure à la CMI₉₀ dans les neutrophiles sanguins ; mais, les concentrations en tilmicosine dans le PELF et les cellules obtenues par LBA étaient inférieures à la CMI₅₀ (99). L'administration de 15 mg/kg PO de télithromycine permet d'atteindre des concentrations largement supérieures à la CMI₉₀ dans PELF et les cellules obtenues par LBA (98).

Effets secondaires :

L'utilisation de la tilmicosine est à proscrire chez le cheval. L'administration d'un aliment médicamenteux contenant cette molécule entraîne d'importants troubles digestifs. Chez le poulain, son administration par voie injectable (IM) semble provoquer moins de phénomènes toxiques digestifs (99).

Chez l'homme, la télithromycine peut provoquer des troubles gastro-intestinaux, tels que de la diarrhée, des nausées ou des douleurs abdominales. De rares cas d'hépatites fulminantes et de nécrose hépatique ont également été rapportés. Dans l'étude précitée, les poulains n'ont présenté aucun effet secondaire après l'administration de télithromycine. Toutefois, une seule dose du médicament leur a été administrée et les enzymes hépatiques n'ont pas été dosées (98).

Usage et réglementation :

Des spécialités injectables à usage vétérinaire à base de tilmicosine existent. Toutefois, elles ne possèdent pas d'AMM pour les équidés et l'usage de cette molécule pour le traitement de la rhodococcose n'est pas recommandé.

La télithromycine est un médicament à usage humain (KETEK®) dont la commercialisation à l'échelle internationale a été arrêtée en 2018.

1.2.2. Doxycycline

La doxycycline appartient à la famille des tétracyclines. Les tétracyclines agissent contre les bactéries en inhibant la synthèse des protéines bactérienne par liaison (réversible) à la sous-unité ribosomale 30S. Elles sont largement distribuées dans l'organisme (à l'exception du système nerveux central) et en milieu intracellulaire (65). La doxycycline est une base faible modérément lipophile.

Efficacité in vitro contre *R. equi* :

La doxycycline a **une forte activité *in vitro*** contre *R. equi* avec une CMI₉₀ égale à 1 µg/ml (64). En revanche, la CMB est supérieure à 256 µg/ml. L'activité de la doxycycline est **bactériostatique** et **concentration-dépendante**. L'EPA suite à une exposition de la bactérie à une concentration en doxycycline égale à 5 fois la CMI est relativement long, il dure entre 4 et 7 heures. L'**association de la doxycycline avec les macrolides** (érythromycine, azithromycine, clarithromycine) **ou la rifampicine est synergique** (66).

Ces données ont été réévaluées dans une étude récente. La **CMI** de la doxycycline, évaluée à deux valeurs de pH (7,4 et 5,8), était également faible (respectivement égale à **1 µg/ml** et **0,25 µg/ml**). Dans des conditions comparables au milieu extracellulaire (pH 7,4), la doxycycline utilisée à la concentration de 10 µg/ml a présenté un effet **bactéricide** après 48 heures d'exposition. L'association de la doxycycline à la clarithromycine a permis d'obtenir ce même effet en diminuant les concentrations utilisées (respectivement à 1 µg/ml et à 0,5 µg/ml). L'effet bactéricide a pu être observé après 24 heures d'exposition en augmentant la concentration de la clarithromycine à 50 µg/ml. Dans des conditions comparables au milieu intracellulaire (pH 5,8), un résultat similaire a été obtenu lorsque la doxycycline est utilisée seule. L'**association de la doxycycline à la clarithromycine** a également permis d'obtenir un effet bactéricide après 32 heures d'exposition en diminuant les concentrations utilisées (respectivement à 1 µg/ml et à 7,5 µg/ml) (67).

Données de PK/PD obtenues sur des animaux en bonne santé :

Peu d'études ont évalué la **biodisponibilité** de la doxycycline en raison des effets cardiovasculaires, parfois mortels, engendrés par son administration par voie intraveineuse. Afin de limiter ces effets, Whinther et ses collaborateurs ont utilisé la dose de 3 mg/kg IV pour mener une étude chez des chevaux adultes. Pour une dose de 10 mg/kg PO, la biodisponibilité de la doxycycline a été évaluée à 17% (+/- 5%) suite à une administration intragastrique, et à 6% (+/- 1%) suite à une administration dans une ration de son (100). D'après les résultats obtenus avec de la minocycline administrée par voie orale (101), molécule antibiotique de la même famille que la doxycycline, il est possible que ces valeurs de biodisponibilité soient meilleures chez les jeunes poulains.

Une administration de **10 mg/kg PO BID** a permis de maintenir des concentrations en doxycycline dans le sérum, le PELF et les cellules du LBA supérieures à la CMI durant tout l'intervalle de temps entre deux administrations (102).

Données d'efficacité obtenues sur des poulains atteints de rhodococcose :

L'**efficacité de l'association azithromycine-doxycycline par rapport à l'association azithromycine-rifampicine** a été comparée dans un essai clinique contrôlé, randomisé et en double aveugle réalisé durant deux saisons de reproduction consécutives dans un élevage où la rhodococcose est endémique. L'étude a porté sur 240 poulains présentant un score d'abcès (mesuré par échographie thoracique) compris entre 10 et 15 cm. Trois groupes ont été formés :

un premier traité avec de l'azithromycine à la dose de 5 mg/kg PO BID associé à la de la doxycycline à la dose de 10 mg/kg PO BID (administrées simultanément) ; un deuxième traité avec de l'azithromycine associé à la rifampicine, à la dose commune de 10 mg/kg PO SID (administrées simultanément) ; et un dernier groupe témoin ne recevant pas d'antibiothérapie. Les résultats obtenus ont montré que **l'association azithromycine-doxycycline n'est pas inférieure à l'association azithromycine-rifampicine pour le traitement des bronchopneumonies légères à modérées** chez les poulains dans cet élevage (Figure 22). Les poulains développant une atteinte plus sévère (score d'abcès supérieur à 18 cm ou en dyspnée) étaient retirés de l'étude. La proportion de poulains rétablis sans qu'aucun changement de traitement ne soit nécessaire était significativement supérieure dans les groupes traités avec l'association azithromycine-doxycycline (80/81 ; 98,7%) ou avec l'association azithromycine-rifampicine (81/81 ; 100%) que dans le groupe témoin (57/78 ; 73,1%). La proportion de poulains guéris sans traitement antibiotique reste toutefois très élevée (57/78 ; 73,1%) (103). Pour les groupes recevant un traitement, l'administration simultanée des deux molécules antibiotiques aux poulains peut introduire un biais. L'effet de l'administration concomitante de doxycycline et d'azithromycine sur la biodisponibilité des molécules n'a pas été étudié. Il a été démontré que l'administration de rifampicine avec la clarithromycine réduit significativement la biodisponibilité de cette dernière (71). Ce phénomène n'a pas été prouvé chez le poulain avec l'azithromycine, mais il est fortement suspecté, bien que son incidence clinique reste inconnue. Cette étude présente également une limite pour l'interprétation des résultats dans le cadre du traitement de la rhodococcose. La présence de la rhodococcose a été confirmée dans l'élevage, mais les poulains inclus dans cette étude n'ont pas subi de prélèvements confirmant l'infection par *R. equi*. Il est donc possible, et même probable, que chez certains poulains, la pneumonie ait été liée à un autre agent pathogène.

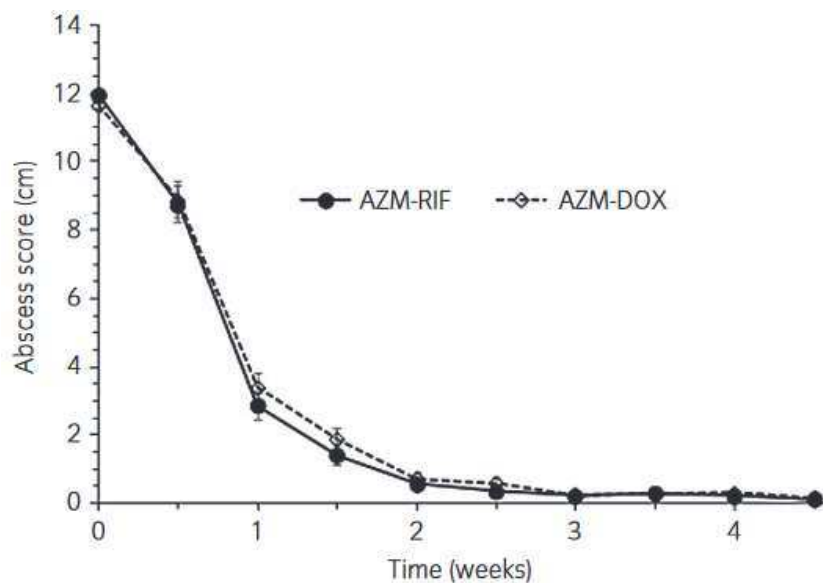


Figure 22 : Evolution du score d'abcès moyen chez des poulains atteints de bronchopneumonie au cours des 4 premières semaines suivant le début d'un traitement avec l'association azithromycine-doxycycline (AZM-DOX) ou avec l'association azithromycine-rifampicine (AZM-RIF) ; d'après Wetzig et al. (103).

Effets secondaires :

Dans une étude menée sur six poulains sains, un a développé une **diarrhée légère** auto-résolutive après l'administration de six doses de doxycycline à 10 mg/kg PO BID (102). Dans une autre étude, cette même dose n'a entraîné aucun effet secondaire chez les 24 poulains traités (104).

L'association de la doxycycline avec la rifampicine est à éviter. Dans une étude, sur 13 poulains traités avec cette association, trois ont développé une **anémie hémolytique** accompagnée d'un ictère entre le 17^{ème} et le 20^{ème} jour de traitement. Parmi ces trois poulains, un a dû être euthanasié. Chez un quatrième poulain, une augmentation des enzymes hépatiques a été observée au 9^{ème} jour de traitement (104).

Antibiorésistance :

In vitro, l'association de la doxycycline avec la clarithromycine permet de réduire significativement la CPM par rapport à celle des deux antibiotiques pris séparément pour des souches sensibles de *R. equi*. Ces données suggèrent qu'il est **préférable d'utiliser la doxycycline en combinaison avec un macrolide** afin de réduire la fenêtre de sélection des mutants (105).

Usage et réglementation :

La doxycycline existe sous forme de médicament vétérinaire mais aucune des spécialités disponibles ne possèdent d'AMM pour les équidés. Cette molécule est donc à utiliser dans le cadre de la cascade.

1.2.3. Gentamicine liposomale

La gentamicine appartient à la famille des aminoglycosides. Les aminoglycosides pénètrent dans les bactéries grâce à des transporteurs actifs. Leur absorption est facilitée par l'action des bêta-lactamines qui interfèrent avec la synthèse de la paroi bactérienne. Elle est réduite en milieu pauvre en oxygène. A l'intérieur de la bactérie, les aminoglycosides se lient à la sous-unité ribosomale 30S, ce qui empêche la synthèse des protéines et entraîne la mort de la bactérie. La gentamicine est une base intermédiaire hydrosoluble. Elle agit donc principalement en milieu extracellulaire et alcalin. Son activité est réduite quand le pH diminue. La gentamicine ne correspond donc pas aux critères de choix des molécules antibiotiques pour le traitement de la rhodococcose. Toutefois, sur la base de la CMI, l'activité *in vitro* de la gentamicine contre *R. equi* est forte. **Les chercheurs ont donc essayé de pallier au défaut de pénétration de la gentamicine dans les cellules en l'encapsulant dans des liposomes, formant la gentamicine liposomale.**

Les liposomes sont de petites vésicules composées d'une membrane amphiphile entourant un contenu aqueux. Après administration, les liposomes sont phagocytés et se retrouvent dans les phagosomes des cellules mononuclées. Ils peuvent également atteindre les sites inflammatoires par extravasation lorsque la perméabilité vasculaire est augmentée. Sur un modèle d'abcès des tissus mous chez le cheval, il a été montré que les liposomes peuvent s'y concentrer et persister. Toutefois, la distribution *in vivo* des liposomes varie considérablement en fonction de leur composition lipidique spécifique, de la taille des particules et de la méthode de formulation. Tous ces éléments influent sur la vitesse à laquelle les liposomes sont absorbés par les phagocytes et la mesure dans laquelle ils peuvent atteindre les tissus affectés (106).

Efficacité *in vitro* contre *R. equi* :

La gentamicine a une **forte activité *in vitro*** contre *R. equi* avec une CMI₉₀ égale à 0,5 µg/ml (64) et une CMB variant entre 8 et 16 µg/ml. L'activité de la gentamicine est **bactéricide** et **concentration-dépendante**. L'EPA consécutive à une exposition de la bactérie à une concentration en gentamicine égale à 5 fois la CMI est intermédiaire, il dure entre 3 et 4 heures.

L'association de la gentamicine avec la rifampicine ou l'érythromycine est antagoniste (66, 107).

Efficacité in vitro contre *R. equi* situé en position intracellulaire :

L'absorption intracellulaire de la gentamicine liposomale a été étudiée *ex vivo* sur des macrophages récupérés par LBA chez des juments en bonne santé et infectés *in vitro* par *R. equi*. Le pourcentage de macrophages contenant de la gentamicine liposomale (91,9% +/- 7,5%) était significativement supérieur au pourcentage de macrophages contenant de la gentamicine libre (16,8% +/- 12,5%). L'observation de ces macrophages en microscopie par fluorescence confocale a permis de mettre en évidence la co-localisation de la gentamicine liposomale et de *R. equi* à l'intérieur des macrophages, démontrant la capacité de la gentamicine liposomale à atteindre la vacuole intracellulaire contenant *R. equi* (108).

Données de PK/PD obtenues sur des animaux en bonne santé :

La pharmacocinétique de la gentamicine liposomale a été étudiée chez des poulains en bonne santé. Cette molécule possède un temps de demi-vie plasmatique (compris entre 13 et 20 heures) et un volume de distribution (compris entre 1 et 3 L/kg) significativement supérieur à la gentamicine libre. Qu'elle soit administrée par voie intraveineuse ou en nébulisation, la gentamicine liposomale permet d'atteindre des concentrations en gentamicine dans les cellules obtenues par LBA supérieures à la CMI₉₀ et significativement supérieures à celles obtenues suite à l'administration de gentamicine libre (106).

Données d'efficacité obtenues chez la souris :

La capacité de la gentamicine liposomale à réduire le nombre de colonies de *R. equi* isolées chez des souris infectées expérimentalement a été comparée à celle de la gentamicine libre et de l'association clarithromycine-rifampicine. Le traitement par la gentamicine liposomale a permis une réduction du nombre de *R. equi* dans la rate des souris significativement plus importante par rapport au traitement par la gentamicine libre ; et une réduction du nombre de *R. equi* dans le foie significativement plus importante par rapport au traitement par l'association clarithromycine-rifampicine (108).

Données d'efficacité obtenues sur des poulains atteints de rhodococcose :

Comme le laissent supposer les caractéristiques physico-chimiques de la gentamicine, dans une étude rétrospective, les 17 poulains atteints d'une pneumonie à *R. equi* traités avec une

association de pénicilline et de gentamicine n'ont pas survécu, bien que les isolats aient été testés sensibles à la gentamicine *in vitro* (82).

L'efficacité de la gentamicine liposomale a été évaluée dans un essai pilote menée sur 10 poulains infectés expérimentalement par *R. equi*. Deux groupes de 5 poulains ont été formés de manière aléatoire. Le premier a été traité avec de la gentamicine liposomale à la dose de 6,6 mg/kg IV SID, et le second avec de la clarithromycine associée à de la rifampicine aux doses respectives de 7,5 mg/kg PO BID et 5 mg/kg PO BID. Deux des cinq poulains traités à la gentamicine liposomale ont dû être basculés dans le second groupe au bout d'une semaine après développement d'une azotémie. Ces deux traitements ont permis la résolution des signes cliniques et la résolution des lésions pulmonaires observées à l'échographie (le score d'abcès initial ne dépassait pas 20 cm dans le groupe traité à la gentamicine liposomale). Cette étude semble montrer que **la gentamicine liposomale peut être efficace pour le traitement de pneumonies à *R. equi*** (109). Toutefois, elle a été menée sur un très faible nombre de poulains et ne comprenait pas de groupe témoin non traité avec des antibiotiques.

Effets secondaires :

Les aminoglycosides sont connus pour être parfois **néphrotoxiques**, provoquant une nécrose aigue des tubules rénaux (65). Dans l'étude précitée, la dose de 6,6 mg/kg SID administrée par voie intraveineuse a provoqué une **azotémie** chez deux des cinq poulains et de la **diarrhée** chez des poulains après respectivement 7 et 3 jours de traitement (109). Dans une autre étude, un poulain a également développé une diarrhée auto-résolutive. L'administration intraveineuse de gentamicine liposomale peut également déclencher une **thrombophlébite** (106).

Usage et réglementation :

La gentamicine liposomale n'est pas disponible sur le marché. Si cette molécule peut sembler prometteuse, des études complémentaires sont encore nécessaires afin d'étudier son efficacité pour le traitement de la rhodococcose. Il reste également à déterminer la dose et la voie d'administration permettant une bonne innocuité chez les poulains.

1.2.4. Autres familles et molécules antibiotiques étudiées

1.2.4.1. Enrofloxacin

L'enrofloxacin est un antibiotique de la famille des fluoroquinolones. Les fluoroquinolones inhibent l'ADN gyrase essentielle à l'enroulement des brins d'ADN bactériens. L'ADN se retrouve dans une configuration spatiale anormale et est dégradé par des exonucléases. Les fluoroquinolones sont des molécules très liposolubles (65).

Efficacité in vitro contre *R. equi* :

L'enrofloxacin a une **forte activité in vitro** contre *R. equi* avec une CMI, égale à la CMB, comprise entre 0,5 et 1 µg/ml. L'activité de l'enrofloxacin est **bactéricide** et **concentration-dépendante**. L'EPA suite à une exposition de la bactérie à une concentration en enrofloxacin égale à 5 fois la CMI est relativement court, il dure environ 1,5 heures (66).

Effets secondaires :

Il a été montré chez le poulain nouveau-né que l'administration par voie orale d'enrofloxacin provoque des **érosions cartilagineuses** (avec histologiquement une destruction des chondrocytes et des protéoglycanes) caractérisées cliniquement par un épanchement synovial et une boiterie (110).

Antibiorésistance :

La résistance de *R. equi* aux fluoroquinolones est liée à des mutations dans les **gènes *gyrA* et *gyrB*** codant pour les sous-unités α et β de l'ADN gyrase (enzyme cible des fluoroquinolones). Une mutation dans la sous-unité α de la gyrase entraîne une résistance plus élevée (CMI allant de 8 à plus de 64 µg/ml) qu'une mutation dans la sous-unité β de la gyrase (CMI égale à 4 µg/ml). Afin de réduire le risque d'acquisition d'une résistance, les fluoroquinolones doivent être administrées en même temps que d'autres antibiotiques (73).

Usage et réglementation :

L'enrofloxacin existe sous forme de médicament vétérinaire mais aucune des spécialités disponibles ne possèdent d'AMM équine. De plus, il s'agit d'un antibiotique d'importance critique (AIC).

1.2.4.2. Bêta-lactamines

Les bêta-lactamines forment une grande famille d'antibiotiques qui agissent en bloquant la synthèse de la paroi bactérienne. Elles sont généralement hydrophiles et sont souvent peu stables en milieu acide. Les bêta-lactamines agissent essentiellement dans le compartiment extracellulaire. Toutefois, les molécules appartenant à la classe des carbapénèmes et certaines céphalosporines présentent un degré de lipophilie plus élevé, augmentant leur volume de distribution. Les bêta-lactamines ne sont donc généralement pas des molécules de choix pour le traitement de la rhodococcose.

Efficacité in vitro contre *R. equi* :

Les bêta-lactamines ont une faible activité *in vitro* contre *R. equi* à l'exception de l'**imipénème**. Les valeurs de CMI obtenues sont répertoriées dans le Tableau 5. L'action de l'imipénème contre *R. equi* est **bactériostatique** et **temps-dépendante**. L'EPA consécutive à une exposition de la bactérie à une concentration en imipénème égale à 5 fois la CMI est intermédiaire, il dure entre 3 et 4,5 heures (66).

Tableau 5 : Valeurs de CMI d'isolats de *Rhodococcus equi* sensibles aux macrolides ; adapté de Giguère (64).

Agent antimicrobien	CMI ₉₀ (µg/ml)	CMI ₅₀ (µg/ml)	Intervalle (µg/ml)
Ampicilline	8	4	0,06 – 8
Amoxicilline – acide clavulanique	8	4	0,06 – 16
Pénicilline G	4	4	0,03 – 8
Céfazoline	16	≤ 2	≤ 2 – > 16
Céfotaxime	8	8	0,12 – 8
Ceftiofur	16	8	0,25 – 16
Cefquinome	4	2	0,12 – 8
Imipénème	0,12	0,12	0,015 – 0,25

Antibiorésistance :

Le mécanisme de résistance de *R. equi* aux bêta-lactamines n'est pas clairement établi. La résistance est liée à plusieurs facteurs : l'altération des protéines de liaison à la pénicilline (entraînant un défaut de cible pour les antibiotiques), la dégradation accrue des molécules antibiotiques par des bêta-lactamases, et à l'activité de pompes d'efflux. **Dix gènes codant pour des bêta-lactamases** ont été identifiés dans le génome de *R. equi*. Ces gènes se trouvent sur le chromosome bactérien, à l'exception d'un situé sur un plasmide. Certains d'entre eux se trouvent dans des régions mobiles de l'ADN et le gène localisé sur le plasmide peut être transmis à d'autres bactéries par transfert horizontal de gènes (73).

Usage et réglementation :

L'imipénème fait partie du traitement initial chez les personnes immunodéprimées infectées par *R. equi*. Il s'agit d'un AIC dont **l'usage n'est pas autorisé en médecine vétérinaire en France**.

1.2.4.3. *Triméthoprimes-sulfamides*

Les sulfamides agissent contre les bactéries en empêchant l'incorporation de l'acide para-aminobenzoïque dans l'acide folique. Les bactéries étant incapables d'utiliser le folate préformé, cette inhibition compétitive empêche donc la formation de l'ADN bactérien. Les sulfamides agissent en synergie avec le triméthoprime, formant une combinaison bactéricide. Le triméthoprime inhibe la dihydrofolate réductase, enzyme intervenant dans la synthèse des folates. Le triméthoprime et les sulfamides sont liposolubles et atteignent des concentrations intracellulaires élevées. Cependant, le pus et les tissus nécrotiques inactivent les sulfamides potentialisés par un mécanisme d'inhibition compétitive car ils fournissent aux bactéries l'incorporation de l'acide para-aminobenzoïque en quantité suffisante (65).

Efficacité in vitro contre *R. equi* :

Les associations triméthoprimes-sulfamides sont **actives in vitro** contre la plupart des isolats. La CMI₉₀ de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole contre *R. equi* est en moyenne égale à 1 µg/ml (intervalle allant de 0,06 à > 4 µg/ml) (64).

Antibiorésistance :

***R. equi* a la capacité de métaboliser le sulfaméthoxazole.** L'intervention de trois enzymes est suspectée : l'arylamine N-acétyltransférase, une amidase qui dégrade le lysergamide en acide lysergique ; une uréthanase qui hydrolyse les anilides ; et la N-acétyl-phényléthylamine hydrolase qui hydrolyse les composés N-acétylés (73).

1.2.4.4. *Vancomycine*

La vancomycine est un antibiotique appartenant à la famille des glycopeptides. Elle inhibe la synthèse de la paroi des bactéries en interférant avec la synthèse du peptidoglycane.

Efficacité in vitro contre *R. equi* :

La vancomycine a une **très forte activité in vitro** contre *R. equi* avec une CMI comprise entre 0,125 et 0,25 µg/ml et une CMB comprise entre 0,5 et 1 µg/ml. L'activité de la

vancomycine contre *R. equi* est **bactéricide** et **temps-dépendante**. L'EPA consécutive à une exposition de la bactérie à une concentration en vancomycine égale à 5 fois la CMI est relativement long, il dure environ 6 heures (66).

Usage et réglementation :

La vancomycine fait partie du traitement initial chez les personnes immunodéprimées infectées par *R. equi*. Il s'agit d'un AIC dont **l'usage n'est pas autorisé en médecine vétérinaire en France**.

2. Problématique de l'antibiorésistance

L'**antibiorésistance** représente la capacité d'une bactérie à développer des mécanismes de défense lui permettant d'échapper à l'action des antibiotiques. L'utilisation massive, répétée et inappropriée des antibiotiques a accéléré l'acquisition de ces mécanismes par les bactéries au fil du temps. Ce phénomène réduit l'efficacité des antibiotiques, exposant ainsi les patients au risque de ne plus disposer de traitements efficaces contre certaines infections, ce qui peut mener à des impasses thérapeutiques. L'antibiorésistance constitue donc une menace grave pour la santé publique et animale.

2.1. Apparition de l'antibiorésistance aux macrolides et à la rifampicine

L'association de la rifampicine et d'un macrolide pour le traitement de la rhodococcose chez le poulain a été introduite dans les années 1980. Les premiers isolats de *Rhodococcus equi* résistants à la rifampicine et/ou à l'érythromycine ont été signalés en Amérique du Nord puis au Japon et en France au cours des années 1990 (72, 111, 112).

Aux Etats-Unis, le **suivi systématique des poulains par échographie thoracique** a largement été mis en place dans les élevages endémiques à partir des années 2000. Dans ces élevages, plus de 50% des poulains peuvent développer une forme subclinique de pneumonie (identification de lésions pulmonaires évocatrices à l'échographie, en l'absence de signes cliniques). Dès que des lésions étaient identifiées, ces poulains recevaient un traitement antibiotique, conduisant à une utilisation massive de l'association macrolide-rifampicine. Or, une étude parue en 2013, a montré qu'une partie des poulains atteints de manière subclinique peuvent guérir en l'absence de traitement (104). Cette pratique a donc conduit à une **surutilisation des antibiotiques**. Dans le Kentucky, une étude comparant 10 élevages ayant

recours à l'échographie thoracique à 10 élevages n'utilisant pas l'échographie, a permis de constater que l'utilisation des antibiotiques était significativement supérieure dans les élevages réalisant un suivi échographique des poulains (113). Les études épidémiologiques menées dans cette région ont montré que la probabilité de retrouver des souches de *R. equi* résistantes aux macrolides et à la rifampicine dans l'environnement des élevages était accrue dans ceux pratiquant un suivi échographique associé à une antibiothérapie systématique lors de l'identification de lésions. Ainsi, **aux Etats-Unis, l'apparition et le maintien de résistances à ces deux molécules semble être principalement liée à leur utilisation intensive pour le traitement prophylactique des poulains atteints de pneumonie subclinique** (Figure 23) (86).

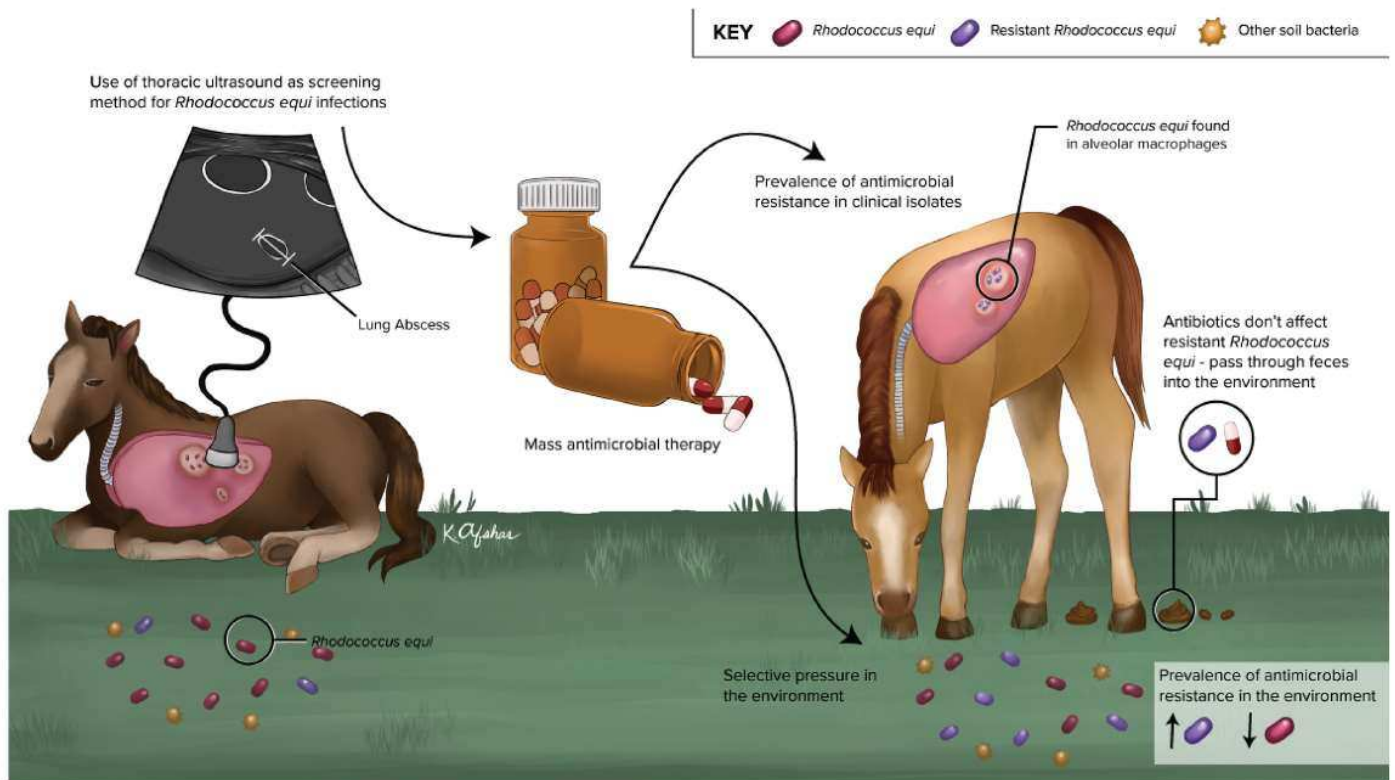


Figure 23 : Schéma représentant les liens de cause à effet possibles expliquant l'émergence de souches de *R. equi* résistantes aux macrolides et à la rifampicine dans les élevages et les isolats cliniques, consécutivement à l'utilisation de l'échographie thoracique pour le dépistage précoce de lésions pulmonaires évoquant une infection par *R. equi* ; d'après Álvarez-Naevéz et al. (86).

L'administration prolongée de ces molécules (111) et l'usage de la rifampicine en monothérapie (72) sont également des pratiques favorisant l'apparition de résistances.

2.2. Prévalence de l'antibiorésistance aux macrolides et à la rifampicine

2.2.1. Situation aux Etats-Unis

Avant le début des années 2000, les cas de résistance de *R. equi* aux antibiotiques était rare aux États-Unis, mais l'utilisation prophylactique de l'association rifampicine-macrolide s'est intensifiée, entraînant une augmentation significative des isolats résistants à partir de cette date (86).

Une étude rétrospective menée sur des isolats cliniques de *Rhodococcus equi* provenant de poulains élevés dans le centre du Kentucky entre 1995 et 2017 visait à évaluer la prévalence de souches multi-résistantes. L'analyse portait sur 2 169 isolats testés *in vitro* pour leur sensibilité à l'érythromycine et, pour 1 681 d'entre eux, pour leur sensibilité à la rifampicine. Les résultats ont montré une augmentation significative de la prévalence des souches résistantes de *R. equi* entre la période de 1995 à 2006 et la période de 2007 et 2017, avec une **prévalence de souches résistantes aux macrolides et/ou à la rifampicine dans les isolats cliniques d'environ 15% sur la période de 2012 à 2017** (Figure 24) (114).

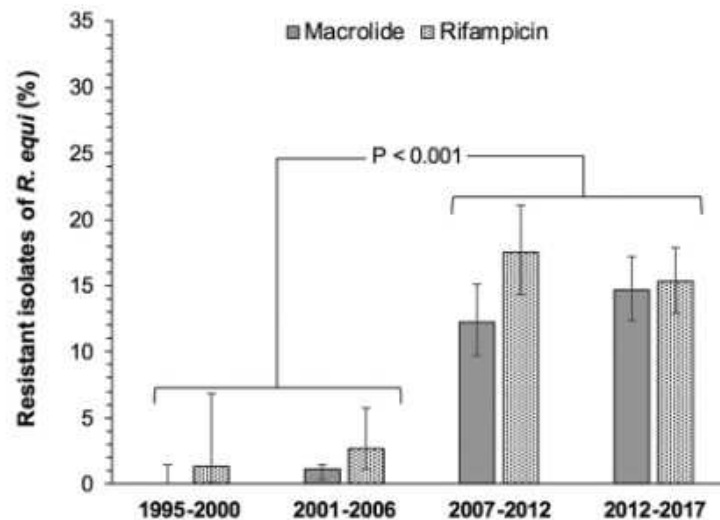


Figure 24 : Evolution du pourcentage d'isolats cliniques de *Rhodococcus equi* résistants aux macrolides ou à la rifampicine sur la période de 1995 à 2017 d'après les données collectées dans trois laboratoires de diagnostic vétérinaire au Kentucky, Etats-Unis ; d'après Huber et al. (114).

Des études ont ensuite été menées afin de déterminer la prévalence de souches résistantes de *R. equi* dans l'environnement des élevages de chevaux. Toujours dans le Kentucky, région majeure d'élevage aux Etats-Unis, une étude datant de 2017 a porté sur 100 élevages atteints de manière enzootique par la rhodococcose. Cette étude transversale visait à estimer la prévalence et à identifier les facteurs liés à l'élevage associés à l'identification de souches résistantes *R. equi* dans les échantillons de sol de ces exploitations. Des souches résistantes ont

été identifiées dans le sol de 76% des élevages. En moyenne, 0,6% des colonies isolées dans les échantillons étaient formées de souches résistantes. Parmi les isolats résistants aux macrolides, 98% étaient également résistants à la rifampicine. Le nombre de poulains traités avec l'association macrolide-rifampicine et le nombre de chevaux et poulains par hectare étaient significativement associés à la présence de souches résistantes dans l'élevage (115). Parmi les élevages ayant recours à l'échographie thoracique pour une détection précoce des cas de pneumonie, dix ont été sélectionnés pour participer à une nouvelle étude. L'objectif était d'évaluer l'évolution de la concentration en souches résistantes de *R. equi* dans des échantillons de sol et d'air. Les résultats ont montré que l'exposition à des souches résistantes est répandue et constante sur la période de janvier à juillet dans ces élevages. Ils indiquent que **les isolats de *R. equi* résistants aux macrolides et à la rifampicine peuvent persister dans l'environnement des élevages ayant eu des cas de pneumonie liés à ces bactéries** (116).

2.2.2. Situation en France

En France, **peu de données sont disponibles** sur le degré de résistance de *R. equi* aux antibiotiques. Une étude rétrospective portant sur divers échantillons cliniques (respiratoires, cutanés, génitaux et autres) collectés un peu partout dans le pays entre 2006 et 2016, a été menée en 2019 dans l'objectif de déterminer l'évolution de la sensibilité aux antibiotiques des principaux agents pathogènes d'intérêts en médecine équine. La sensibilité de 462 échantillons contenant *Rhodococcus equi* a été analysée. Les prélèvements étaient majoritairement d'origine respiratoire (61,3%) et digestive. De manière anecdotique, le taux d'isolats cliniques contenant des souches résistantes à l'érythromycine ou à la rifampicine a avoisiné les 10%. Toutefois, **sur la période d'étude, aucune augmentation de la résistance de *R. equi* à l'érythromycine et à la rifampicine n'a été observée, avec un pourcentage moyen d'isolats résistants à ces molécules respectivement de 2,1% et de 1,6%** (Figures 25 et 26) (117). Ces données semblent indiquer que les souches résistantes sont beaucoup moins répandues en France qu'aux Etats-Unis.

B	% of resistant <i>Rhodococcus equi</i>											
	Year	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Antibiotic category	Number of strains (n)	22	36	50	42	61	70	53	43	45	33	7
Macrolides	ERY**	13.6	0.0*	0.0	4.8	1.6	1.4	1.9	0.0	0.0	0.0	0.0
Rifampicin	RIF	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	4.3	1.9	0.0	0.0	9.1	0.0

Figure 25 : Tableau répertoriant le pourcentage d'isolats de *Rhodococcus equi* résistants à l'érythromycine ou à la rifampicine issus de divers prélèvements (respiratoires, cutanés, génitaux et autres) récoltés en France sur la période de 2006 à 2016 ; d'après Duchesne et al. (117).

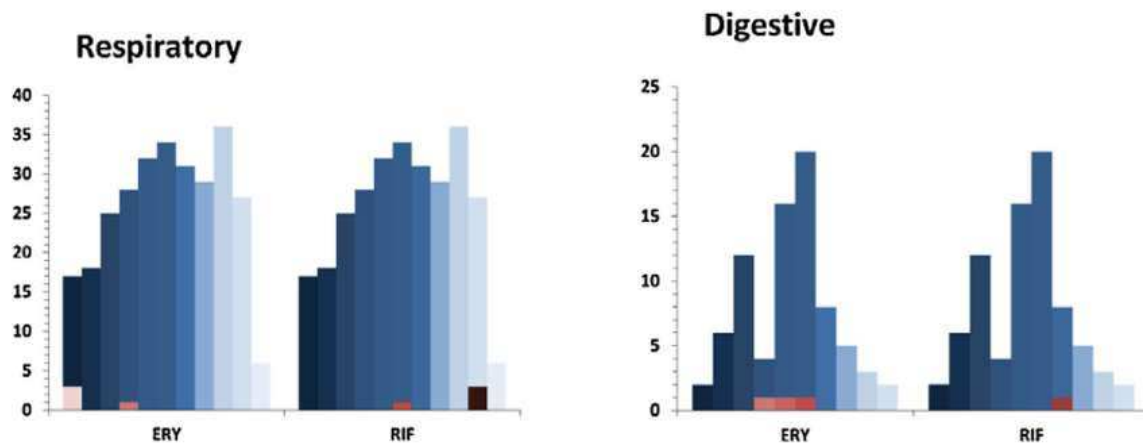


Figure 26 : Graphiques représentant le nombre annuel d'isolats de Rhodococcus equi sensibles (en bleu) et résistants (en rouge) à l'érythromycine ou à la rifampicine provenant de prélèvement d'origine respiratoire ou digestive récoltés en France sur la période de 2006 à 2016 ; d'après Duchesne et al. (117).

2.3. Mécanismes moléculaires et génétiques de résistance aux antibiotiques

Le lecteur est invité à se référer aux paragraphes correspondants de la section 1.2. de cette partie pour le détail des mécanismes connus de résistances de *R. equi* aux différentes molécules antibiotiques. Les mécanismes de résistances aux quinolones, bêta-lactamines, au sulfaméthoxazole et la rifampicine sont représentés schématiquement sur la Figure 27.

Très récemment, le génome d'une nouvelle souche de *R. equi* a été séquencé. Suite à l'analyse de ce génome, les auteurs ont prédit la présence de 110 gènes intervenant dans la résistance aux antibiotiques (Figure 28). Il ressort que **de très nombreuses familles d'antibiotiques peuvent être concernées par ce phénomène de résistance (13).**

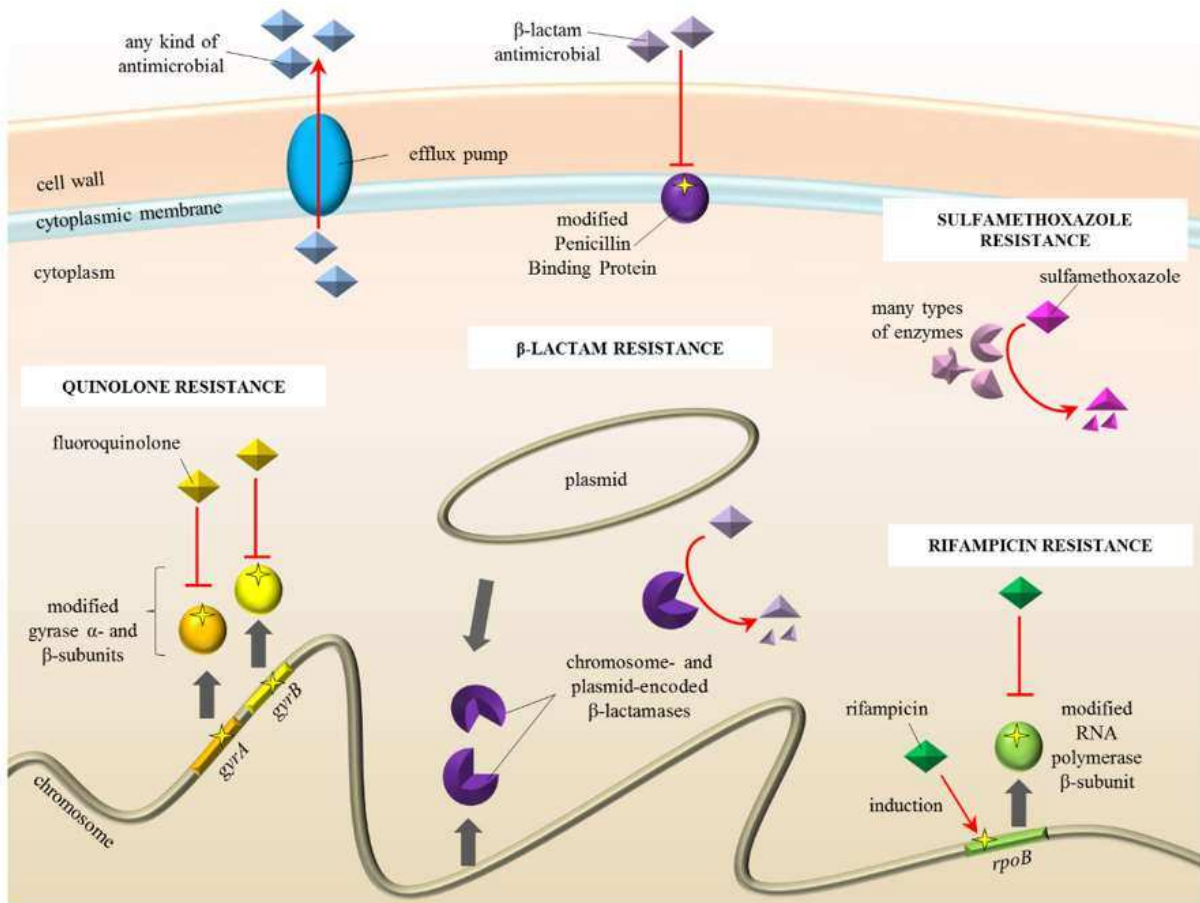


Figure 27 : Mécanismes moléculaires de résistance de *R. equi* aux antimicrobiens ; d'après Cisek et al. (73).

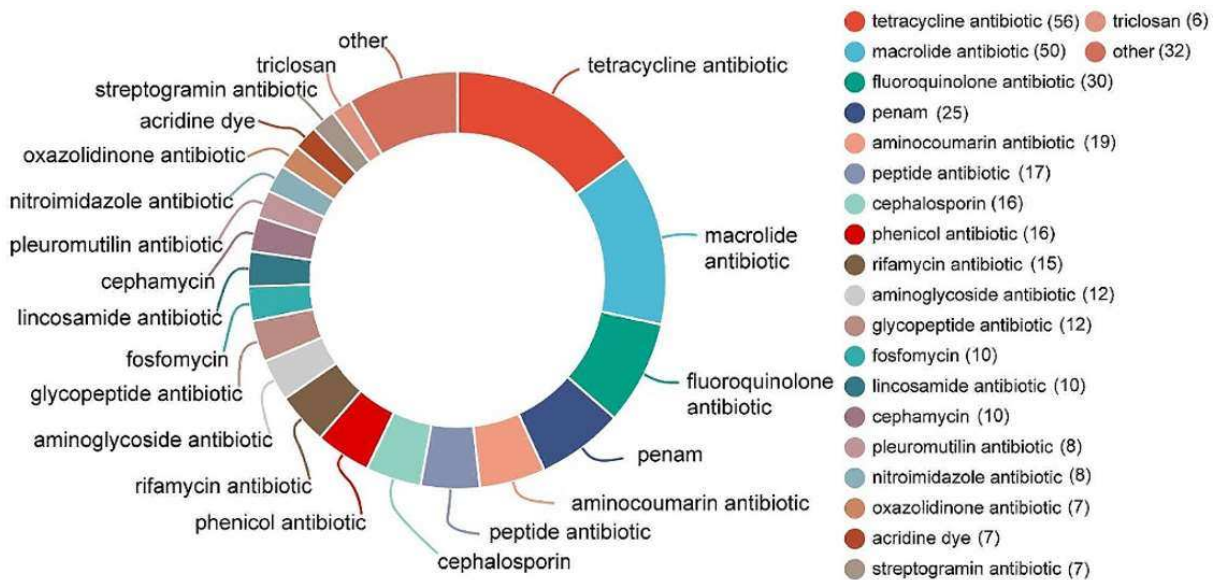


Figure 28 : Diagramme statistique de la classification prédictive des gènes de résistance aux médicaments ; d'après Hu et al. (13).

2.4. Conséquences de l'antibiorésistance

2.4.1. *Sur la santé des poulains*

Lorsque les poulains sont infectés par une souche de *R. equi* multi-résistante aux antibiotiques, les options thérapeutiques sont limitées en raison du faible nombre d'alternatives à l'usage des macrolides et de la rifampicine. Dans une étude rétrospective menée dans un hôpital universitaire en Floride, seuls 25% des poulains infectés par une souche résistante aux macrolides ou à la rifampicine ont survécu, contre 69% pour les poulains infectés par une souche sensible (118).

2.4.2. *Sur la santé publique*

La rhodococcose ne touche pas uniquement les poulains. D'autres espèces animales peuvent être infectées par *Rhodococcus equi*. Il s'agit également d'une **maladie zoonotique**, présentant un risque essentiellement pour les personnes immunodéprimées, mais quelques cas ont été décrits chez des personnes immunocompétentes (8). L'interaction des chevaux avec l'homme et leur environnement est à l'origine de différentes voies de transmission des bactéries résistantes aux antimicrobiens (Figure 29). En Thaïlande, des souches possédant une mutation sur le gène *rpoB* qui confère la résistance à la rifampicine ont été identifiées sur des isolats humains (119).

Dans les régions où l'élevage est intensif, tel que le Kentucky aux Etats-Unis, les souches de *R. equi* résistantes aux macrolides et/ou à la rifampicine sont largement répandues et persistent dans l'environnement. **Le sol joue un rôle de réservoir** où ces bactéries peuvent alors transmettre certains gènes de résistance à des souches de *R. equi* sensibles ou à d'autres bactéries présentes dans le sol, dont certaines, du genre *Nocardia* par exemple, peuvent être pathogènes pour l'homme et les animaux (120). Or, **rifampicine et macrolides sont des antibiotiques avant tout utilisés en médecine humaine** contre de nombreuses maladies infectieuses. La rifampicine intervient notamment dans le traitement de la tuberculose et les macrolides sont utilisés contre les infections des voies respiratoires, de la peau ou de l'appareil génital. Ainsi, la problématique de la résistance croissante des bactéries aux macrolides et à la rifampicine ne se limite pas à l'infection par *Rhodococcus equi* (114). **Les relations existant entre la santé humaine, la santé animale et l'environnement, font que cette affection doit être gérée avec approche « One Health » (ou « Une seule santé »)** (121).

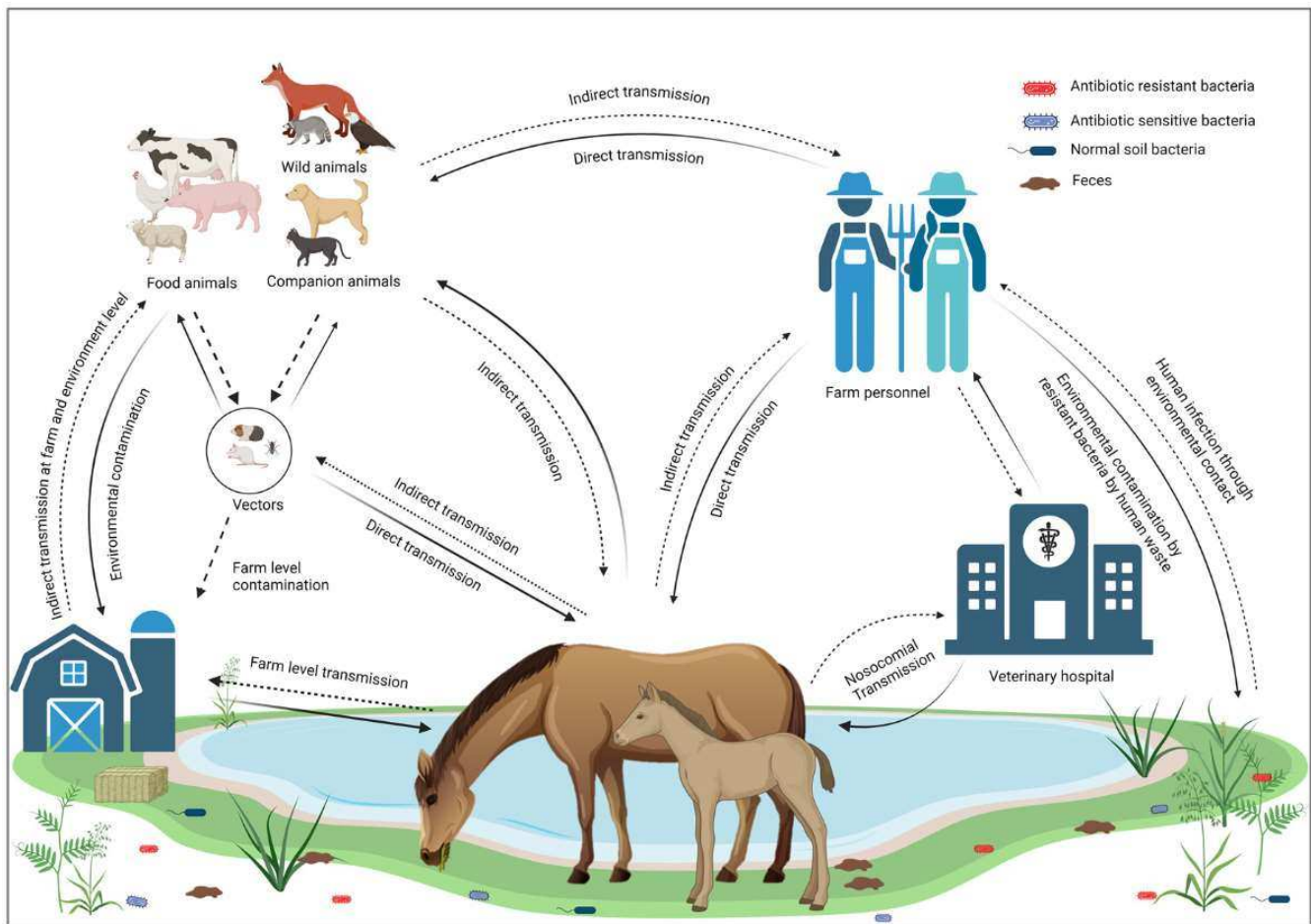


Figure 29 : Cycles de transmission des infections par des bactéries résistantes aux antimicrobien entre les chevaux, les autres espèces animales, l'homme et l'environnement ; d'après Kabir et al. (121).

Tous les pays ne sont pas confrontés au même niveau d'antibiorésistance. Celui-ci est élevé aux Etats-Unis mais beaucoup plus faible dans les pays européens par exemple, en lien avec des pratiques et des tailles d'élevages différentes. Toutefois, il ne faut pas négliger le **rôle des transports internationaux et des importations de chevaux dans la diffusion de ces gènes de résistance**. Par exemple, un clone de *R. equi* résistant à la fois aux macrolides et à la rifampicine a émergé et se propage à travers les Etats-Unis depuis les années 2000. En 2016 et 2021, deux souches de *R. equi* appartenant à ce complexe clonal ont été isolées dans un élevage en Irlande (122). Ainsi, bien que certains soient moins touchés par l'antibiorésistance, cette problématique doit être une préoccupation mondiale.

3. Méthodes thérapeutiques permettant la réduction de l'utilisation des antibiotiques dans la prise en charge de la rhodococcose

Face à la problématique grandissante de l'antibiorésistance, il est nécessaire de raisonner l'usage des antibiotiques. Cela passe par une **sélection plus rigoureuse des cas à traiter**, une **durée de traitement adaptée** à l'évolution clinique de chaque poulain, et un **choix raisonné des molécules antibiotiques** à des **posologies basées sur les résultats des études pharmacologiques** (56).

3.1. Sélection des cas à traiter

Tous les poulains présentant des signes cliniques de pneumonie associés à des lésions pulmonaires visibles à l'échographie et/ou à une modification des paramètres sanguins (leucocytose neutrophilique marquée, hyperfibrinogénémie) doivent être traités. Toutefois, la question se pose lorsque les poulains sont atteints de manière subclinique (poulains présentant des lésions pulmonaires visibles à l'échographie sans signes cliniques associés) (3).

La nécessité d'une antibiothérapie chez des poulains présentant une pneumonie subclinique a été évaluée dans un essai clinique contrôlé, randomisé et en double aveugle réalisé durant la saison de reproduction dans un élevage où la rhodococcose est endémique. L'étude a porté sur 128 poulains présentant un score d'abcès (mesuré par échographie thoracique) compris entre 1 et 10 cm. Les poulains ont été divisés aléatoirement en quatre groupes : trois recevant une antibiothérapie et un recevant un placebo à base de glucose. Les résultats obtenus ont montré que **44% (14/32) des poulains appartenant au groupe placebo ont guéri sans traitement** et que la guérison n'était pas accélérée chez les poulains ayant reçu une antibiothérapie (123). Cette étude a été répétée l'année suivante sur 108 poulains présentant un score d'abcès compris entre 5 et 10 cm et une numération leucocytaire inférieure ou égale à 21000 GB. Cette fois, **88% (22/25) des poulains appartenant au groupe placebo ont guéri sans traitement**, mais la guérison était significativement plus rapide dans le groupe traité avec l'association azithromycine-rifampicine (104). Enfin, cet élevage a également fait l'objet d'une étude rétrospective portant sur une période de 9 ans (de 2008 à 2016). Avant 2012, les poulains recevaient un traitement antibiotique s'ils présentaient des signes cliniques (température rectale > 39,5°C, dyspnée, tachypnée) et/ou si des lésions de consolidation pulmonaire supérieure 1 cm étaient observées à l'échographie thoracique. A partir de 2012, ces critères sont devenus plus restrictifs. Les poulains étaient traités s'ils présentaient des signes cliniques et/ou si le score d'abcès dépassait 8 cm (initialement) puis s'il dépassait 15 cm (en 2016). La comparaison de

la période 2008-2011 avec la période 2012-2016 a montré qu'**une réduction de 30% du nombre de poulains recevant une antibiothérapie et une réduction de 18 jours en moyenne de la durée de traitement n'entraîne pas une augmentation de la mortalité** (124). Ces études montrent donc qu'une antibiothérapie systématique chez tous les poulains atteints d'une pneumonie subclinique n'est pas nécessaire et qu'une réduction globale de l'usage des antibiotiques à l'échelle de l'élevage n'entraîne pas une hausse de la mortalité. Toutefois, elles présentent toutes une limite pour l'interprétation des résultats dans le cadre du traitement de la rhodococcose. La présence de la rhodococcose a été confirmée dans l'élevage, mais les poulains inclus dans ces études n'ont pas subi de prélèvements confirmant l'infection par *R. equi*. Il est donc possible, et même probable, que chez certains poulains, la pneumonie ait été liée à un autre agent pathogène.

Si certains poulains atteints de pneumonie subclinique guérissent spontanément, savoir lesquels nécessiteront un traitement reste un challenge pour le vétérinaire. Les données issues de la littérature ne permettent pas d'établir de critères précis. Il est intéressant de réaliser un suivi annuel régulier des élevages où la rhodococcose est endémique afin de mettre en place des **critères propres à chaque élevage** (basés sur les signes cliniques, la numération leucocytaire, le score d'abcès mesuré à l'échographie thoracique...). Dans tous les cas, ces poulains sont à suivre de manière rapprochée et un traitement est à mettre en place en cas de détérioration de leur état de santé (59).

3.2. Durée du traitement

La durée de traitement recommandée pour les pneumonies à *R. equi* varie selon les études. Initialement, une antibiothérapie de longue durée était conseillée. Les articles récents tendent à montrer que, dans les élevages endémiques, 2 à 3 semaines de traitement seraient suffisantes pour une majorité des poulains (96, 125). Toutefois, il n'existe pas de règles absolues. **La durée du traitement doit être adaptée à chaque poulain.**

Dans une étude prospective menée dans un élevage où la rhodococcose est endémique, il a été observé que les poulains ayant reçu une antibiothérapie prolongée et nécessitant un changement de traitement en raison d'un manque d'amélioration, voire d'une aggravation de leur état, étaient significativement plus jeunes au moment du diagnostic que ceux dont les lésions à l'échographie thoracique avaient disparu après deux semaines de traitement (125).

Le praticien peut s'appuyer sur **plusieurs critères**, tels que la résolution des signes cliniques, la disparition des lésions pulmonaires visibles à l'échographie thoracique, la normalisation de la numération leucocytaire, et la normalisation de la concentration des paramètres sanguins de l'inflammation (fibrinogène, SAA) pour prendre la décision d'arrêter le traitement antibiotique. Il est important de ne pas se fier qu'à un seul critère. Les signes cliniques disparaissent souvent avant guérison complète des lésions pulmonaires et ne sont pas toujours corrélés à la sévérité de la pneumonie. L'évolution de la numération leucocytaire n'est pas corrélée à l'évolution des lésions visibles à l'échographie (Figure 30) (125). Lorsque le poulain présente des signes cliniques, le dosage de la SAA permet un bon suivi de leur état physique et de la réponse au traitement (54).

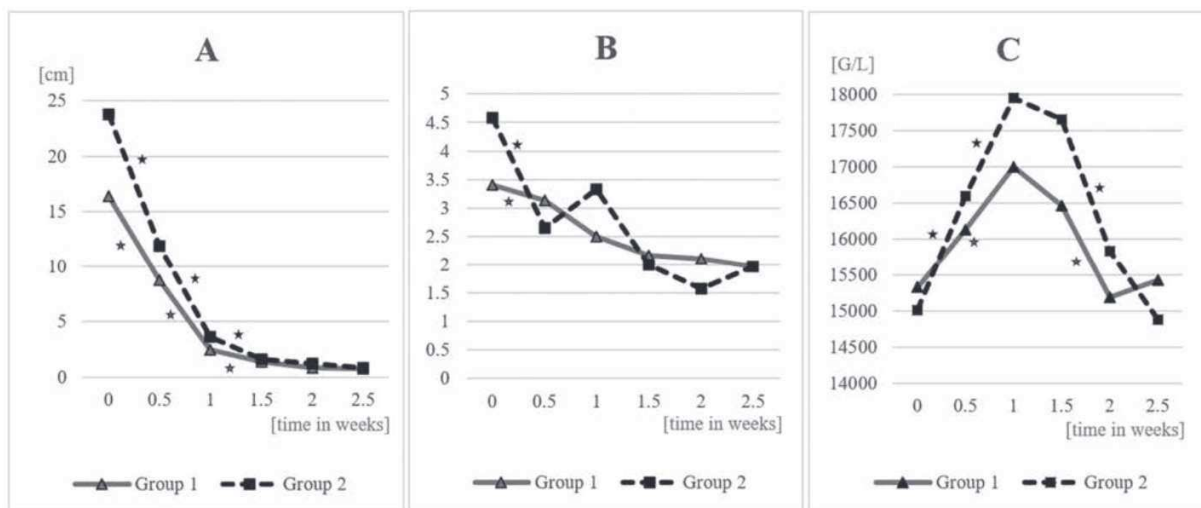


Figure 30 : Evolution du score d'abcès (A), du score clinique (B) et de la numération leucocytaire (C) au cours du traitement de poulains atteints d'une pneumonie modérée (Groupe 1) ou d'une pneumonie sévère (Groupe 2) dans un élevage où la rhodococcose est endémique ; d'après Lanckenfeld et al. (125).

3.3. Choix et usage raisonné des molécules antibiotiques

Les molécules antibiotiques disponibles en France pour le traitement de la rhodococcose sont répertoriées dans le Tableau 6. Le lecteur est invité à se référer à la section 1 de cette partie pour plus de détails sur les études pharmacologiques menées ces dernières années.

Le traitement de choix de la rhodococcose repose sur l'utilisation de la rifampicine associée à un macrolide. L'usage de l'érythromycine a été progressivement abandonné, l'azithromycine et la clarithromycine ayant montré une meilleure efficacité pour des doses et des fréquences d'administration réduites. Les études de pharmacocinétique ont montré que l'administration concomitante de rifampicine réduit de 90% la biodisponibilité de la

clarithromycine, impactant de ce fait sa concentration en région pulmonaire. Espacer de 4 heures la prise de ces deux molécules permet de réduire le phénomène, mais pas toujours suffisamment pour atteindre une concentration en clarithromycine supérieure à la CMI pour *R. equi* (64). Même si l'incidence clinique de ce phénomène est controversée selon les auteurs, **il est préférable d'utiliser par précaution l'azithromycine en complément de la rifampicine, en espaçant l'administration de ces molécules à une le matin et l'autre le soir** (56). Selon les cas, l'azithromycine peut être prescrite à la dose de 10 mg/kg PO par intervalle de 24 heures sur toute la durée du traitement, ou par intervalle de 48 heures après 5 jours consécutifs de traitement (78). La prescription de la rifampicine à la dose de 10 mg/kg PO SID permet une couverture antibiotique suffisante (70).

Les macrolides longue-action, tels que la tulathromycine et la gamithromycine, sont intéressants d'un point de vue pratique et économique de par leur fréquence d'administration hebdomadaire. Toutefois, **le niveau de preuve actuel de leur efficacité ne permet pas de recommander leur usage en première intention**. La tulathromycine en association avec la rifampicine semble présenter un intérêt pour le traitement de pneumonies légères à modérées diagnostiquées précocement (96, 97), malgré une faible activité *in vitro* de la tulathromycine contre *R. equi* (92). La gamithromycine présente un bien meilleure activité *in vitro* contre *R. equi* (88). Son efficacité a été démontrée en monothérapie sur des pneumonies légères à modérées diagnostiquées précocement (91), mais il est plus sûr de l'utiliser en association avec la rifampicine (90).

Que faire en cas d'infections mixtes ?

Dans une étude rétrospective menée dans deux centres de référence aux Etats-Unis, il a été montré que de nombreuses bactéries et champignons sont souvent isolés concomitamment à *R. equi* dans les aspirats trachéobronchiques. Toutefois, ces infections mixtes sont significativement moins fréquentes dans le tissu pulmonaire, ce qui suggère que de nombreuses bactéries peuvent être présentes dans la trachée sans contribuer à la pneumonie. Lors de co-infection par des bactéries Gram-négatives, l'ajout d'une troisième valence antibiotique dont le spectre vise plus spécifiquement ces bactéries est controversé. Dans l'un des deux centres de référence, cette pratique était associée à un moins bon pronostic. Il faut être vigilant lors de l'emploi d'aminoglycosides car ils sont antagonistes *in vitro* avec la rifampicine et les macrolides (126).

Que faire en cas de résistance ?

Lorsque les poulains sont infectés par des souches résistantes à la rifampicine et/ou aux macrolides, les options thérapeutiques sont grandement réduites. Toutes celles disponibles en France et pour lesquelles des preuves d'efficacité ont été apportées reposent au moins sur l'une ou l'autre de ces molécules (Tableau 6).

En cas de résistance à la rifampicine (ou de rupture d'approvisionnement), l'association **doxycycline-azithromycine** est l'option thérapeutique la plus documentée (103). Sur la base de données obtenues *in vitro*, l'association **doxycycline-clarithromycine** semble également prometteuse (67). La **gamithromycine** pourrait éventuellement être utilisée en monothérapie sur des pneumonies légères à modérées (91). Toutefois, les études de pharmacocinétique montrent qu'il est préférable de l'utiliser en association avec la rifampicine pour atteindre une concentration en antibiotique satisfaisante en région pulmonaire (90).

Les cas de résistances aux macrolides sont très problématiques. D'après les études de pharmacocinétique, la **doxycycline** utilisée seule permet d'obtenir une couverture antibiotique suffisante en région pulmonaire (102). Toutefois, l'efficacité de son usage en monothérapie n'a pas été étudiée. L'enrofloxaciné a une forte activité *in vitro* contre *R. equi* (66), mais elle provoque de graves lésions cartilagineuses chez les jeunes poulains (110) et des gènes de résistances aux fluoroquinolones ont été identifiés chez *R. equi* (73). L'imipénem et la vancomycine sont également très actives *in vitro* (66), mais leur usage n'est pas autorisé en médecine vétérinaire en France. Enfin, la gentamicine liposomale pourrait être une alternative prometteuse, mais cette molécule n'est pas disponible sur le marché. Il est donc très important de tout mettre en œuvre pour éviter l'émergence et la diffusion de bactéries résistantes afin de ne pas se retrouver dans une impasse thérapeutique.

Tableau 6 : Molécules antibiotiques disponibles pour le traitement de la rhodococcose.

Molécule	Posologie	Usage	Effets secondaires	Réglementation
Rifampicine (RIF)	10 mg/kg PO SID	en association avec un macrolide ; jamais en monothérapie	élévation enzymes hépatiques	médicament à usage humain ; AIC ; substance essentielle ; uniquement contre infections à <i>R. equi</i> ; interdiction de prescription temporaire en médecine vétérinaire depuis avril 2024
Erythromycine (ERY)	25 mg/kg PO toutes les 6-8 heures	en association avec RIF ; macrolide moins efficace que AZM ou CLR	diarrhée ; coliques ; anhidrose ; colite chez la poulinière	médicament vétérinaire ; usage hors AMM
Azithromycine (AZM)	10 mg/kg PO SID (puis toutes les 48h après 5 jours de traitement)	en association avec RIF, espacer l'administration des deux molécules (matin / soir)	diarrhée (8%) ; anhidrose	médicament à usage humain ; substance essentielle
Clarithromycine (CLR)	7,5 mg/kg PO BID	en association avec RIF ; espacer l'administration des deux molécules (au moins 4h)	diarrhée (28%) ; anhidrose	médicament à usage humain ; exclusion des équidés de la consommation
Tulathromycine (TUL)	2,5 mg/mg IM tous les 7 jours	en association avec RIF	diarrhée ; réaction locale au point d'injection	médicament vétérinaire ; usage hors AMM
Gamithromycine (GAM)	6 mg/kg IV lente diluée tous les 7 jours	en association avec RIF ; ou seule (pneumonies légères à modérées)	diarrhée ; œdème de la face, transpiration, prurit au point d'injection	médicament vétérinaire (ZACTRAN®) ; usage hors AMM
Doxycycline (DOX)	10 mg/kg PO BID	en association avec AZM (à 5 mg/kg BID) ; jamais avec RIF (anémie hémolytique)	diarrhée	médicament vétérinaire ; usage hors AMM

4. Thérapies complémentaires et alternatives thérapeutiques

4.1. Traitement symptomatique et thérapies complémentaires

En parallèle du traitement antibiotique, il est essentiel d'apporter des soins au poulain, de lui garantir une alimentation et une hydratation adéquates, et de le maintenir dans un environnement frais et bien ventilé. Une oxygénothérapie peut être mise en place en cas d'hypoxie. L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut permettre de réduire la fièvre et d'améliorer l'état général des poulains léthargiques et anorexiques. Bien que la nébulisation de sérum physiologique, d'agents antimicrobiens ou de bronchodilatateurs soit suggérée, aucune donnée ne valide ou réfute clairement ces approches thérapeutiques (64). Il est même préférable d'éviter la nébulisation pour administrer des molécules antibiotiques car cette méthode disperse largement les antibiotiques dans l'environnement immédiat du poulain traité.

Les cas de dyspnées sévères liés à une pneumonie interstitielle sont plus difficiles à gérer. L'implication primaire de *R. equi* dans ce syndrome de détresse respiratoire aiguë n'est pas toujours confirmée. L'intervention d'une composante immunitaire est suspectée. Certains praticiens ont donc recours à des corticoïdes (dexaméthasone) ou à des immunosuppresseurs (cyclosporine). Il n'existe cependant aucune donnée sur le traitement adapté à apporter dans le cadre de la rhodococcose (56).

La gestion des troubles extrapulmonaires dus à *Rhodococcus equi* varie selon leur forme et origine. Les troubles immunomédiés, comme la polysynovite, se résolvent généralement avec le traitement de la pneumonie associée. Toutefois, les poulains atteints d'arthrite septique ou d'ostéomyélite nécessitent souvent, en plus d'un traitement antimicrobien systémique, un traitement local agressif avec des perfusions locorégionales d'antimicrobien, un lavage articulaire ou encore un débridement chirurgical. Les abcès adnominaux répondent souvent mal à l'antibiothérapie, même de longue durée. Les tentatives d'ablation chirurgicale ou de marsupialisation sont limitées par les adhérences abdominales, qui rendent difficile la résection de l'abcès (64).

4.2. Maltolate de galium

Le maltolate de gallium (MaG) est un composé chimique formé de l'élément gallium lié à du maltolate, un composé organique permettant la biodisponibilité de la molécule administrée par voie orale. **Le MaG agit contre les bactéries, dont *R. equi*, en perturbant leur métabolisme du fer.** La structure de l'ion trivalent du gallium (Ga^{3+}), très semblable à celle de

l'ion ferrique (Fe^{3+}), permet sa prise en charge par les transporteurs bactériens dédiés au fer. Une fois dans la bactérie, Ga^{3+} entre en compétition avec Fe^{3+} et prend sa place dans de nombreuses réactions biologiques. Or, contrairement au fer, Ga^{3+} ne peut pas être réduit et ne peut donc pas remplacer les fonctions de Fe^{3+} . Il en résulte une inhibition de la croissance bactérienne.

Le MaG est **actif *in vitro*** contre *R. equi* avec une CMI égale à 3,56 ng/mL, **que ce soit pour des souches sensibles ou résistantes à la rifampicine et aux macrolides** (127). Une étude de pharmacocinétique menée chez des poulains en bonne santé suggère son utilisation à la dose de 30 mg/kg PO SID (128). Toutefois, la concentration de la molécule dans les liquides et cellules pulmonaires n'a pas été déterminée. Administré à la dose précitée durant les deux premières semaines de vie de poulains nés des élevages où la rhodococcose est endémique, le MaG n'a pas permis réduire l'incidence des pneumonies causées par *R. equi* (39).

L'efficacité du MaG (à 30 mg/kg PO SID) pour le traitement des pneumonies subcliniques à *R. equi* a été comparée à l'association clarithromycine-rifampicine (à respectivement 7,5 mg/kg PO BID et 5 mg/kg PO BID) dans un essai clinique contrôlé et randomisé. Le taux de résorption des lésions pulmonaires visibles à l'échographique était similaire pour les deux traitements. La limite majeure de cette étude est l'absence de groupe témoin recevant un placebo (129).

Des études sont donc encore nécessaires pour préciser l'usage du maltolate de gallium dans le cadre du traitement de la rhodococcose. **Cette molécule n'est pas disponible en France.**

4.3. Toll like receptors

Une étude a exploré l'usage d'agonistes des *Toll Like Receptors* (TLR), une famille de récepteurs portés par les cellules de l'immunité innée servant à la reconnaissance des pathogènes. Le composé PUL-042 (une combinaison d'agonistes aux TLR2/6 et TLR9) permettrait d'amplifier la production de cytokines inflammatoires par les macrophages alvéolaires et, administré en nébulisation, d'atténuer la sévérité et la durée des signes cliniques chez les poulains atteints d'une pneumonie à *R. equi* (130).

L'usage de ces molécules en est encore au stade expérimental. A l'avenir, elles pourront peut-être offrir une alternative ou être complémentaires à l'usage des antibiotiques.

5. Pronostic

Le **pronostic de survie** des poulains après l'infection par *R. equi* est **variable selon la forme clinique** qui en résulte **et la localisation de l'infection**. Dans les années 1980, le pronostic vital des poulains infectés était mauvais avec un taux de survie d'environ 20%. Consécutivement à l'introduction de l'association entre la rifampicine et un macrolide comme traitement de choix de la rhodococcose, ce taux de survie est passé à environ 70-80% (40, 57). **Lors d'infections subcliniques**, une partie des poulains se rétablissent sans traitement et le **taux de survie est proche de 100%** (64). Le pronostic demeure **sombre** pour les poulains présentant une **forme subaiguë de la rhodococcose associée à un syndrome de détresse respiratoire aiguë** souvent mortel (4). L'infection par d'autres bactéries concomitamment à *R. equi* ne semble pas assombrir le pronostic (126). Les **infections extra-pulmonaires sont associées à un moins bon pronostic**, notamment si le poulain présente des **abcès abdominaux**. Le taux de survie est d'environ 40% (40). Le pronostic est également **plus sombre en cas d'infection par des souches de *R. equi* résistantes aux macrolides et/ou à la rifampicine**, avec des chances de survie 7 fois plus faibles (118).

Quelques études datant de la fin des années 1990 se sont intéressées au devenir sportif des chevaux atteints de rhodococcose quand ils étaient poulains. Une étude a montré que les chevaux ayant eu une pneumonie sévère à *R. equi* étant poulains sont moins susceptibles de courir en courses une fois adultes. Toutefois, les performances de ceux qui ont couru étaient semblables à la moyenne (131). **Le pronostic sportif des poulains ayant guéri d'une pneumonie à *R. equi* non compliquée peut être considéré comme excellent** (37).

6. Méthodes de prévention de la rhodococcose

6.1. Prophylaxie médicale

6.1.1. Vaccins

De nombreux travaux de recherches sont en cours afin de trouver un vaccin efficace contre la rhodococcose. Bien que des études prometteuses soient parues récemment (19), **il n'existe toujours pas de vaccin disponible à ce jour**.

6.1.2. *Autovaccins*

D'après l'avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) relatif aux méthodes de prévention et de lutte contre la rhodococcose du poulain (3)

Un **autovaccin** est un vaccin « personnalisé » fabriqué à partir de bactéries isolées chez des animaux malades ou l'environnement d'un élevage spécifique, puis administré à d'autres animaux de cet élevage pour les protéger contre la même infection. En l'absence de vaccins commerciaux contre la rhodococcose, ces autovaccins sont utilisés pour prévenir cette pathologie. Cependant, la documentation scientifique soutenant leur efficacité contre la rhodococcose est limitée. Les informations disponibles proviennent d'expériences d'acteurs du terrain et des producteurs d'autovaccins, car peu d'études contrôlées ont été publiées à ce sujet. Les données sur **leur efficacité pour la prévention de la rhodococcose reposent donc davantage sur des retours d'expérience que sur des preuves scientifiques robustes.**

La fabrication d'un autovaccin pour la rhodococcose débute par la collecte de prélèvements bactériens réalisée par le vétérinaire sur des animaux malades ou dans leur environnement. Ces prélèvements, qui peuvent inclure des écouvillons d'abcès ou des liquides infectés, sont essentiels pour isoler les souches spécifiques de *R. equi*. Une fois isolées, les bactéries sont cultivées, inactivées dans du formol et purifiées par un préparateur agréé, en respectant les bonnes pratiques de préparation. La vérification de la présence du plasmide de virulence VapA est également cruciale pour s'assurer que la souche est pathogène. Ce processus est encadré par le vétérinaire prescripteur et les préparateurs autorisés, qui suivent des étapes strictes, de la culture à l'inactivation bactérienne.

Les protocoles d'administration des autovaccins peuvent varier en fonction des vétérinaires, mais deux pratiques sont courantes : **vacciner les juments gestantes pour protéger les poulains via l'immunité colostrale**, ou **vacciner des chevaux adultes donneurs, puis administrer leur plasma aux poulains**. Cependant, des interférences avec les anticorps maternels peuvent limiter l'efficacité des autovaccins administrés trop tôt dans la vie des poulains. Ainsi, bien que le moment idéal pour vacciner les poulains reste incertain, les experts suggèrent qu'il serait plus sûr de les vacciner après trois mois, lorsque la protection colostrale s'affaiblit, bien que cette période ne corresponde plus à la phase de plus grande sensibilité des poulains à la rhodococcose.

Les données actuelles sur l'efficacité des autovaccins contre la rhodococcose sont peu nombreuses. Quelques études sur des vaccins à bactéries inactivées, similaires aux autovaccins, montrent des résultats mitigés. Des essais privés ont été menés, mais leurs résultats n'ont pas été publiés, ce qui limite la compréhension générale de l'efficacité de ces produits. En l'absence de données probantes, il est difficile de quantifier l'efficacité des autovaccins pour prévenir la rhodococcose dans les élevages équin.

En France, la production et l'utilisation des autovaccins sont strictement encadrées. **Les autovaccins pour la rhodococcose doivent être fabriqués par des préparateurs agréés** et respectent les bonnes pratiques de préparation en matière de culture, d'inactivation, et de stérilisation du produit final. Aucun contrôle de la teneur antigénique n'est requis, en raison d'un manque de connaissances sur les doses nécessaires pour une protection efficace et de techniques standardisées pour évaluer cette protection. De plus, seuls les adjuvants approuvés pour un temps d'attente de zéro jour sont autorisés, et leur choix vise à éviter les réactions inflammatoires chez les équidés, qui sont sensibles à certains adjuvants.

6.1.3. Plasma hyperimmun contre *Rhodococcus equi*

La transfusion de plasma hyperimmun (PHI) vise à **apporter au poulain nouveau-né des anticorps spécifiques contre *R. equi*** afin de stimuler l'action phagocytaire des polynucléaires neutrophiles (56).

Une étude a évalué l'efficacité d'un PHI commercial disponible aux Etats-Unis (contenant une forte concentration en IgG et en IgG anti-VapA) sur des poulains infectés expérimentalement par *R. equi* vers 4 jours d'âge. Deux groupes de 9 poulains ont été formés : un groupe recevant une transfusion de PHI entre 8 et 48 heures de vie, et un groupe témoin. Un seul poulain ayant reçu une transfusion de PHI a développé une pneumonie nécessitant une prise en charge antibiotique, contre 4 dans le groupe témoin. La somme de tous les scores d'abcès mesurés par échographie thoracique chez les poulains au cours de l'expérience était significativement plus faible pour le groupe ayant reçu un PHI (132).

Les résultats d'une étude rétrospective ont montré que la transfusion de **2 litres** de PHI spécifique dans les 36 heures suivant la naissance des poulains était associée à une incidence cumulée de pneumonies subcliniques significativement plus faible que lors de la transfusion d'une quantité inférieure (133). Dans une étude rétrospective plus récente, la probabilité que les poulains ayant reçu 1 litre de PHI développent une pneumonie subclinique était 2,4 fois plus

élevée que celle des poulains ayant reçu 2 litres de PHI. De plus, la transfusion de 2 litres de PHI semblait sûre (134). Il semble donc y avoir un « effet dose » sur l'efficacité du PHI. Toutefois, une étude américaine a montré qu'**il peut exister une grande variabilité de la quantité d'IgG dans la composition des PHI commerciaux** (135).

Enfin, une étude menée sur des poulains infectés expérimentalement par *R. equi* a montré que l'administration de PHI permettait également de **diminuer l'excrétion fécale des souches virulentes** de la bactérie (136). L'utilisation de PHI pourrait donc permettre de participer à la diminution de la charge bactérienne dans l'élevage.

Les études semblent donc montrer un effet positif de la transfusion de PHI sur la prévention des pneumonies causées par *R. equi*. Toutefois, certains points restent à éclaircir, tels que la dose et le ou les moments d'administration les plus adaptés, son mécanisme d'action précis. De plus, il s'agit d'une pratique coûteuse, chronophage et non sans risque pour les poulains (137).

Il n'existe pas de PHI commercial disponible en France. A défaut, les plus utilisés sont Plasmalife®, disposant d'une AMM en Italie, et Hypermune® et Hypermune-Re®, disposant d'AMM au Royaume-Uni. Ils peuvent être prescrits dans le cadre de la cascade à condition de disposer d'une **autorisation d'importation**. La demande d'importation doit être réalisée par un vétérinaire (Figure 31) ou un pharmacien et adressée à l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV). Passé un délai de 35 jours, l'absence de réponse équivaut à un refus d'autorisation. De plus, l'autorisation d'importation ne peut être accordée au détenteur des chevaux que pour une durée d'un an et pour une quantité fixée (138).

6.1.4. Mise en place d'un programme de suivi des poulains

Dans les élevages où des cas de rhodococcose ont été confirmés, il est préférable de mettre en place un **protocole de surveillance de poulains, au moins jusqu'à l'âge de 3 mois**. Il n'existe pas de protocole précis préétabli. **L'approche optimale peut varier d'un élevage à l'autre** selon la prévalence de l'affection, les pratiques d'élevages, les moyens humains et financiers disponibles... Toutefois, il faut veiller à ne pas tomber dans le travers de la sur-médication suite à la mise en place d'un tel programme.

Un protocole possible dans les élevages où la rhodococcose est endémique, proposé dans une saisine de l'ANSES, consiste en la réalisation d'un examen quotidien des poulains au repos (état général, température rectale, fréquence respiratoire) et d'un examen physique complet associé à une auscultation thoracique toutes les deux semaines par un vétérinaire. Auxquels

s'ajoutent la réalisation d'une numération leucocytaire, d'un dosage de la fibrinogénémie et d'une échographie thoracique toutes les deux semaines (3).

Docteur X, Clinique X Adresse	à Anses Agence nationale du médicament vétérinaire Département Autorisation de Mise sur le Marché Unité enregistrement 8 rue Claude Bourgelat Parc d'Activités de la Grande Marche Javené CS 70611 35306 FOUGERES
	A, le
Madame, Monsieur,	
Dans le cadre de l'article L.5142-7 du Code de la Santé Publique relatif à l'importation d'un médicament vétérinaire ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché, j'ai l'honneur d'introduire une demande d'autorisation et d'utilisation du médicament vétérinaire :	
NOM du plasma hyperimmun	
Nom et adresse du titulaire de l'AMM (n° registre 1761-ESP) :	
Nom et adresse de l'établissement de fabrication du médicament :	
Composition qualitative et quantitative en substances actives :	
Object de la demande : utilisation thérapeutique pour le cheval X appartenant à M. ou Mme X.	
Les quantités importées sont :	
Le nom et l'adresse du demandeur sont :	
Vétérinaire :	
Propriétaire de l'animal :	
Justification de l'absence de médicament approprié en France : Le poulain est atteint d'un déficit partiel ou total du transfert d'immunité passive.	
A l'appui de ma demande, vous trouverez ci-joint : l'ordonnance de prescription pour l'animal, la copie de l'AMM du médicament vétérinaire.	
<i>Nom et signature du vétérinaire</i>	

Figure 31 : Modèle de courrier de demande d'importation à adresser à l'ANSES-ANMV ; d'après Pouliquen (138).

6.2. Gestion de l'environnement et pratiques d'élevage

Des mesures sanitaires de gestion de l'élevage et de son environnement peuvent être mise en place dans le but de **réduire la charge bactérienne globale de l'élevage, limiter l'exposition des poulains aux bactéries en suspension dans l'air et les poussières, et veiller à la bonne immunité des poulains**. Ces mesures ont été répertoriées dans une saisine de l'ANSES et retranscrites dans les Tableaux 7 et 8. De plus, il est important de vérifier le bon état de santé et d'immunité des poulains, notamment par le contrôle du transfert d'immunité passive d'origine colostrale, la prévention d'affections intercurrentes (vaccination des juments et de poulains contre les affections virales, vermifugation), et la sensibilisation du personnel de l'élevage à la rhodococcose (3).

Tableau 7 : Mesures de gestion sanitaire visant à réduire les possibilités d'aérosolisation des bactéries et l'exposition des poulains ; respectivement d'après la saisine n° 2017-SA-0046 de l'ANSES, et Ferry et Tapprest (3, 33).

<p>Gestion des écuries et locaux d'hébergements</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Veiller à la bonne ventilation des locaux ✓ Nettoyer les sols et les murs (à haute pression) puis les désinfecter (à l'aide de désinfectants phénoliques ou à base d'ammoniums quaternaires) dans les écuries, boxes et stabulations ; à renouveler régulièrement et au départ de chaque jument ✓ Entretien des zones d'abords des écuries et les zones d'examen des juments <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dépoussiérage (avec un aspirateur industriel) et nettoyage (à haute pression) ➤ Désinfection des zones d'abord au « désherbeur thermique » ✓ Sortir les poulains des bâtiments à chaque nettoyage (afin d'éviter l'exposition à la poussière contenue dans les litières)
<p>Choix du lieu d'hébergement des poulains</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Privilégier, si possible, les naissances à l'herbage ✓ Privilégier un hébergement au pré plutôt qu'en box ✓ Réserver les parcelles contaminées aux juments non suitées
<p>Gestion des paddocks</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Eviter les paddocks en sable ✓ Irriguer intensivement de toutes les zones poussiéreuses et dénuées d'une couverture végétale suffisante (zones de passages, d'attente ou de piétinement des chevaux) ✓ Faire des rotations de parcelles en fonction de la hauteur de l'herbe afin de maintenir une couverture végétale suffisante sur les surfaces occupées par les poulains et limiter la contamination fécale des sols ✓ Changer régulièrement la place des bacs d'abreuvement et des mangeoires afin d'éviter les zones de piétinement et la concentration des déjections ✓ Limiter la densité des couples juments-poulains afin d'éviter la destruction du couvert végétal dans les zones de regroupement des animaux

Tableau 8 : Mesures de gestion sanitaire visant à réduire la contamination bactérienne des sols et des locaux ; respectivement d'après la saisine n° 2017-SA-0046 de l'ANSES, et Ferry et Tapprest (3, 33).

Gestion des poulains malades	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Isoler les poulains malades dans des locaux faciles à nettoyer et désinfecter
Gestion de l'effectif	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Séparer les couples juments-poulains résidents de ceux de passage ✓ Limiter le nombre de naissance annuel (risque accru si plus de 15 naissances par an) ✓ Limiter le nombre de poulinières de passage (risque accru si effectif supérieur ou égal à 20) ✓ Programmer les naissances pendant les mois d'hiver (janvier, février)
Gestion des déjections	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Retirer quotidiennement les crottins dans les écuries et paddocks ✓ Stocker le fumier à l'écart des zones accessibles par les chevaux ✓ Composter les crottins (notamment ceux des poulains malades) ✓ Eviter d'épandre le compost sur les herbages
Gestion des sols	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Corriger l'acidité des sols contaminés par chaulage contrôlé <ul style="list-style-type: none"> ➤ A effectuer au printemps, avant la mise à l'herbe ➤ Procéder préalablement à une analyse de sol ➤ Faire attention aux conditions climatiques (sol humide, absence de pluie dans les 72 heures suivant l'épandage) ✓ Pratiquer un labour profond (à l'automne) suivi d'un semis

Partie 3 : Enquête auprès des vétérinaires équins et des éleveurs d'équidés

1. Elaboration et résultats de l'enquête auprès des vétérinaires équins

1.1. Construction et diffusion de l'enquête

1.1.1. Population cible et objectifs

Cette enquête a été réalisée auprès des **vétérinaires équins**, qu'ils exercent en **pratique équine pure ou mixte**, et quel que soit le nombre de cas de rhodococcose qu'ils aient pu rencontrer.

Son objectif était de recueillir l'avis des vétérinaires équins sur les problématiques suivantes, rencontrées lors de la mise en place d'une antibiothérapie pour traiter la rhodococcose chez le poulain :

- ✓ l'**antibiorésistance** ;
- ✓ les **critères de mises en place de l'antibiothérapie** ;
- ✓ le **choix des molécules antibiotiques** et le schéma thérapeutique à utiliser ;
- ✓ les **effets secondaires** observés ;
- ✓ le **suivi du traitement**.

1.1.2. Contenu et organisation du questionnaire

Le contenu détaillé de l'enquête est disponible dans l'Annexe A. L'enquête a été divisée en treize rubriques et comporte 38 questions, dont 26 obligatoires. Un commentaire libre peut être laissé à la fin. Toutes les questions ont été numérotées afin de pouvoir y faire facilement référence. L'anonymat du questionnaire vise à encourager des réponses sincères, garantissant ainsi une collecte de données plus représentative des pratiques des vétérinaires.

- ✓ **Activité et lieu d'exercice des vétérinaires (Annexe A.2)**

La question 1 permet de cibler le département d'exercice du vétérinaire. Les questions 2a et 2b permettent de préciser respectivement leur activité (pratique équine pure, pratique mixte avec plus de 50% d'équine, et pratique mixte avec moins de 50% d'équine) et lieu d'exercice (en centre de référentiel et/ou en clinique ou en itinérance). Ces trois questions sont obligatoires.

- ✓ Problématique de l'antibiorésistance et critères de mise en place d'un traitement antibiotique (Annexe A.3)

La question 3 interroge les vétérinaires sur leur perception du niveau d'antibiorésistance à la rifampicine et aux macrolides en France, sur une échelle de 0 à 5 (correspondant aux niveaux suivants : « nul », « très faible », « faible », « moyen », « élevé », « très élevé »).

Les questions 4a à 4d s'inscrivent dans le cadre d'une forte suspicion de rhodococcose chez un poulain. Les vétérinaires sont d'abord interrogés sur les circonstances dans lesquelles ils procèdent à un prélèvement avant de mettre en place une antibiothérapie et, le cas échéant, sur leur demande de réalisation d'un antibiogramme (Q4a). Le cadre légal de la prescription d'un antibiotique critique, tel que la rifampicine, est rappelé en description. Cette question prend tout son sens dans le cas où le poulain se trouve dans un élevage où la rhodococcose est endémique. Des précisions sont ensuite demandées sur le type de prélèvements réalisés (Q4b) et les analyses demandées afin d'obtenir un diagnostic de certitude de la rhodococcose (Q4c), ainsi que sur le type de résultat d'antibiogramme obtenu (présence ou absence de *Rhodococcus equi*, cultures pures ou mixtes) (Q4d).

Dans la question 5a, les vétérinaires sont interrogés sur leurs critères de mise en place d'une antibiothérapie (poulain présentant des signes cliniques, poulain sans signes cliniques mais avec des lésions évocatrices à l'échographie...). Pour les vétérinaires qui mesurent le score d'abcès à l'échographie thoracique, des précisions sont demandées quant à la valeur de ce score qui les incite à instaurer une antibiothérapie chez un poulain atteint de manière subclinique (Q5b).

La dernière question de cette rubrique (Q6) vise à déterminer si, selon les vétérinaires, les propriétaires ont plutôt tendance à leur faire confiance sur la nécessité d'une antibiothérapie chez un poulain atteint de manière subclinique, ou si, au contraire, ils insistent pour qu'une antibiothérapie soit instaurée. L'option « Sans avis » a été ajoutée pour éviter tout refus de réponse.

Toutes ces questions sont obligatoires, à l'exception des questions 4d et 5b, qui permettent de préciser la réponse à la question précédente et concernent des pratiques non nécessairement réalisées par tous les vétérinaires. Une option « Autre » a été ajoutée dans les possibilités de réponse chaque fois que des réponses autres que celles mentionnées étaient envisageables ou pour permettre de préciser la réponse apportée.

- ✓ Expérience du vétérinaire face à la rhodococcose (Annexe A.4)

La question 7 permet de connaître le nombre de cas de rhodococcose traités par le vétérinaire chaque année (moins de 5, entre 5 et 10, ou plus de 10). Un vétérinaire qui n'a pas encore été confronté à cette affection peut sélectionner l'option correspondante et continuer à répondre à l'enquête comme s'il faisait face à un cas.

- ✓ Usage de la rifampicine (Annexe A.5), de l'érythromycine (Annexe A.6), de l'azithromycine (Annexe A.7), de la clarithromycine (Annexe A.8), de la tulathromycine (Annexe A.9), de la gamithromycine (Annexe A.10) et de la doxycycline (Annexe A.11) pour le traitement de la rhodococcose

Ces rubriques sont conçues de la même manière.

Dans une première question à choix multiple, le vétérinaire est interrogé sur son habitude de prescription de la molécule (en monothérapie et/ou en association avec un autre antibiotique). S'il ne prescrit jamais cette molécule, il est invité à cocher l'option « Non » et à passer à la rubrique suivante. Dans chaque rubrique, seule la réponse à cette première question est obligatoire.

Les deux questions suivantes portent sur la forme galénique du médicament utilisée et la posologie prescrite. A chaque fois, une option « Autre » est proposée. Les doses pour différentes posologies et formes galéniques ont été calculées pour un poulain de 100 kg et notées en description afin de faciliter la réponse du praticien. Pour les macrolides injectables (tulathromycine et gamithromycine), une ou deux questions permettent de préciser la voie d'administration utilisée.

Les vétérinaires qui prescrivent de la tulathromycine, de la gamithromycine ou de la doxycycline sont invités à préciser, dans une question ouverte, les circonstances dans lesquelles ils ont recours à cette molécule.

Enfin, les deux dernières questions de chaque rubrique portent sur les effets secondaires observés après prescription de ces médicaments. Les effets secondaires rapportés dans les études scientifiques ont été répertoriés sous forme de tableau. Le praticien est invité à préciser la fréquence d'observation de ces effets (« jamais », « rarement », « souvent », « systématiquement »). Si d'autres effets secondaires ont été observés, ils peuvent être mentionnés dans la question ouverte qui suit.

- ✓ Avis des vétérinaires sur l'observance du traitement de la rhodococcose (Annexe A.12)

Dans la question 22a, les vétérinaires sont interrogés sur leur ressenti relatif à la qualité de l'observance (« satisfaisante », « acceptable », « moyenne » ou « insuffisante ») à la suite de la mise en place du traitement antibiotique contre la rhodococcose. La réponse à cette question étant obligatoire, l'option « Ne se prononce pas » a été ajoutée pour les cas où le vétérinaire n'aurait pas été confronté à un nombre suffisant de cas pour avoir un avis sur la question.

La question 22b est ouverte et permet aux vétérinaires de préciser quelle formulation et quel schéma posologique leur sembleraient idéaux pour une meilleure observance, dans l'hypothèse où toute formulation de l'antibiotique le plus efficace contre *R. equi* serait disponible.

✓ Suivi du traitement (Annexes A.13 et A.14)

La question 23 interroge les vétérinaires sur la durée initiale de leur prescription du traitement antibiotique. Cette question est obligatoire. Plusieurs durées sont proposées, mais une option « Autre » a été ajoutée pour couvrir toutes les possibilités de réponse.

Seuls les vétérinaires qui mettent un place un suivi du traitement (réponse « Oui » à la question 24) accèdent à la rubrique suivante. Ils sont alors interrogés sur la fréquence de ce suivi (Q24a), les examens réalisés (Q24b) et l'évolution de la dose d'antibiotique administrée en fonction du poids du poulain (Q24c/d). Enfin, les critères de décision d'arrêt du traitement sont abordés dans une question ouverte (Q24e). Toutes ces questions sont obligatoires à l'exception de la question Q24d. Une option « Autre » est ajoutée dès que nécessaire pour éviter tout abandon de l'enquête.

✓ Echs thérapeutiques rencontrés (Annexe A.15)

Dans cette dernière partie, la question 26a permet de déterminer si les praticiens sont confrontés à des échecs thérapeutiques. Seule la réponse à cette question fermée est obligatoire. Si elles sont connues, les raisons de ces échecs peuvent être précisées dans la question suivante (Q26b).

Les deux dernières questions sont ouvertes et s'adressent aux vétérinaires ayant rencontré des cas de résistance. Ces vétérinaires sont invités à préciser à quelles molécules antibiotiques *R. equi* était résistante (Q26c) et quel traitement antibiotique a alors été mis en place (Q26d).

1.1.3. Moyens de diffusion

Le questionnaire a été conçu avec *Google Forms*, un outil gratuit et simple d'utilisation. Il est compatible avec tous les navigateurs, y compris sur mobile, permettant aux participants de répondre facilement, quel que soit leur support. L'outil permet également de créer des parcours personnalisés grâce aux « questions conditionnelles », qui orientent les répondants vers des rubriques spécifiques en fonction de leurs réponses, rendant ainsi l'enquête plus pertinente et fluide pour chacun. Les réponses sont enregistrées en temps réel et présentées sous forme de graphiques automatiques, simplifiant le suivi. Les réponses peuvent également être exportées sur un tableur pour une analyse approfondie. La diffusion du questionnaire est facilitée par l'utilisation de liens directs, pouvant être partagés par mail, sur des sites internet ou les réseaux sociaux.

L'enquête a été diffusée via plusieurs canaux pour maximiser la participation des vétérinaires équins. Le questionnaire a d'abord été envoyé par mail (via l'adresse cecile.mandement_19@envt.fr) à 198 vétérinaires équins, avec des relances toutes les 10 à 15 jours pour encourager une plus large participation. En parallèle, l'AVEF (Association Vétérinaire Équine Française) a diffusé l'enquête sur son site internet et a réservé une section dans sa newsletter du mois de septembre pour informer ses membres de cette étude. L'enquête a également été accessible sur le site internet de l'ENVT (École Nationale Vétérinaire de Toulouse). La diffusion s'est déroulée sur 8 semaines, du 28 août au 23 octobre 2024.

1.2. Résultats

Vingt-six vétérinaires ont répondu à l'enquête. Les réponses obtenues ont été traitées à l'aide du logiciel Excel, à partir duquel les graphiques présentés dans cette section ont été réalisés.

1.2.1. Activité et lieu d'exercice des vétérinaires

Questions 1 à 2b : Où et quelle pratique exercez-vous ? (26 réponses)

Les vétérinaires qui ont répondu à l'enquête sont répartis dans 18 départements (Figure 32). Ces vétérinaires exercent en **pratique équine pure** (24/26 ; 92%), à l'exception de deux qui ont une pratique mixte. La majorité exerce **en clinique ou en itinérance** (20/26 ; 77%). Parmi ceux exerçant **en centre de référé** (6/26 ; 23%), deux se déplacent également sur le terrain (Figure 33).

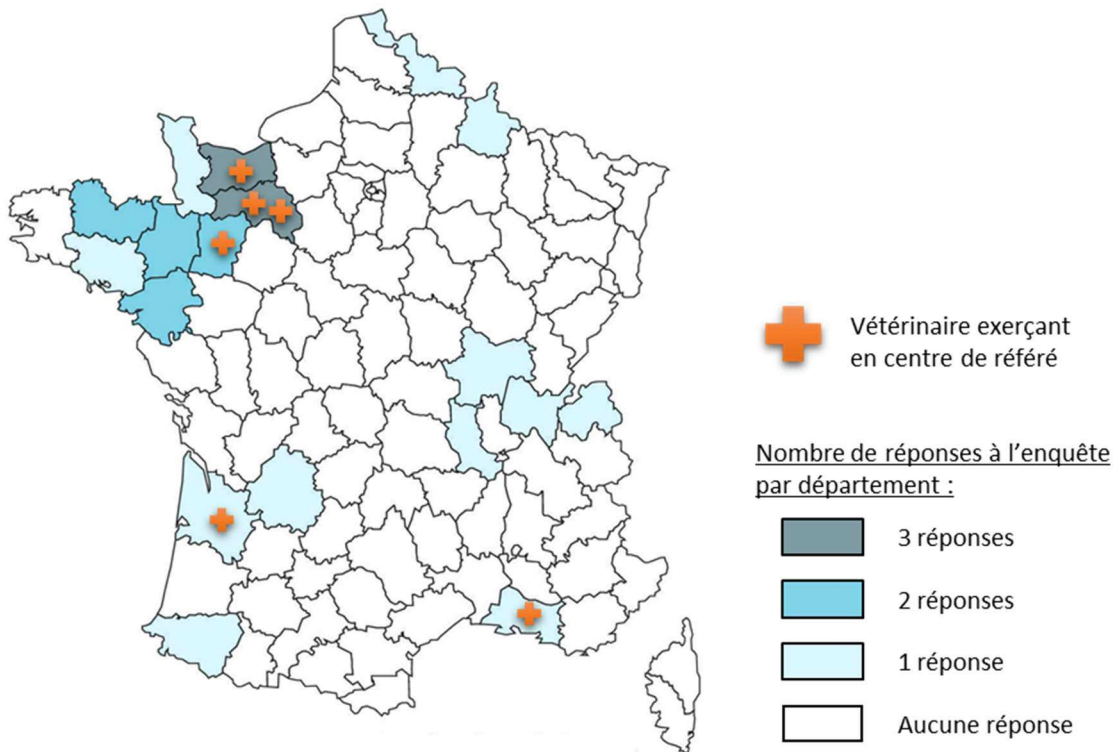


Figure 32 : Département d'exercice des vétérinaires (n=26).
 Fond de carte vierge issu du site www.regions-departements-france.fr

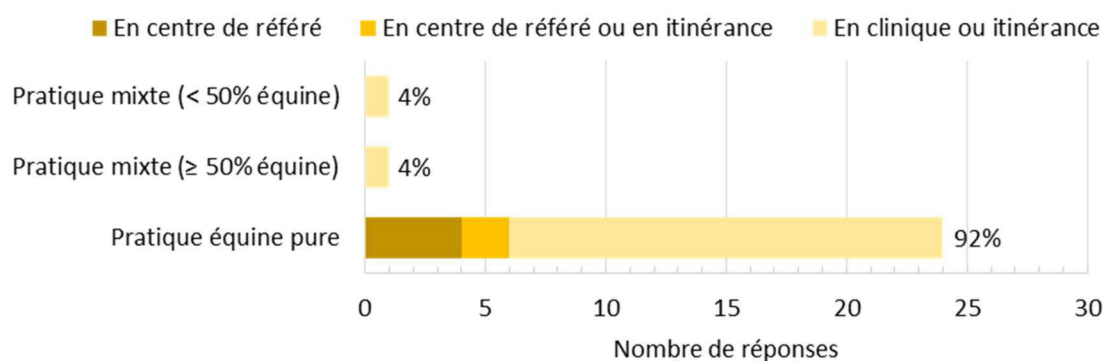
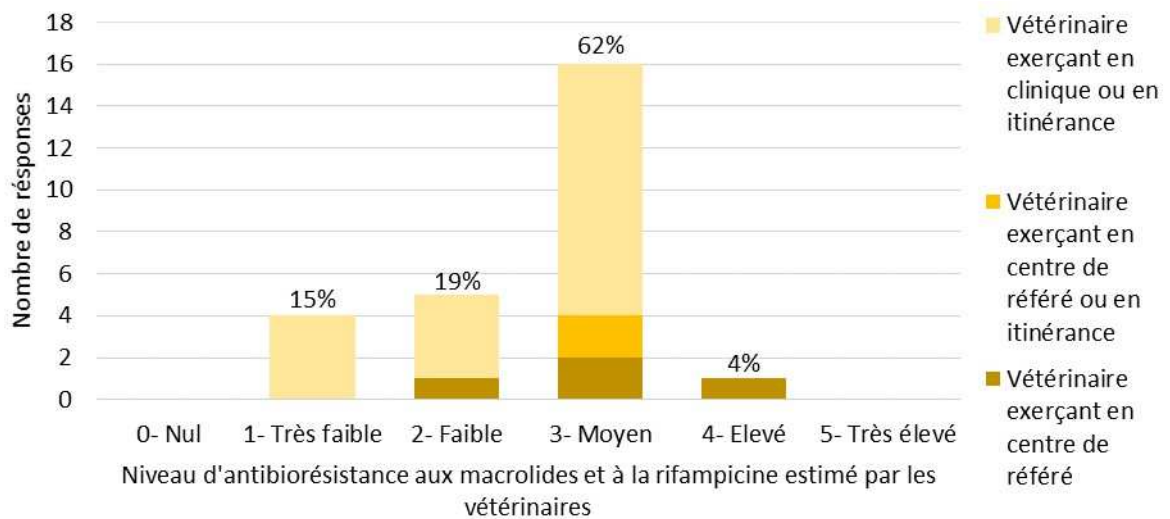


Figure 33 : Pratique et lieu d'exercice des vétérinaires (n=26).

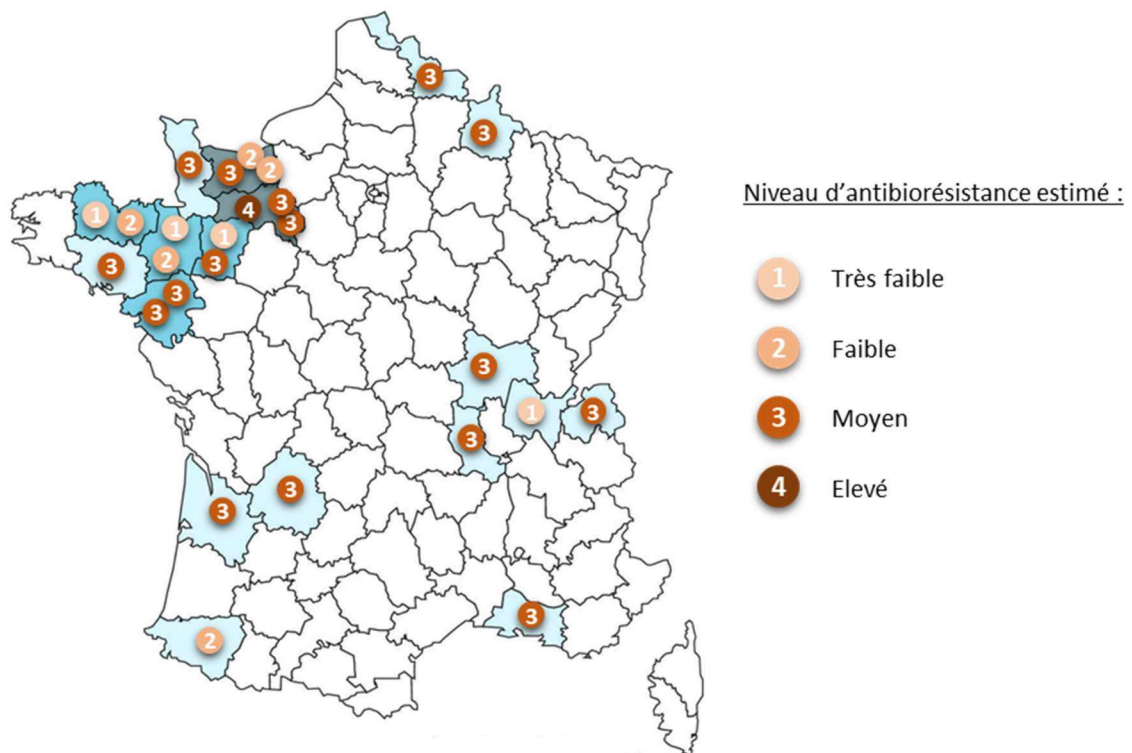
1.2.2. Niveau d'antibiorésistance

Question 3 : Sur une échelle de 0 (nul) à 5 (très élevé), à combien estimez-vous le niveau d'antibiorésistance aux antibiotiques classiquement utilisés (macrolides et rifampicine) pour traiter la rhodococcose en France ? (26 réponses)

La majorité des vétérinaires qui ont répondu à l'enquête estime que le **niveau d'antibiorésistance aux macrolides et à la rifampicine en France est moyen** (16/26 ; 62%). Seul un vétérinaire exerçant dans l'Orne le juge élevé (Figure 34).



A.



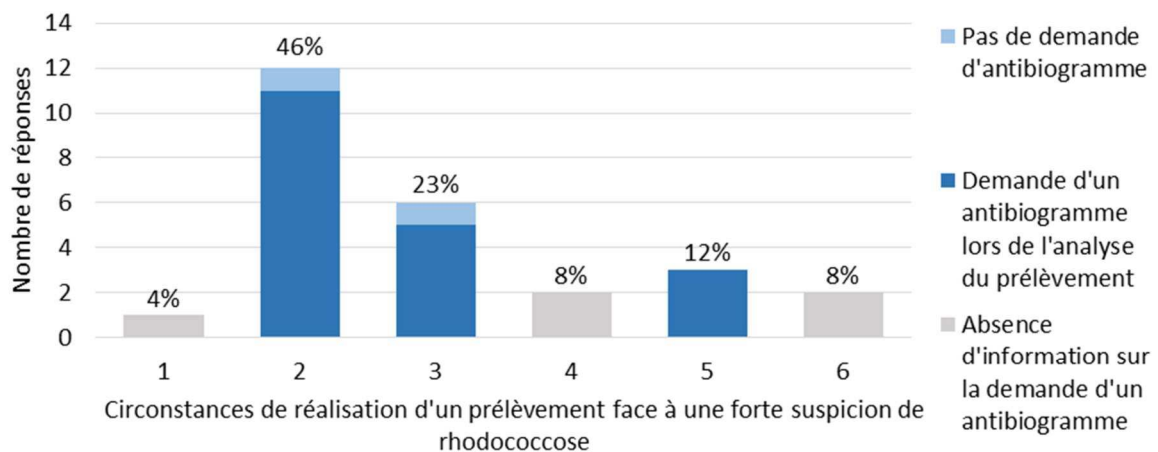
B.

Figure 34 : Estimation du niveau d'antibiorésistance aux macrolides et à la rifampicine en France par les vétérinaires (n=26) sur une échelle de 0 (« Nul ») à 5 (« Très élevé ») (A), et répartition géographique des réponses (B). Le code couleur utilisé pour le fond de carte correspond au nombre de vétérinaires qui ont participé à l'enquête par département et est légendé dans la Figure 32.

1.2.3. Critères de mise en place d'une antibiothérapie

Question 4a : Face à une forte suspicion de rhodococcose, dans quelles circonstances réalisez-vous un prélèvement (et demandez-vous un antibiogramme) afin de mettre en place le traitement antibiotique adapté ? (26 réponses)

Face à une forte suspicion de rhodococcose chez un poulain, les circonstances dans lesquelles les vétérinaires réalisent un prélèvement avant d'instaurer une antibiothérapie sont résumées dans la Figure 35. **La majorité réalise systématiquement un prélèvement sur le premier cas suspecté dans un élevage (18/26 ; 69%) et y associe une demande d'antibiogramme.** Le « cadre légal » fait référence aux règles de prescription des antibiotiques critiques, tels que la rifampicine. Avant de prescrire cette molécule, le vétérinaire n'est pas tenu de réaliser un antibiogramme si les résultats d'examens complémentaires effectués depuis moins de trois mois pour le même animal, ou pour un autre animal au même stade physiologique présent sur le même site et pour la même affection, ont été portés à sa connaissance. Les deux vétérinaires qui ont répondu « Autre » à cette question ont indiqué réaliser un prélèvement « parfois » pour l'un, et « occasionnellement en fonction de la clinique et des finances du propriétaire » pour l'autre.



- 1- Jamais ($n = 1$)
- 2- Systématiquement sur le premier cas que je suspecte dans un élevage ($n = 12$)
- 3- Systématiquement sur le premier cas que je suspecte dans un élevage ; et pour les autres cas suspectés dans un même élevage, je m'en tiens au cadre légal ($n = 6$)
- 4- Pour les autres cas suspectés dans un même élevage, je m'en tiens au cadre légal ($n = 2$)
- 5- Systématiquement sur tous les cas que je suspecte ($n = 3$)
- 6- Autre ($n = 2$)

Figure 35 : Circonstances dans lesquelles les vétérinaires ($n=26$) réalisent un prélèvement (associé ou non à une demande d'antibiogramme) avant d'instaurer une antibiothérapie chez un poulain fortement suspect d'être atteint de rhodococcose.

Question 4b : Quel(s) prélèvement(s) réalisez-vous afin d'obtenir un diagnostic de certitude de la rhodococcose ? (26 réponses)

Le ou les prélèvements réalisés par les vétérinaires afin d'obtenir un diagnostic de certitude de rhodococcose chez un poulain sont répertoriés dans la Figure 36. La majorité prélève du liquide trachéal par **aspiration transtrachéale percutanée**, en association ou non avec d'autres

types de prélèvements. Les trois vétérinaires qui ont sélectionné l'option « Autre » ont respectivement indiqué réaliser « une ponction du site atteint », un prélèvement de « liquide articulaire », et un « LBA » (seul type de prélèvement réalisé par ce vétérinaire).

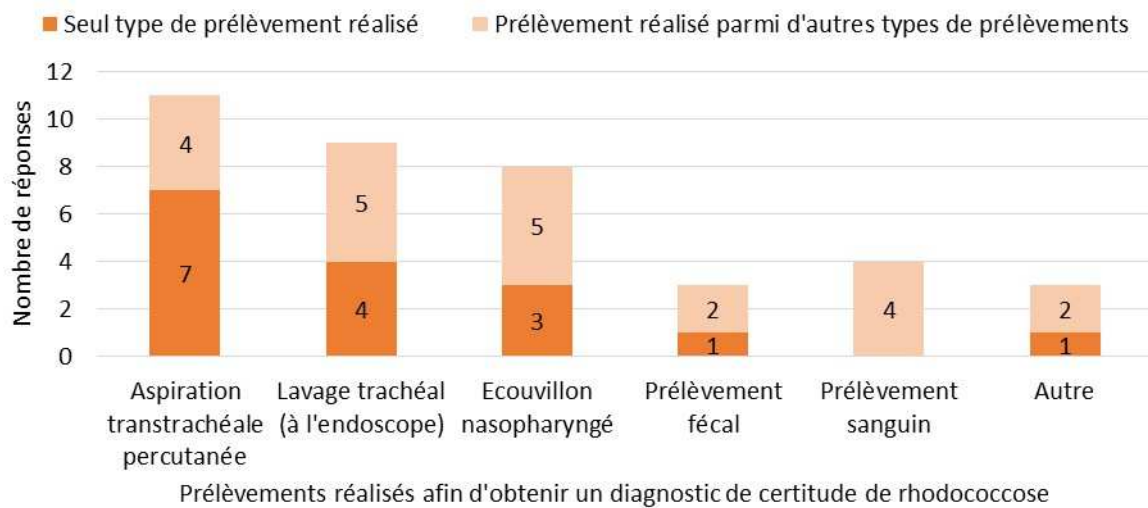


Figure 36 : Types de prélèvements réalisés par les vétérinaires (n=26) afin d'obtenir un diagnostic de certitude de rhodococcose chez un poulain.

Question 4c : Quelle(s) analyse(s) demandez-vous afin d'obtenir un diagnostic de certitude de la rhodococcose ? (26 réponses)

La ou les analyses demandées par les vétérinaires afin d'obtenir un diagnostic de certitude de rhodococcose chez un poulain sont répertoriés dans la Figure 37. Parmi ceux qui demandent systématiquement une culture bactérienne, 33% (6/18) y associent systématiquement une PCR ciblant la bactérie *R. equi*, et 17% (3/18) y associent systématiquement une PCR ciblant la protéine VapA. Ces trois analyses (culture bactérienne, PCR *R. equi* et PCR VapA) sont systématiquement demandées conjointement par 8% (2/26) des vétérinaires qui ont répondu à l'enquête.

Question 4d : Dans le cas où vous demandez des cultures bactériennes, quels résultats obtenez-vous ? (23 réponses)

Les différents types de résultats de culture bactérienne obtenus chez un poulain fortement suspect de rhodococcose sont représentés dans la Figure 38. Parmi les germes détectés autres que *Rhodococcus equi*, ont été cités les streptocoques et *Bordetella sp.*

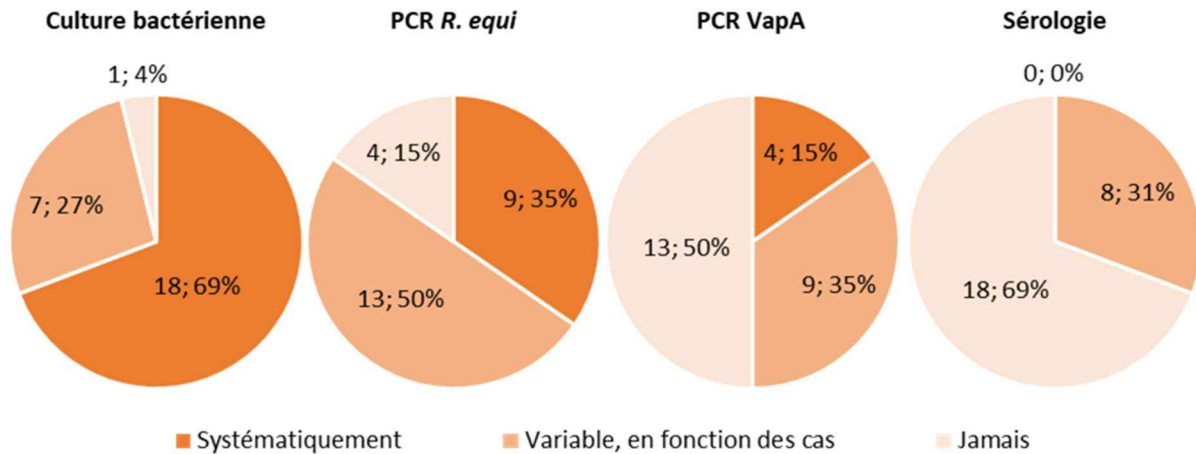


Figure 37 : Analyses demandées par les vétérinaires (n=26) afin d'obtenir un diagnostic de certitude de rhodococcose chez un poulain.

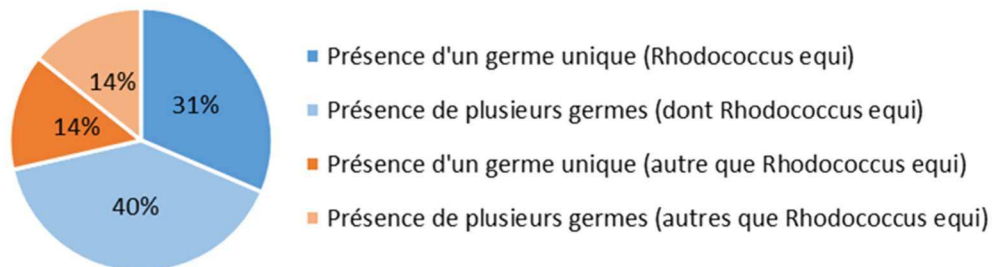
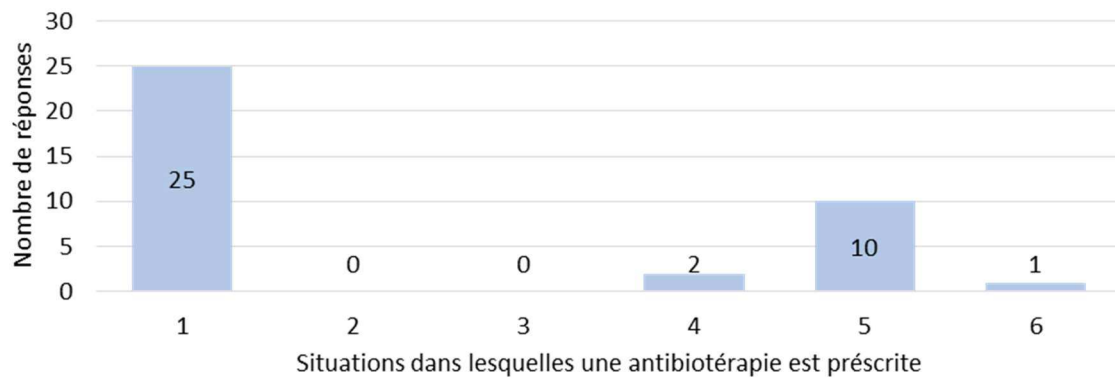


Figure 38 : Types de résultats d'antibiogrammes obtenus par les vétérinaires (n=23) après analyse d'un prélèvement réalisé chez un poulain fortement suspect de rhodococcose.

Questions 5a : Dans quels cas prescrivez-vous une antibiothérapie pour la prise en charge de la rhodococcose ? (26 réponses)

Les situations dans lesquelles les vétérinaires instaurent une antibiothérapie chez un poulain fortement suspect ou atteint de rhodococcose sont résumées dans la Figure 39. Aucun vétérinaire n'a indiqué mettre en place une antibiothérapie chez un poulain ne présentant pas de signes cliniques tant que des lésions pulmonaires ne sont pas a minima détectées à l'échographie, même si ce poulain se situe dans un élevage où des cas de rhodococcose ont été détectés. Le vétérinaire qui a sélectionné l'option « Autre » a indiqué instaurer une antibiothérapie « pour un poulain présentant des signes cliniques et des lésions évocatrices à l'échographie thoracique dépassant un certain seuil ».



- 1- Pour un poulain présentant des signes cliniques (toux, T° > 38,5°C, léthargie, FR > 25 mpm, ...) associés à un prélèvement bactériologique positif chez ce poulain ou sur un autre poulain de l'élevage (datant de moins de 3 mois).
- 2- Pour un poulain ne présentant pas de signes cliniques, suite à un prélèvement bactériologique positif chez ce poulain.
- 3- Pour un poulain ne présentant pas de signes cliniques.*
- 4- Pour un poulain ne présentant pas de signes cliniques, à partir du moment où il présente des lésions évocatrices à l'échographie thoracique.*
- 5- Pour un poulain ne présentant pas de signes cliniques, à partir du moment où des lésions évocatrices sont détectées à l'échographie thoracique et qu'elles dépassent un certain seuil.*
- 6- Autre : « Pour un poulain présentant des signes cliniques et des lésions évocatrices à l'échographie thoracique dépassant un certain seuil. »

Figure 39 : Situations dans lesquelles les vétérinaires (n=26) instaurent une antibiothérapie pour la prise en charge de la rhodococcose chez un poulain. L'astérisque fait référence à un élevage où un prélèvement bactériologique datant de moins de trois mois est revenu positif pour *Rhodococcus equi* chez un autre poulain.

Question 5b : Dans le cas où vous réalisez un score d'abcès, quel(s) critère(s) utilisez-vous pour décider de traiter un cas asymptomatique ? (19 réponses)

Les réponses apportées à cette question montrent qu'une variété de seuils et de méthodes est utilisée par les vétérinaires pour évaluer la nécessité de traiter un poulain asymptomatique. **La majorité (11 vétérinaires) décide de traiter lorsque le score d'abcès dépasse une valeur seuil fixe, bien que les valeurs de ce seuil varient :** certains fixent une limite autour de 15 cm, modulable selon les résultats cliniques et sanguins, tandis que d'autres utilisent des seuils comme 10-15 cm, 8 cm, 5 cm, 3 cm ou 2 cm. Deux vétérinaires ont indiqué utiliser une valeur seuil propre à chaque élevage. Quatre vétérinaires ont répondu qu'ils décident de traiter en fonction de l'évolution du score d'abcès, notamment si le score a augmenté lors de la réévaluation du poulain la semaine suivante, ou si le score vient à dépasser 20 cm. Deux vétérinaires mentionnent enfin d'autres critères : l'un ne traite jamais les poulains asymptomatiques, tandis que l'autre utilise une combinaison d'indices incluant le score d'abcès, les signes cliniques et la numération/formule sanguine.

Question 6 : Face à un poulain atteint par la rhodococcose de manière subclinique, de manière générale, les propriétaires... (26 réponses)

La majorité (17/26 ; 65%) estime avoir la confiance des propriétaires quant à la nécessité ou non d'instaurer une antibiothérapie chez un poulain atteint par la rhodococcose de manière subclinique (Figure 40).

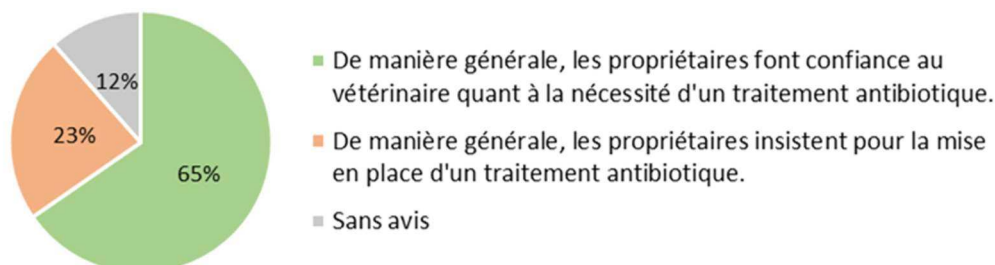


Figure 40 : Ressenti des vétérinaires (n=26) sur le niveau de confiance que leur accordent les propriétaires quant à la nécessité d'instaurer au non une antibiothérapie chez un poulain atteint de manière subclinique par la rhodococcose.

1.2.4. Expérience des vétérinaires face à la rhodococcose

Question Q7 : A combien de cas de rhodococcose êtes-vous confrontés chaque année ? (26 réponses)

La majorité (15/26 ; 58%) des vétérinaires qui ont répondu à l'enquête traite **au moins 5 cas de rhodococcose par an** (Figure 41).

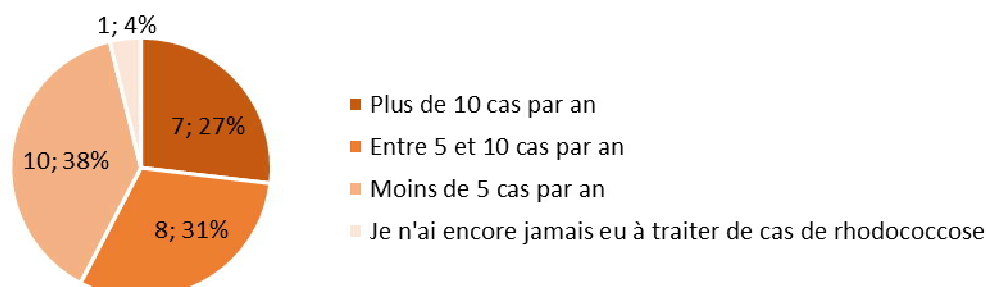


Figure 41 : Nombre annuel de cas de rhodococcose traités par les vétérinaires (n=26).

1.2.5. Usage des antibiotiques pour le traitement de la rhodococcose

1.2.5.1. A propos de la rifampicine

Question 8 : Prescrivez-vous de la rifampicine pour le traitement de la rhodococcose ? (26 réponses)

La majorité (21/26 ; 81%) prescrit la rifampicine en association avec un macrolide. Toutefois, huit vétérinaires ont indiqué ne pas avoir pu la prescrire cette année en raison de la restriction d'usage. Deux vétérinaires ne prescrivent pas cette molécule et un l'utilise en monothérapie.

Question 9a : Si oui, à quelle(s) forme(s) galénique(s) avez-vous recourt ? (24 réponses)

Quatorze vétérinaires (14/24 ; 58%) ont répondu avoir recours aux **gélules de 300 mg**, huit (8/24 ; 33%) à la **suspension buvable concentrée à 20 mg/ml**, et deux (2/24 ; 8 %) à ces deux formes galéniques de la rifampicine.

Question 9b : A quelle posologie ? (24 réponses)

La majorité prescrit la rifampicine toutes les 12 heures, soit à la dose de **10 mg/kg PO** (9/24 ; 38%), soit **entre 5 et 10 mg/kg PO** (5/24 ; 21%). Onze vétérinaires (11/24 ; 46%) la prescrivent à la dose de 10 mg/kg PO toutes les 24 heures. Un vétérinaire a indiqué utiliser la dose de 7,5 mg/kg PO.

Questions 9c et 9d : Avez-vous dû gérer des effets secondaires, ou des effets secondaires vous ont-ils été rapportés ou suspectés suite à l'administration de rifampicine ? Si oui, le(s)quel(s) ? (24 réponses)

Quatorze vétérinaires (14/24 ; 58%), dont celui qui prescrit la rifampicine en monothérapie, n'ont pas rapporté d'effets secondaires suite à son administration par voie orale. Les dix autres vétérinaires (10/24 ; 42%), qui prescrivent tous la rifampicine en association avec un macrolide, ont évoqué de la diarrhée (9/10), de l'hyperthermie (1/10), de l'anorexie (1/10) et des **colites chez les mères des poulains** (2/10). Un de ces deux derniers vétérinaires a précisé avoir observé une « entérocolite sur deux mères qui ont léché de la RIFADINE® sur les lèvres des foals ».

1.2.5.2. *A propos de l'érythromycine*

Question 10 : Prescrivez-vous de l'érythromycine pour le traitement de la rhodococcose ? (26 réponses)

La majorité (22/26 ; 85%) ne prescrit pas d'érythromycine. Les quatre vétérinaires qui utilisent cette molécule la prescrivent **en association avec de la rifampicine**. Pour deux d'entre eux, il s'agit du seul macrolide à administration orale utilisé en association avec la rifampicine. Les deux autres vétérinaires ont précisé utiliser cette molécule « à défaut », l'un préférant utiliser l'azithromycine et l'autre la prescrivant « seulement s'il n'y a rien d'autre de sensible ».

Question 11a : Si oui, à quelle forme galénique avez-vous recourt ? (4 réponses)

Deux vétérinaires ont indiqué utiliser la **spécialité vétérinaire ERYTHROVET®** qui se présente sous forme de poudre pour suspension buvable. Les deux autres, qui utilisent cette

molécule occasionnellement, ont recours à des comprimés ou autres formes galéniques disponibles en pharmacie.

Question 11b : A quelle posologie ? (4 réponses)

Les vétérinaires qui prescrivent de l'érythromycine l'utilisent à la dose de **25 mg/kg PO** toutes les 8 heures (3/4) ou toutes les 6 heures (1/4).

Questions 11c et 11d : Avez-vous dû gérer des effets secondaires, ou des effets secondaires vous ont-ils été rapportés suite à l'administration d'érythromycine ? (7 réponses)

Les effets secondaires observés suite à l'administration d'érythromycine par voie orale sont rapportés sur la Figure 42. Les vétérinaires n'ont pas indiqué avoir été confrontés à d'autres effets secondaires que ceux mentionnés.

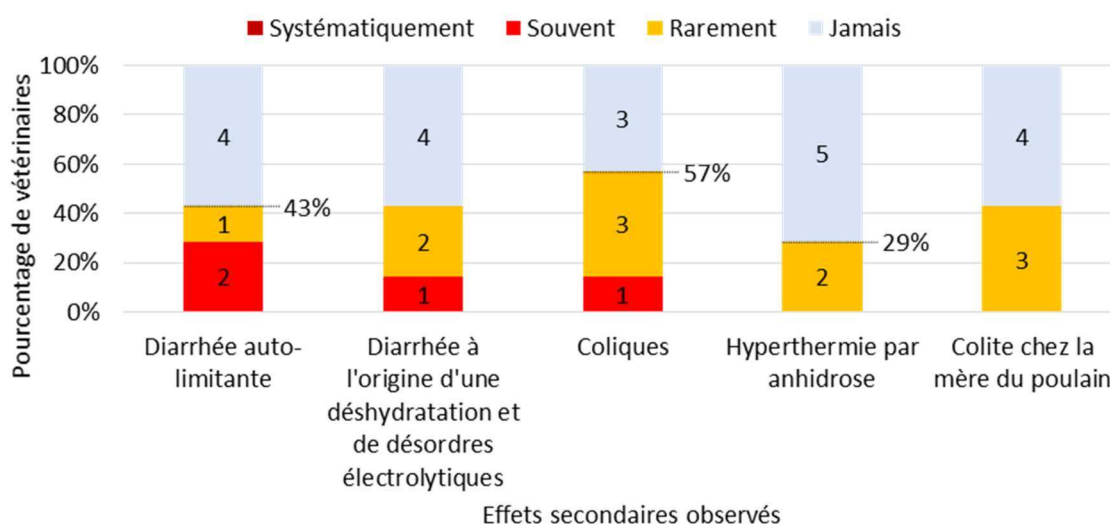


Figure 42 : Fréquence des effets secondaires observés par les vétérinaires (n=7) après administration d'érythromycine par voie orale aux poulains atteints de rhodococcosse.

1.2.5.3. A propos de l'azithromycine

Question 12 : Prescrivez-vous de l'azithromycine pour le traitement de la rhodococcosse ? (26 réponses)

Les habitudes de prescription de l'azithromycine par les vétérinaires sont représentées sur la Figure 43. **La majorité (20/26 ; 77%) prescrit l'azithromycine en association avec de la rifampicine ou de la doxycycline.**

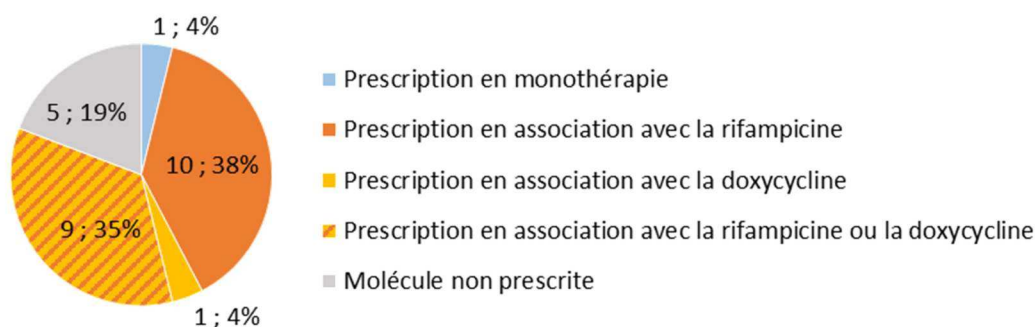


Figure 43 : Modalités de prescription de l'azithromycine par les vétérinaires (n=26) pour le traitement de la rhodococcose.

Question 13a : Si oui, à quelle(s) forme(s) galénique(s) avez-vous recouru ? (18 réponses)

La majorité (12/18 ; 67%) a recours à l'azithromycine sous forme de **comprimés pelliculés**. Les formulations disponibles, citées par ordre décroissant d'utilisation, sont : des comprimés pelliculés sécables de 500 mg (9/18), des comprimés pelliculés de 250 mg (6/18) et des comprimés pelliculés de 600 mg (3/18). Certains vétérinaires ont toujours recours au même dosage (8/18), alors que d'autres en utilisent plusieurs. Trois vétérinaires préfèrent prescrire l'azithromycine sous forme de **suspension buvable**. Deux autres ont indiqué décider en fonction des formulations disponibles en pharmacie.

Question 13b : A quelle posologie ? (20 réponses)

La majorité (12/20 ; 60%) prescrit l'azithromycine à la dose de **10 mg/kg PO toutes les 24 heures sur toute la durée du traitement**. Cinq vétérinaires (5/20 ; 25%) utilisent cette posologie pendant 5 jours puis prescrivent une administration toutes les 48 heures. Deux vétérinaires (2/20 ; 10%) ont indiqué avoir recours à ces deux posologies. L'un d'eux a précisé réserver la posologie de 10 mg/kg PO toutes les 24 heures pendant 5 jours puis toutes les 48 heures au traitement des formes respiratoires de la rhodococcose. Un seul vétérinaire a indiqué utiliser la posologie de 10 mg/kg toutes les 12 heures.

Question 13c et 13d : Avez-vous dû gérer des effets secondaires, ou des effets secondaires vous ont-ils été rapportés suite à l'administration d'azithromycine ? (18 à 20 réponses)

Les effets secondaires observés suite à l'administration d'azithromycine par voie orale sont rapportés sur la Figure 44. Un vétérinaire a indiqué que « **les effets secondaires sont quasi exclusivement notés après 3 mois d'âge** ». Il conseille donc de ne pas administrer de macrolides par voie orale aux poulains âgés de plus de trois mois.

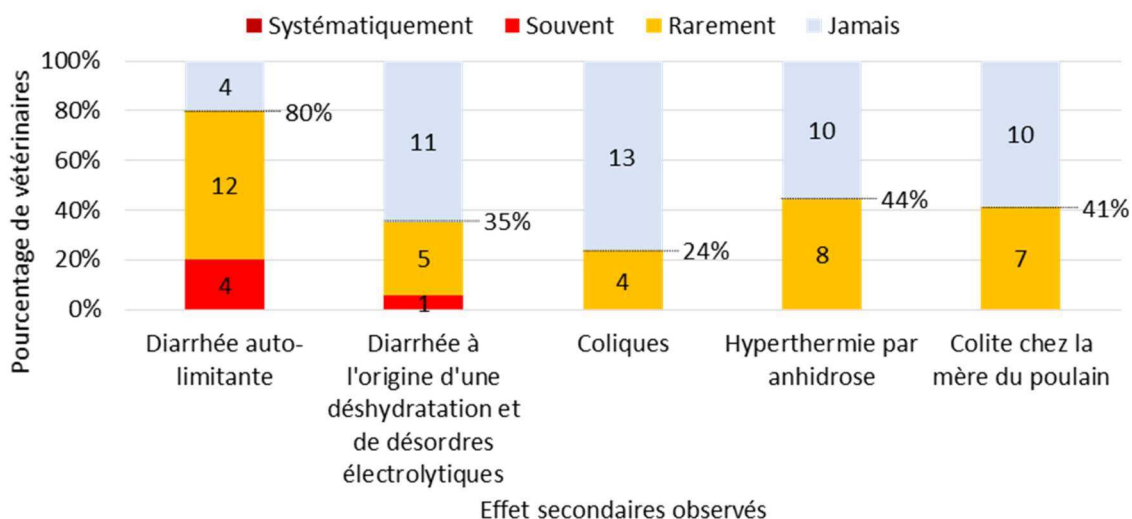


Figure 44 : Fréquence des effets secondaires observés par les vétérinaires (n=18 à 20) après administration d'azithromycine par voie orale aux poulains atteints de rhodococcose.

1.2.5.4. A propos de la clarithromycine

Question 14 : Prescrivez-vous de la clarithromycine pour le traitement de la rhodococcose ? (26 réponses)

La majorité (19/26 ; 73%) ne prescrit pas de clarithromycine pour le traitement de la rhodococcose. Aucun vétérinaire ne l'emploie en monothérapie. Ceux qui l'utilisent la prescrivent exclusivement en association avec de la rifampicine (4/26 ; 15%) ou avec de la doxycycline (1/26 ; 4%) ; ou avec l'une ou l'autre de ces deux molécules (2/26 ; 8%). Un vétérinaire a précisé réserver l'usage de la clarithromycine plutôt pour « les formes articulaires » de cette affection.

Question 15a : Si oui, à quelle(s) forme(s) galénique(s) avez-vous recourt ? (7 réponses)

La majorité (4/7 ; 57%) a recours à des comprimés pelliculés, de 500 mg (1/7), de 250 mg (1/7), ou de ces deux dosages (2/7). Deux vétérinaires préfèrent prescrire la clarithromycine sous forme de suspension buvable. Un dernier a indiqué décider en fonction des formulations disponibles en pharmacie.

Question 15b : A quelle posologie ? (7 réponses)

La majorité (6/7 ; 86%) prescrit la clarithromycine à la posologie de 7,5 mg/kg PO toutes les 12 heures sur toute la durée du traitement. Un vétérinaire a indiqué utiliser la dose de 7,5 mg/kg PO « une fois par jour puis un jour sur deux », mais n'a pas précisé à partir de combien de temps après l'initiation du traitement.

Questions 15c et 15d : Avez-vous dû gérer des effets secondaires, ou des effets secondaires vous ont-ils été rapportés suite à l'administration de clarithromycine ? (6 à 7 réponses)

Les effets secondaires observés suite à l'administration de clarithromycine par voie orale sont rapportés sur la Figure 45. Les vétérinaires n'ont pas indiqué avoir été confrontés à d'autres effets secondaires que ceux mentionnés.

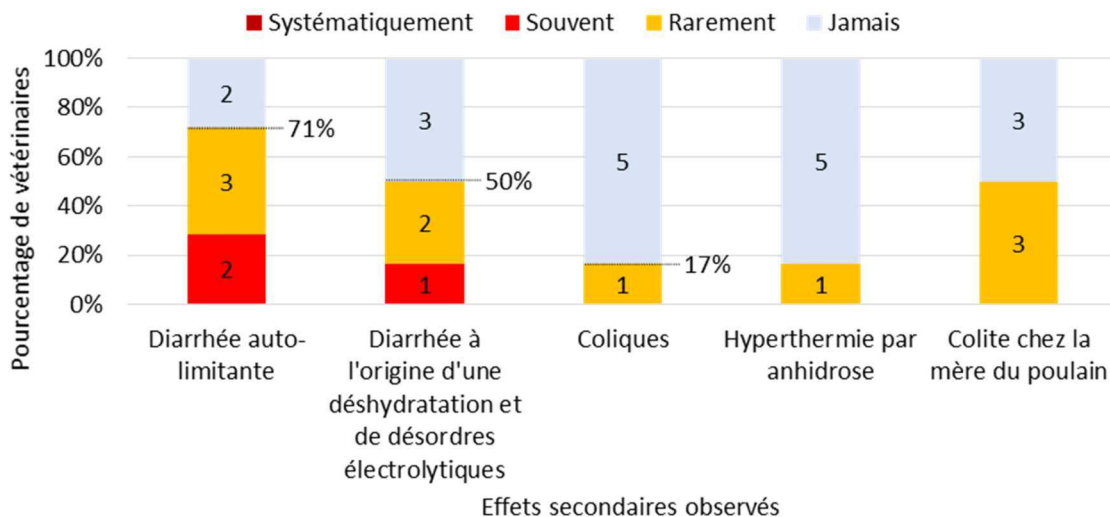


Figure 45 : Fréquence des effets secondaires observés par les vétérinaires (n=6 à 7) après administration de clarithromycine par voie orale aux poulains atteints de rhodococcosse.

1.2.5.5. A propos de la tulathromycine

Question 16 : Prescrivez-vous de la tulathromycine pour le traitement de la rhodococcosse ? (26 réponses)

La majorité (19/26 ; 73%) ne prescrit pas de tulathromycine pour le traitement de la rhodococcosse. Trois vétérinaires (3/26 ; 12%) ne l'utilisent qu'en monothérapie, deux (2/26 ; 8%) uniquement en bithérapie et deux autres en monothérapie ou bithérapie. Lorsqu'elle est prescrite en bithérapie, la tulathromycine est associée à la rifampicine ou à la doxycycline.

Questions 17a et 17b : Si oui, à quelle posologie ? Quelle voie d'administration utilisez-vous ? (8 réponses)

La majorité (5/8 ; 62,5%) utilise la tulathromycine à la dose de 2,5 mg/kg tous les 7 jours. Les autres vétérinaires l'administrent tous les 5 jours (1/8 ; 12,5%) ou tous les 4 jours (2/8 ; 25%). Cette molécule est principalement administrée par voie intramusculaire (7/8 ; 88%). Un vétérinaire rapporte l'injecter par voie sous-cutanée.

Question 17c : Dans quelles circonstances avez-vous recours à cette molécule ? (7 réponses)

Trois raisons à l'utilisation de la tulathromycine ressortent des réponses apportées par les vétérinaires : en cas de **légers signes de pneumonie**, en l'absence ou en attente d'un diagnostic de certitude de rhodococcose ; en cas de **résistance à l'association rifampicine-azithromycine** ; et, pour la **facilité d'emploi** de la molécule par rapport aux macrolides *per os*.

Question 17d et 17e : Avez-vous dû gérer des effets secondaires, ou des effets secondaires vous ont-ils été rapportés suite à l'administration de tulathromycine ? (9 à 10 réponses)

Les effets secondaires observés après injection de tulathromycine sont rapportés sur la Figure 46. Un vétérinaire évoque une réaction douloureuse et un poulain très en « hypo » à la suite de l'injection.

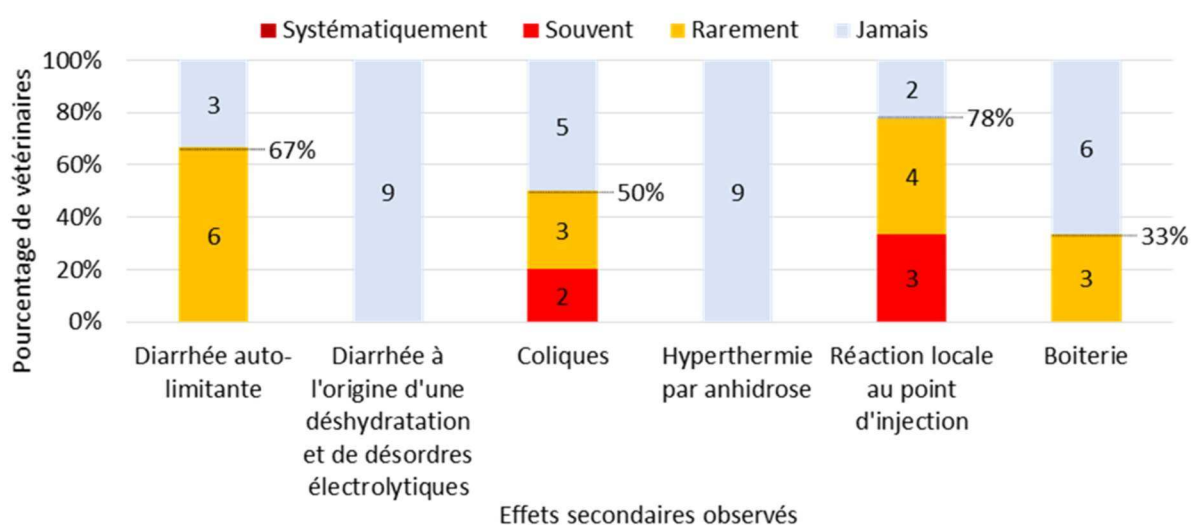


Figure 46 : Fréquence des effets secondaires observés par les vétérinaires (n=9 à 10) après administration de tulathromycine par injection aux poulains atteints de rhodococcose.

1.2.5.6. A propos de la gamithromycine

Question 18 : Prescrivez-vous de la gamithromycine pour le traitement de la rhodococcose ? (26 réponses)

La majorité (15/26 ; 58%) ne prescrit pas de gamithromycine pour le traitement de la rhodococcose. Cinq vétérinaires (5/26 ; 19%) ne l'utilisent qu'en monothérapie et six (6/26 ; 23%) en monothérapie ou bithérapie. Lorsqu'elle est prescrite en bithérapie, la tulathromycine est associée à la rifampicine ou à la doxycycline.

Questions 19a à 19c : Si oui, à quelle posologie ? Quelle voie d'administration utilisez-vous ? (11 réponses)

La gamithromycine est majoritairement prescrite à la dose de **6 mg/kg tous les 7 jours** (10/11 ; 91%). Un vétérinaire renouvelle les injections tous les 5 jours. Tous les vétérinaires administrent la molécule par **voie intraveineuse lente, diluée** dans du chlorure de sodium, du Ringer Lactate® ou de l'eau pour préparation injectable, à un débit variant de 100 ml sur une minute à 1 litre sur 20 minutes.

Question 19d : Dans quelles circonstances avez-vous recours à cette molécule ? (11 réponses)

La majorité (6/11 ; 55%) évoque avoir eu recours à la gamithromycine **à la suite de l'indisponibilité de la rifampicine**. Trois vétérinaires indiquent utiliser dorénavant cette molécule **en première intention**. Trois autres l'utilisent **en seconde intention** (résistance à la rifampicine, non réponse aux autres molécules, intolérance des macrolides administrés par voie orale).

Questions 19e et 19f : Avez-vous dû gérer des effets secondaires, ou des effets secondaires vous ont-ils été rapportés suite à l'administration de gamithromycine ? (10 à 11 réponses)

Les effets secondaires observés après injection de gamithromycine sont rapportés sur la Figure 47. Les autres effets secondaires rapportés par les vétérinaires sont l'apparition de « douleurs parfois violentes en milieu/fin de perfusion », de « signes neurologiques transitoires lors d'une administration intraveineuse trop rapide » et de « démangeaisons et d'œdème sur la tête ».

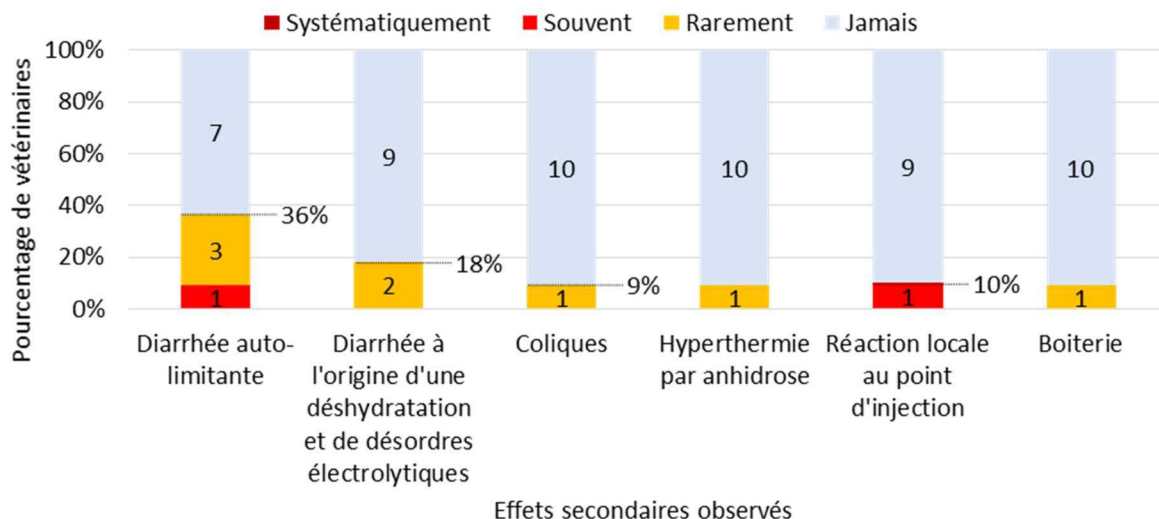


Figure 47 : Fréquence des effets secondaires observés par les vétérinaires (n=10 à 11) après administration de gamithromycine par injection aux poulains atteints de rhodococcosse.

1.2.5.7. *A propos de la doxycycline*

Question 20 : Prescrivez-vous de la doxycycline pour le traitement de la rhodococcose ? (26 réponses)

Onze vétérinaires (11/26 ; 42%) ont indiqué ne pas prescrire de doxycycline pour le traitement de la rhodococcose (excepté une fois pour l'un d'entre eux, en raison de l'indisponibilité de la rifampicine). Parmi les quinze vétérinaires (15/26 ; 58%) qui ont recours à la doxycycline, deux l'utilisent uniquement en **monothérapie** (2/15 ; 13%), onze uniquement **en association avec un macrolide** (11/15 ; 73%), et deux en monothérapie ou en bithérapie.

Questions 21a et 21b : Si oui, à quelle(s) forme(s) galénique(s) avez-vous recouru ? A quelle posologie ? (16 réponses)

Tous les vétérinaires ont indiqué prescrire la doxycycline à la posologie de **10 mg/kg PO toutes les 12 heures**, et avoir recours aux spécialités vétérinaires formulées sous forme de poudre à dissoudre dans l'eau. La majorité utilise les spécialités concentrées à 200 mg/g (11/16 ; 69%). Les cinq autres vétérinaires utilisent celles concentrées à 500 mg/g.

Question 21c : Dans quelles circonstances avez-vous recouru à cette molécule ? (13 réponses)

Les vétérinaires ont recours à la doxycycline dans différentes circonstances pour le traitement de la rhodococcose, la principale étant pour palier l'**indisponibilité de la rifampicine** (7/13). Cette molécule est aussi utilisée en cas de résistance ou de non réponse au traitement mis en place en première intention (2/13) ; **en relais du traitement initial** (2/13) ; **sur des poulains présentant des lésions légères**, afin de limiter l'usage des autres antibiotiques (1/13) ; **sur des poulains exprimant des symptômes graves**, en association avec de la gamithromycine (1/13) ; ou encore en première intention sur des poulains présentant des signes cliniques, un score d'abcès supérieur à 5 cm et une numération leucocytaire supérieure ou égale à 20 000 globules blancs (1/13). Un vétérinaire a jugé l'association doxycycline-azithromycine peu efficace sur les cas qu'il a traités.

Questions 21d et 21e : Avez-vous dû gérer des effets secondaires, ou des effets secondaires vous ont-ils été rapportés suite à l'administration de gamithromycine ? (15 réponses)

Les effets secondaires observés suite à l'administration de doxycycline par voie orale sont rapportés sur la Figure 48. Les vétérinaires n'ont pas indiqué avoir été confrontés à d'autres effets secondaires que ceux mentionnés.

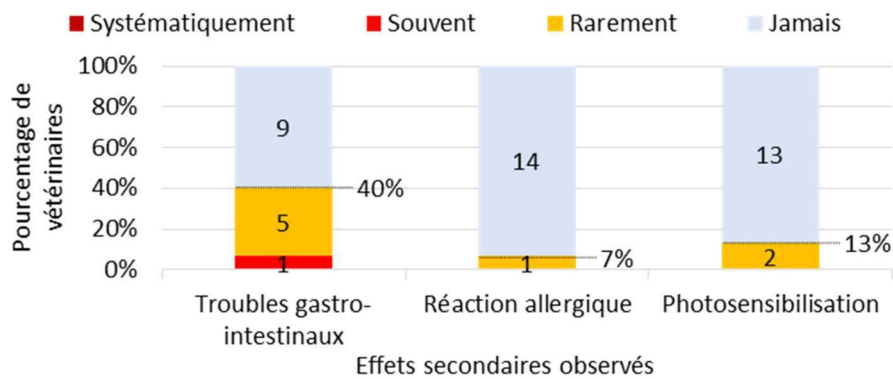


Figure 48 : Fréquence des effets secondaires observés par les vétérinaires (n=15) après administration de doxycycline par voie orale aux poulains atteints de rhodococcose.

1.2.6. Observance du traitement

Question 22a : De manière générale, comment qualifieriez-vous la qualité de l'observance suite à la mise en place d'un traitement antibiotique contre la rhodococcose ? (26 réponses)

La majorité (23/26 ; 88%) juge que l'observance est bonne, 48% des vétérinaires (12/26) la considèrent « acceptable » et 44% (11/26) « satisfaisante ». Deux vétérinaires (2/26 ; 8%) la jugent « moyenne ». Un vétérinaire ne s'est pas prononcé sur cette question.

Question 22b : Si vous pouviez avoir n'importe quelle formulation de l'antibiotique le plus efficace contre la rhodococcose, que préféreriez-vous ? (26 réponses)

Les avis sont partagés entre une formulation *per os* et une formulation injectable. La moitié des vétérinaires souhaiterait disposer d'une **formulation *per os* facile d'administration** (formulation prête à l'emploi, sous forme de pâte orale, appétante), à administrer **une fois par jour**. L'autre moitié évoque l'usage d'une **formulation injectable** administrée par voie **intramusculaire** (majoritairement) ou intraveineuse, **tous les jours ou tous les deux jours** (majoritairement) ou une fois par semaine.

1.2.7. Suivi du traitement

Question 23 : Quelle est la durée initiale de votre prescription ? (26 réponses)

La durée initiale de la prescription faite par les vétérinaires varie de **1 à 6 semaines**. La répartition des réponses est représentée sur la Figure 49. La majorité ordonne initialement un traitement d'une durée de **3 semaines** (11/26 ; 42%).

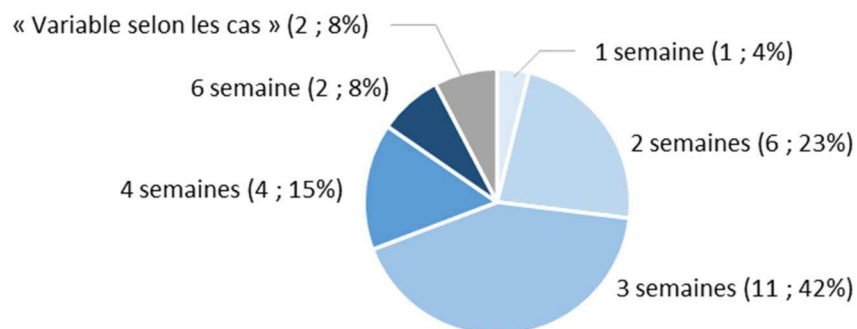


Figure 49 : *Durée initiale de la prescription d'un traitement antibiotique contre la rhodococcose faite par les vétérinaires (n=26).*

Question 24 : *Réalisez-vous un suivi du poulain suite à la mise en place du traitement antibiotique ? (26 réponses)*

Un seul vétérinaire (1/26 ; 4%) a indiqué ne pas mettre en place de suivi suite à la mise en place d'un traitement antibiotique contre la rhodococcose.

Question 24a : *A quelle fréquence réalisez-vous un suivi du poulain suite à la mise en place du traitement ? (25 réponses)*

La fréquence du suivi réalisé par les vétérinaires varie de **toutes les semaines à tous les mois**. La répartition des réponses est représentée sur la Figure 50. La majorité réalise un suivi **toutes les semaines** (11/25 ; 44%).

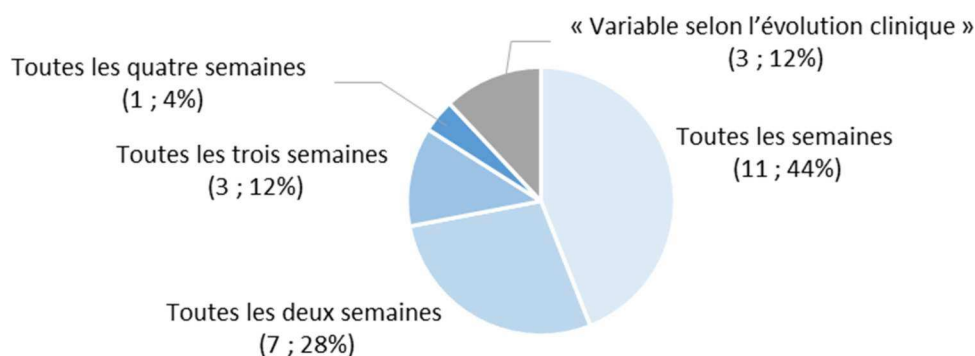


Figure 50 : *Fréquence du suivi réalisé par les vétérinaires (n=25) suite à l'instauration d'une antibiothérapie contre la rhodococcose.*

Question 24b : *Quels examens réalisez-vous lors de ces réévaluations ? (25 réponses)*

La distribution des réponses est représentée sur la Figure 51. En parallèle d'un **examen clinique**, les examens complémentaires les plus réalisés lors des suivis sont une **échographie thoracique** et une **numération/formule sanguine**. Un vétérinaire a précisé recourir à la

radiographie thoracique uniquement sur les cas graves. Aucun vétérinaire n'a indiqué réaliser un autre type d'examen complémentaire que ceux mentionnés.

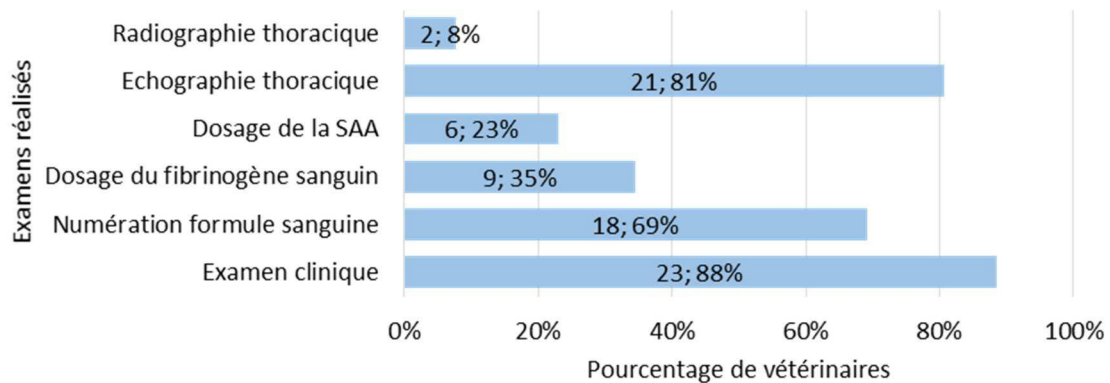


Figure 51 : Examens complémentaires réalisés par les vétérinaires (n=25) lors du suivi des poulains atteints de rhodococcose.

Question 24c et 24d : Faites-vous évoluer la dose du/des antibiotique(s) en fonction du poids du poulain ? (25 réponses) Si oui, à quelle fréquence ? (20 réponses)

La majorité (20/25 ; 80%) fait évoluer la dose de l'antibiotique au cours du traitement en fonction de l'évolution du poids du poulain. Ces vétérinaires ont indiqué réévaluer le poids du poulain à des fréquences variables : toutes les semaines (10/20 ; 50%), toutes les deux semaines (6/20 ; 30%), toutes les trois semaines (3/20 ; 15%), ou encore selon une « estimation visuelle » (1/20 ; 5%).

Question 24e : Quels sont vos critères pour décider de l'arrêt du traitement ? (25 réponses)

Les critères de décision de l'arrêt du traitement s'appuient principalement sur des paramètres cliniques et des résultats d'examens complémentaires. Pour certains vétérinaires (2/25 ; 8%), la décision repose sur un seul critère, comme l'amélioration clinique ou un examen échographique favorable. La majorité des vétérinaires (23/25 ; 92%) se base sur une **combinaison de plusieurs indicateurs** qui incluent souvent une absence de signes cliniques, la normalisation de la numération/formule sanguine et des paramètres de l'inflammation, ainsi qu'une disparition des lésions pulmonaires observées à l'échographie.

1.2.8. Echecs thérapeutiques

Question 25 : Avez-vous déjà été confrontés à des échecs thérapeutiques pour le traitement de la rhodococcose ? (26 réponse) Si oui, connaissez-vous la raison ? (18 réponses)

La majorité des vétérinaires qui ont répondu à l'enquête (19/26 ; 73%) a été confrontée à des échecs thérapeutiques pour le traitement de la rhodococcose. Parmi eux,

six ont indiqué ne pas connaître la raison de ces échecs. Les autres vétérinaires ont mis en cause des infections par une souche de *R. equi* résistante aux antibiotiques prescrits (5/18), la présence de co-infections (3/18) ou/et la présence de co-infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques (4/18). Les autres raisons rapportées sont : une prise en charge tardive ou une atteinte trop grave, la présence d'abcès abdominaux, l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, ou encore une moindre efficacité de la doxycycline.

Question 26 : Si vous avez été confrontés à des cas de résistance, à quelle(s) molécule(s) Rhodococcus equi était-elle résistante ? (8 réponses) A quel traitement antibiotique avez-vous alors eu recours ? A-t-il été efficace ? (9 réponses)

Les vétérinaires ont indiqué avoir été confrontés à des infections causées par des bactéries (*R. equi*) résistantes à la **rifampicine** (4/8), à l'**azithromycine** (5/8), à la **gamithromycine** (1/8), et plus généralement aux **macrolides** (1/8), et à la **doxycycline** (1/8). Les traitements alors tentés par sept vétérinaires ont été rapportés dans le Tableau 9. Un vétérinaire rapporte avoir fait un essai avec l'association pénicilline-oxytétracycline qui s'est révélé efficace.

Tableau 9 : Cas de résistances rencontrés par les vétérinaires (n=7) et efficacité du traitement antibiotique mis en place.

Molécule à laquelle <i>R. equi</i> était résistante	Traitement antibiotique mis en place	Traitement efficace ?
Rifampicine	Gamithromycine	Oui
	Azithromycine en monothérapie	Non renseigné
Azithromycine	Gamithromycine	Non renseigné
		Oui (« après plusieurs mois »)
Azithromycine, gamithromycine	Clarithromycine et doxycycline	Non renseigné
Rifampicine et macrolides	Doxycycline, marbofloxacin	Non (« si cas déjà très avancés »)
Rifampicine et azithromycine	Gamithromycine	Oui

1.2.9. Remarques émises par les vétérinaires

En fin de questionnaire, un vétérinaire a évoqué les problématiques suivantes :

- ✗ de nombreuses **non-réponses au traitement malgré un antibiogramme sensible** ;
- ✗ de nombreux **échecs thérapeutiques sur les cas d'abcès abdominaux ou d'ostéomyélites** causés par *R. equi* ;
- ✗ l'existence de cas de ne répondant pas à la gamithromycine ou à l'association azithromycine-doxycycline mais répondant à l'association **azithromycine-rifampicine**.

Un autre vétérinaire évoque l'efficacité de la mise en place d'un **autovaccin** pour la prévention de la rhodococcose dans un élevage où l'affection était présente.

2. Elaboration et résultats de l'enquête auprès des éleveurs d'équidés

2.1. Construction et diffusion de l'enquête

2.1.1. Population cible et objectifs

Cette enquête a été réalisée auprès des éleveurs d'équidés qui ont **enregistré des naissances au cours des trois dernières années** et qui ont **hébergé dans leur structure des poulains âgés de 1 à 6 mois**.

Son objectif était d'obtenir un retour des éleveurs sur :

- ✓ leur **degré de connaissance** de la rhodococcose ;
- ✓ les **pratiques de détection et de prévention** mises en place contre cette affection ;
- ✓ la manière dont ils **administrent les traitements** aux poulains et les difficultés qu'ils peuvent rencontrer ;
- ✓ les **effets secondaires** observés suite à l'administration du traitement ;
- ✓ leur ressenti quant à l'**efficacité** du traitement ;
- ✓ la question grandissante de l'**antibiorésistance**.

2.1.2. Contenu et organisation du questionnaire

Le contenu détaillé de l'enquête est disponible dans l'Annexe B. L'étiologie et les présentations cliniques de la rhodococcose sont rappelées en introduction pour les éleveurs qui ne connaissent pas cette affection. L'enquête a été divisée en dix rubriques, dont quatre sont accessibles à tous les répondants. Des parcours personnalisés ont été mis en place grâce à des « questions conditionnelles », qui orientent les répondants vers des rubriques spécifiques en fonction de leurs réponses, rendant ainsi l'enquête plus pertinente et fluide pour chacun. L'enquête comporte un total de 41 questions, dont 36 obligatoires. Pour les éleveurs qui n'ont jamais été confrontés à la rhodococcose, l'enquête est très rapide et ne compte que 13 questions obligatoires. Un commentaire libre peut être laissé en fin de questionnaire. Toutes les questions sont numérotées afin de pouvoir y faire facilement référence. L'anonymat du questionnaire vise à encourager des réponses sincères, garantissant ainsi une collecte de données plus représentative des pratiques des éleveurs.

✓ Informations générales sur l'élevage (Annexe B.2)

Dans cette première rubrique, les éleveurs sont interrogés sur le type d'équidés élevés (chevaux ou poneys, ânes et/ou mules), le département où se situe l'élevage (Q1), le nombre d'équidés détenus (Q2), la superficie de l'élevage (Q3), le nombre de naissances annuelles (Q4), et les activités menées dans l'élevage (étalonnage, accueil de juments extérieures pour la mise à la reproduction) (Q5). La réponse à ces questions est obligatoire et vise à mettre en perspective les réponses obtenues dans les sections suivantes.

✓ Niveau de connaissance de la rhodococcose, prévalence dans l'élevage et moyens de surveillance (Annexe B.3)

Les éleveurs sont d'abord interrogés sur le degré de connaissance de la rhodococcose qu'ils estiment avoir (affection connue, vaguement connue ou inconnue) (Q6). La question suivante porte sur la prévalence de l'affection dans l'élevage (absente, sporadique ou endémique) (Q7).

Des signes cliniques de la rhodococcose sont listés dans la question 8a. Les éleveurs sont invités à sélectionner ceux qui les incitent à contacter leur vétérinaire sans tarder. Si un protocole de surveillance de cette affection a été mis en place, ils peuvent le décrire dans la question suivante (Q8b).

Dans la dernière question de cette rubrique (Q9) il est demandé aux éleveurs s'ils mettent en place des moyens de prévention contre la rhodococcose. Des domaines où ces mesures peuvent être appliquées sont donnés en exemple dans la description. Seuls les éleveurs qui ont répondu « Oui » à cette question accèdent à la rubrique suivante (Annexe B.4). Les autres sont directement dirigés vers la rubrique portant sur les traitements (Annexe B.5).

A l'exception de la question 8b, la réponse à ces questions est obligatoire.

✓ Mesures de prévention mises en place contre la rhodococcose (Annexe B.4)

Cette rubrique comporte 5 questions à choix multiples (Q9A à Q9E). Chacune aborde un domaine où des mesures de prévention peuvent être mises en place (conduite d'élevage, gestion des pâtures, gestion des bâtiments, mesures médicales, par rapport à une éventuelle activité de haras). Pour chaque situation, une liste de mesures préventive est proposée. Les éleveurs peuvent également indiquer qu'aucune mesure n'est mise en place ou en ajouter dans l'option « Autre ». La dernière question est ouverte (Q9F). Les éleveurs sont invités à y inscrire les mesures préventives qui leur semblent réellement efficaces. Seule la réponse aux deux dernières questions n'est pas obligatoire.

- ✓ Présentation du traitement antibiotique de première intention contre la rhodococcose : rifampicine et macrolides (Annexe B.5)

Dans la question 10, il est demandé aux éleveurs s'ils ont déjà administré un traitement contre la rhodococcose à un poulain. Ceux qui répondent « Non » sont directement dirigés vers la dernière rubrique du questionnaire (Annexe B.11).

Pour faciliter la réponse à cette question et celles de la section suivante, cette rubrique débute par une présentation des molécules utilisées en première intention pour le traitement de la rhodococcose : la rifampicine, associée à un macrolide à administrer par voie orale (érythromycine, azithromycine ou clarithromycine). Pour chaque molécule, il est indiqué s'il existe une spécialité vétérinaire ou s'il s'agit d'un médicament humain à se procurer en pharmacie, en précisant la forme galénique (gélules, comprimés...) et les noms déposés les plus courants. Des images des boîtes des médicaments ont été également ajoutées.

- ✓ Modalités d'administration des antibiotiques (macrolides et rifampicine) par voie orale, difficultés rencontrées, et effets secondaires (Annexe B.6)

Les éleveurs sont d'abord interrogés sur le nombre de poulains auxquels ils ont dû administrer un traitement contre la rhodococcose (Q10A-1) et leur compréhension de la prescription et son observance (Q10A-2).

Ils sont ensuite interrogés sur la manière dont ils administrent le traitement par voie orale aux poulains (Q10A-3), l'intervalle de temps laissé entre l'administration des molécules (Q10A-4), les difficultés rencontrées (Q10A-5), les effets secondaires observés (Q10A-6), et leur ressenti quant à l'efficacité du traitement (Q10A-7).

- ✓ Présentation des macrolides existant sous une formulation injectable et utilisable pour le traitement de rhodococcose : tulathromycine et gamithromycine (Annexe B.7)

Comme précédemment, cette rubrique débute par une présentation de la tulathromycine et de la gamithromycine. Dans la question 10-B, il est demandé aux éleveurs si un de leurs poulains a déjà reçu une injection de l'une ou l'autre de ces molécules. Ceux qui répondent « Non » ou « Je ne sais pas » sont directement dirigés vers la rubrique portant sur la doxycycline (Annexe B.9).

- ✓ Usage de la tulathromycine et/ou de la gamithromycine, effets secondaires rencontrés, et ressenti sur l'efficacité pour le traitement de la rhodococcose (Annexe B.8)

Les éleveurs sont interrogés sur le nombre de poulains auxquels ce type de traitement a été administré (Q10B-1), la molécule utilisée (tulathromycine et/ou de la gamithromycine) s'ils s'en souviennent (Q10B-2), la raison de ce choix thérapeutique s'ils la connaissent (Q10B-3), les effets secondaires observés (Q10B-4), et leur ressenti quant à l'efficacité du traitement par rapport à l'usage de l'association de rifampicine et d'un macrolide administré par voie orale (Q10B-5).

✓ Présentation de la doxycycline (Annexe B.9)

De la même manière, cette rubrique débute par une présentation de la doxycycline. Dans la question 10-C, il est demandé aux éleveurs si cette molécule a déjà été prescrite à l'un de leurs poulains pour le traitement de la rhodococcose. Ceux qui répondent « Non » ou « Je ne sais pas » sont directement dirigés vers la dernière rubrique du questionnaire (Annexe B.11).

✓ Usage de la doxycycline, effets secondaires rencontrés, et ressenti sur l'efficacité pour le traitement de la rhodococcose (Annexe B.10)

Les éleveurs sont interrogés sur le nombre de poulains auxquels ce type de traitement a été administré (Q10C-1), la raison de ce choix thérapeutique s'ils la connaissent (Q10C-2), les effets secondaires observés (Q10C-3), et leur ressenti quant à l'efficacité du traitement par rapport à l'usage de l'association de rifampicine et d'un macrolide administré par voie orale (Q10C-4).

✓ Niveau de sensibilité des éleveurs à la problématique de l'antibiorésistance et à l'usage prudent des antibiotiques (Annexe B.11)

La définition de l'antibiorésistance est rappelée en introduction de cette rubrique. Dans la question 11 les éleveurs sont interrogés sur le ressenti quant au niveau d'antibiorésistance aux antibiotiques utilisés pour le traitement de la rhodococcose en France (faible, moyen, élevé, ou sans avis sur la question).

La question 12 porte sur les règles d'usage de la rifampicine liées à son appartenance à la catégorie des antibiotiques critiques, et leur connaissance par les éleveurs.

Enfin, l'avis des éleveurs sur la nécessité d'instaurer un traitement antibiotique pour les poulains atteints de manière subclinique est demandé dans question 13.

2.1.3. Moyens de diffusion

Pour les mêmes raisons que pour celui à destination des vétérinaires équins, le questionnaire a été conçu avec *Google Forms*. L'enquête a été diffusée via plusieurs canaux pour maximiser la participation des éleveurs. Le questionnaire a d'abord été envoyé par mail (via l'adresse cecile.mandement_19@envt.fr) à 1379 éleveurs de chevaux, dont les adresses mails étaient disponibles dans des catalogues d'élevage et sur l'annuaire des naisseurs de l'IFCE (Institut National du Cheval Français). Les mails ont été envoyés de manière individuelle afin qu'ils ne soient pas classés dans les indésirables. En parallèle, 39 associations de race et groupements d'éleveurs ont été contactées par mail. Cinq ont accepté de diffuser l'enquête auprès de leurs adhérents : le Groupement des Eleveurs de Trotteur du Sud-Ouest, l'Association Nationale Anglo-Arabe, l'Association Nationale Cheval du Vercors de Barraquand, l'Association Nationale du Poney Français de Selle, l'Association Française du Cheval Lusitanien et l'Association Nationale des Races Mulassières du Poitou. Le lien du questionnaire était joint au mail adressé aux vétérinaires afin que ces derniers puissent le diffuser, s'ils en avaient la possibilité, auprès des éleveurs de leur clientèle. L'enquête a également été accessible sur le site internet de l'ENVT. La diffusion s'est déroulée sur 8 semaines, du 28 août au 23 octobre 2024.

2.2. Résultats

Cent vingt-huit éleveurs d'équidés ont répondu à l'enquête, dont **six** qui élèvent exclusivement des ânes. Les réponses obtenues ont été traitées à l'aide du logiciel Excel, à partir duquel les graphiques présentés dans cette section ont été réalisés.

La présence de différences significatives entre les proportions observées dans deux groupes a été évaluée par un test de comparaison de deux proportions avec une approximation par la loi normale. Sous l'hypothèse nulle (absence de différence réelle entre les proportions des deux groupes), la statistique Z (Figure 52) suit une distribution normale centrée réduite. Un seuil de décision de $|Z| > 2$ a été retenu pour évaluer la significativité des différences, ce qui correspond à une p -valeur inférieure à 0,05 dans un test bilatéral. Si $|Z| > 2$, l'hypothèse nulle est rejetée et la différence entre les proportions des deux groupes est jugée significative. Cette approche par approximation normale est valable pour des échantillons de taille suffisamment grande ($n \times \hat{p} \geq 5$ et $n \times (1 - \hat{p}) \geq 5$ pour chaque groupe) afin d'assurer une approximation adéquate par la loi normale. Dans cette étude la taille des d'échantillons respecte cette condition, ce qui justifie l'application de cette méthode. **Lorsqu'une étude statistique des données a été**

réalisée, elle est représentée sur les figures de cette section de deux manières différentes. Les astérisques indiquent une différence significative ($|Z| > 2$) entre les deux groupes indiqués par les extrémités du trait situé sous l'astérisque. Les chiffres notés au-dessus des barres de diagramme indiquent une différence significative ($|Z| > 2$) entre les éléments représentés comparés deux à deux. La couleur rouge représente une différence significativement supérieure et la couleur bleue une différence significativement inférieure. Par exemple, pour la Figure 61 (cf. page 151), l'observation du signe clinique 7 incite significativement plus (chiffre noté en rouge) les éleveurs à contacter leur vétérinaire que l'observation des signes 4, 5 et 8 ; mais significativement moins (chiffre noté en bleu) que l'observation des signes 1, 2 et 3.

$$Z = \frac{\widehat{p}_1 - \widehat{p}_2}{\sqrt{\widehat{p}(1 - \widehat{p})\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}$$

Avec :

- \widehat{p}_1 et \widehat{p}_2 les proportions observées dans chacun des deux groupes ($\widehat{p}_1 = \frac{x_1}{n_1}$ avec x_1 correspondant au nombre d'occurrence et n_1 à la taille du groupe 1, idem pour \widehat{p}_2 avec le groupe 2)
- \widehat{p} la proportion combinée (calculée comme $\widehat{p} = \frac{x_1 + x_2}{n_1 + n_2}$)

Figure 52 : Formule utilisée pour le calcul de la statistique Z.

2.2.1. Informations générales sur les élevages

Question 1 : Dans quel département se situe votre élevage ? (128 réponses)

Les éleveurs qui ont répondu à l'enquête sont installés dans 48 départements différents. A l'exception de l'Orne (13 réponses), entre 1 à 6 réponses ont été collectées dans les autres départements (Figure 53).

Question 2 : Combien de chevaux détenez-vous au sein de votre élevage ? (128 réponses)

Le nombre de chevaux détenus par les éleveurs qui ont répondu à l'enquête varie entre 1 et 200. La répartition des réponses est représentée sur la Figure 54.

Question 3 : Quelle superficie dédiez-vous à l'élevage de vos chevaux (en ha) ? (128 réponses)

La superficie des élevages varie entre 0,5 et 2000 hectares. La répartition des réponses est représentée sur la Figure 55. Trois des éleveurs qui ont répondu à l'enquête (deux installés dans les Pyrénées-Atlantiques et un dans l'Ariège) placent leurs chevaux en estive durant l'été.

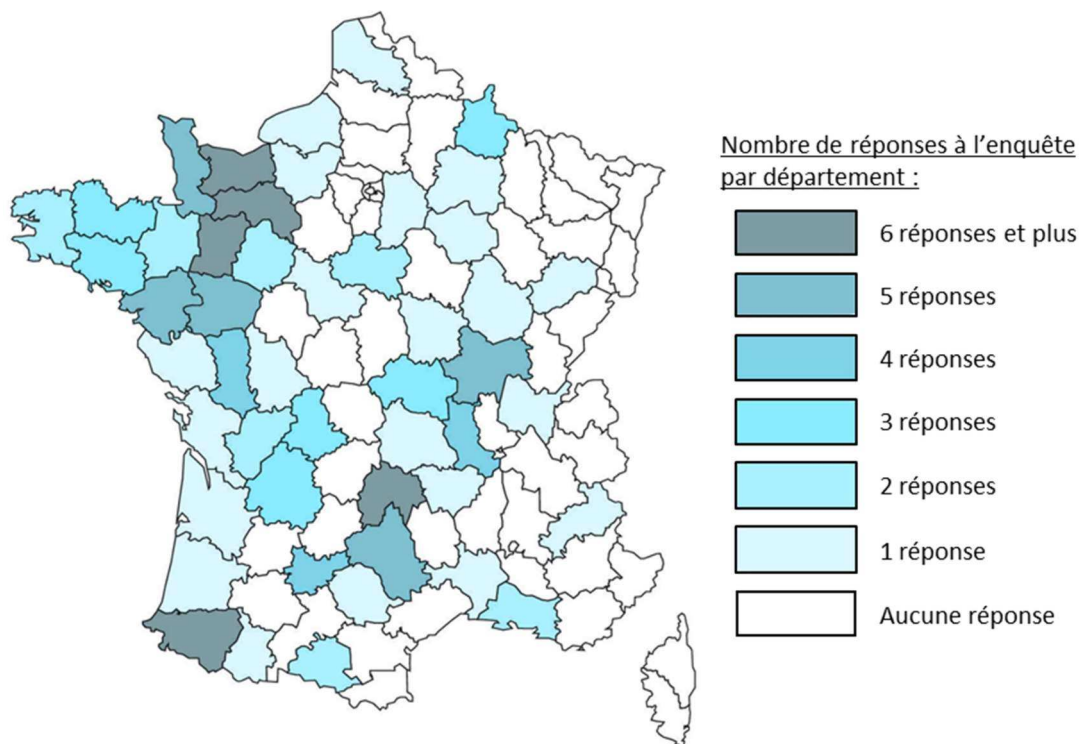


Figure 53 : Répartition géographique et nombre de réponses obtenues à l'enquête auprès des éleveurs d'équidés (n=128). Fond de carte vierge issu du site www.regions-departements-france.fr

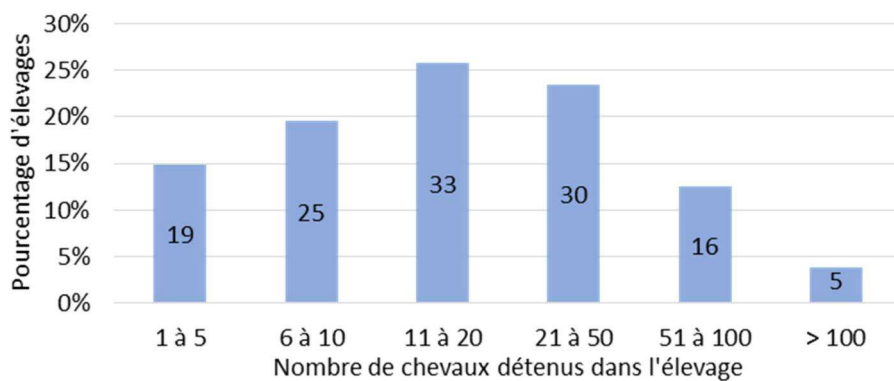


Figure 54 : Répartition du nombre de chevaux détenus dans les élevages (n=128).

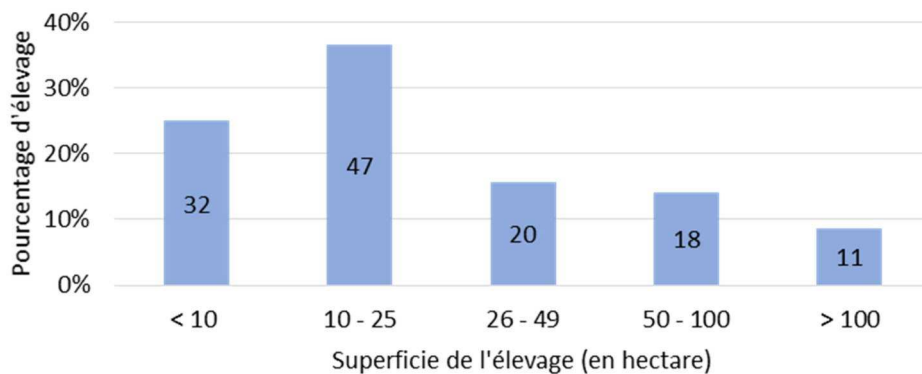


Figure 55 : Répartition de la superficie des élevages (n=128).

Question 4 : Combien de naissances avez-vous par an ? (128 réponses)

La majorité des éleveurs qui ont répondu à l'enquête (76/128 ; 59%) comptabilise entre 0 et 4 naissances par an. La répartition géographique des 20 élevages comptabilisant plus de 15 naissances par an est représentée sur la Figure 56.

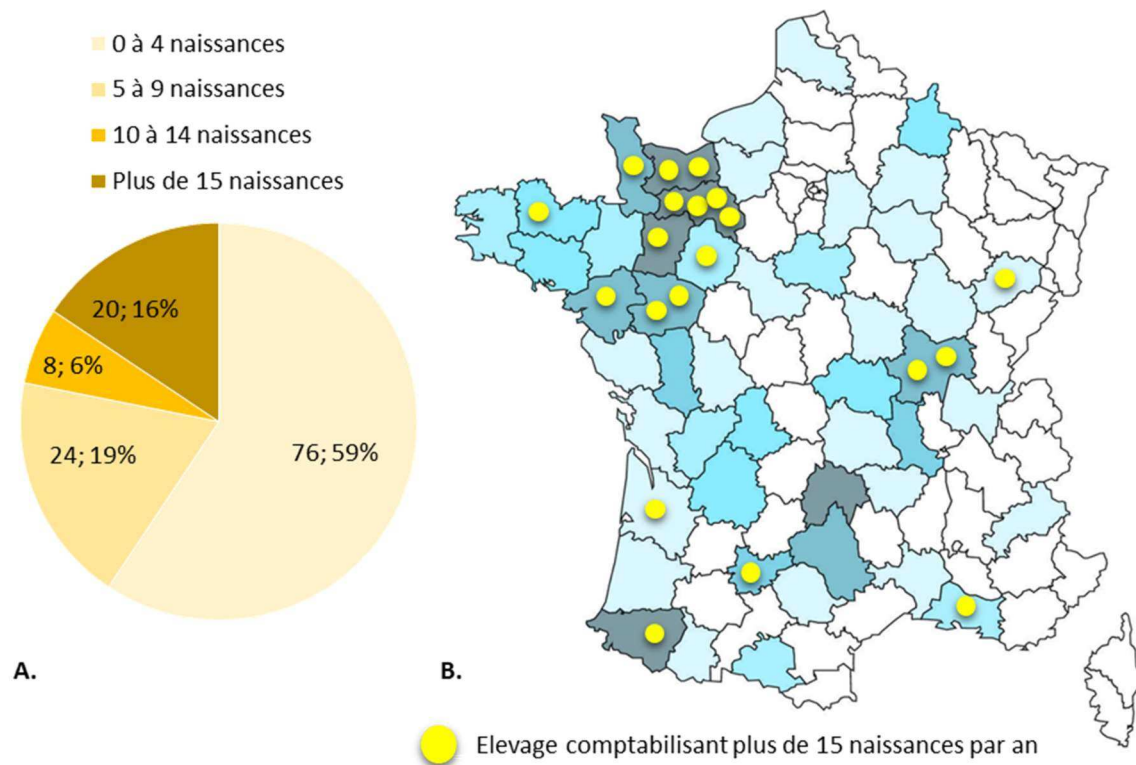


Figure 56 : Distribution des élevages (n=128) en fonction du nombre de naissances annuel (A) ; et répartition géographique des élevages comptabilisant plus de 15 naissances par an (B). Le code couleur utilisé pour le fond de carte correspond au nombre d'éleveurs qui ont participé à l'enquête par département et est légendé dans la Figure 53.

Question 5 : Avez-vous une activité d'étalonnier ou recevez-vous des juments pour suivi de reproduction et insémination ? (128 réponses)

Presque la moitié des éleveurs qui ont participé à l'enquête ont répondu « Oui » à cette question (61/128 ; 48%).

2.2.2. Degré de connaissance de la rhodococcose, prévalence de l'affection dans les élevages et moyens de surveillance mis en œuvre

Question 6 : Avant de lire l'introduction de ce questionnaire, connaissiez-vous la rhodococcose ? (128 réponses)

La majorité des éleveurs qui ont participé à l'enquête a répondu « Oui » à cette question (73/128 ; 57%). Les autres éleveurs ont indiqué connaître vaguement cette affection (28/128 ;

22%), ou l'ignorer totalement (27/128 ; 21%). Les six éleveurs qui élèvent exclusivement des ânes ne connaissaient pas la rhodococcose.

Seuls 35% (28/79) des éleveurs qui n'ont jamais eu cas de rhodococcose dans leur élevage connaissent cette affection. Parmi les élevages atteints de manière sporadique, 11% (4/37) des éleveurs ne la connaissent que vaguement (Figure 57).

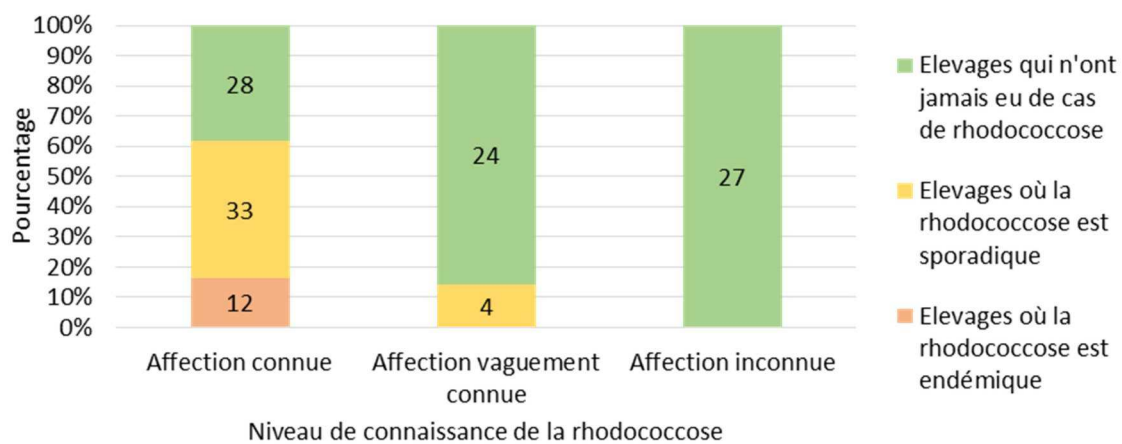


Figure 57 : Distribution des élevages (n=128) selon leur situation épidémiologique par rapport à la rhodococcose et le degré de connaissance de cette affection par les éleveurs.

Question 7 : Avez-vous déjà eu des cas de rhodococcose dans votre élevage ? (128 réponses)

La majorité des éleveurs qui ont répondu à l'enquête (79/128 ; 62%), dont les six qui élèvent exclusivement des ânes, n'a jamais eu de cas de rhodococcose dans leur élevage. La répartition géographique des élevages atteints par la rhodococcose de manière endémique et sporadique est représentée sur la Figure 58. A l'exception d'un élevage situé en Gironde, les élevages où cette affection est endémique sont situés dans les régions Basse-Normandie, Bretagne et Pays de la Loire.

Les relations entre le nombre de naissance annuel et la situation épidémiologique de la rhodococcose dans les élevages ont été étudiées dans la Figure 59.

Parmi les **élevages comptabilisant 0 à 4 naissances par an**, la proportion des élevages qui n'ont jamais eu de cas de rhodococcose (60/76 ; 79%) est significativement supérieure à la proportion des élevages où la rhodococcose est sporadique (14/76 ; 18%) ou endémique (2/76 ; 3%). La proportion des élevages où la rhodococcose est sporadique est significativement supérieure à celle où l'affection est endémique. Parmi les **élevages comptabilisant 5 à 14 naissances par an**, la proportion des élevages où la rhodococcose est endémique (2/32 ; 6%) est significativement inférieure à la proportion des élevages où la rhodococcose est sporadique

(13/32 ; 41%) ou absente (17/32 ; 53%). Parmi les **élevages comptabilisant plus de 15 naissances par an**, la proportion des élevages qui n'ont jamais eu de cas de rhodococcose (2/20 ; 10%) est significativement inférieure à la proportion des élevages où la rhodococcose est sporadique (10/20 ; 50%) ou endémique (8/20 ; 40%).

Parmi les **élevages qui n'ont jamais eu de cas de rhodococcose**, la proportion des élevages comptabilisant 0 à 4 naissances (60/79 ; 76%) est significativement supérieure à la proportion des élevages comptabilisant 5 à 14 naissances (17/79 ; 21,5%) ou plus de 15 naissances (2/79 ; 2,5%). La différence de proportion entre les élevages comptabilisant 5 à 14 naissances et plus de 15 naissances est également significative. Parmi les **élevages où la rhodococcose est sporadique**, aucune différence significative n'a été mise en évidence par rapport au nombre de naissances annuel. Parmi les **élevages où la rhodococcose est endémique**, la proportion des élevages comptabilisant plus de 15 naissances (8/12 ; 66,6%) est significativement supérieure à la proportion des élevages comptabilisant 5 à 14 naissances (2/12 ; 16,6%) ou 0 à 4 naissances (2/12 ; 16,6%).

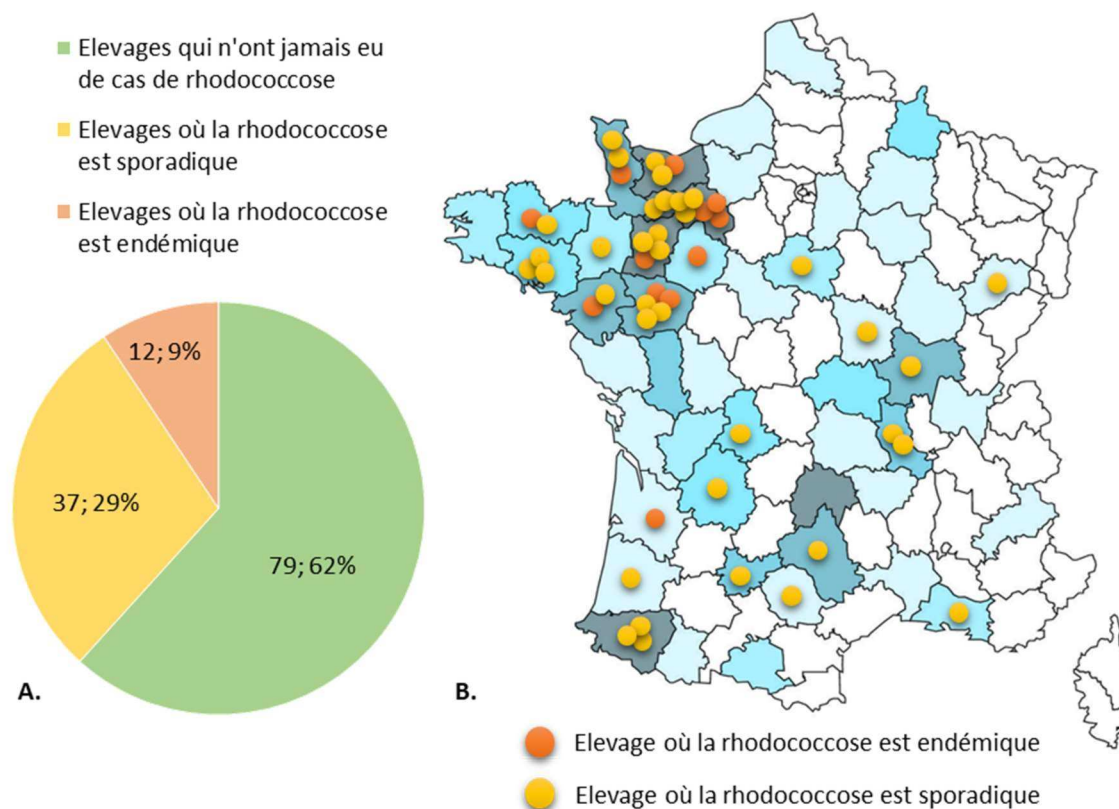


Figure 58 : Distribution des élevages (n=128) en fonction de leur situation épidémiologique par rapport à la rhodococcose (A) ; et répartition géographique des élevages atteints par cette affection de manière endémique et sporadique (B). Les élevages non représentés n'ont jamais eu de cas de rhodococcose. Le code couleur utilisé pour le fond de carte correspond au nombre d'éleveurs qui ont participé à l'enquête par département et est légendé dans la Figure 53.

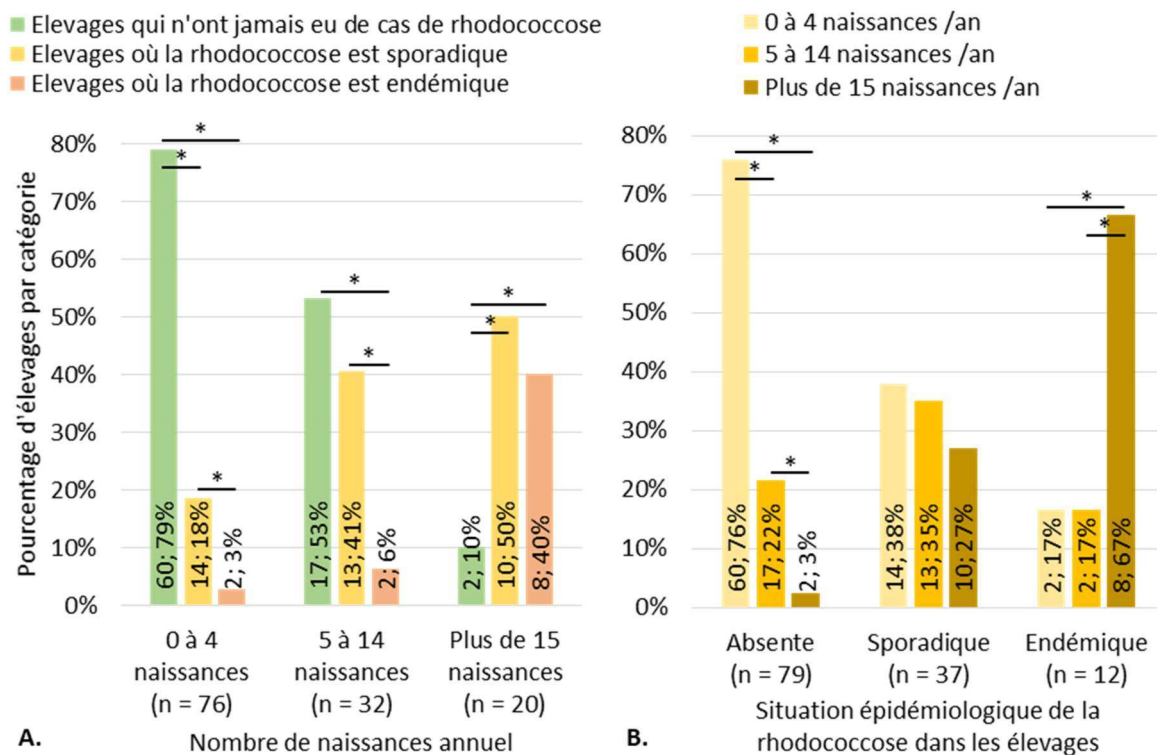


Figure 59 : Répartition des élevages (n=128) selon le nombre de naissances qu'ils comptabilisent chaque année (A) ; et selon leur situation épidémiologique vis-à-vis de la rhodococcose (B).

La distribution des élevages selon leur superficie, le nombre d'équidés détenus et la situation épidémiologique de la rhodococcose est représentée sur la Figure 60. Six élevages sur cent vingt-huit (trois parmi ceux n'ayant jamais eu de cas de rhodococcose et trois parmi ceux atteints de manière sporadique) ont été exclus pour la construction de ce nuage de points en raison d'une valeur de nombre d'équidés détenus ou de superficie de l'élevage renseignée de manière imprécise dans les questions 2 et 3. On peut voir que **les aires de répartition des élevages selon leur situation épidémiologique vis-à-vis de la rhodococcose se chevauchent.**

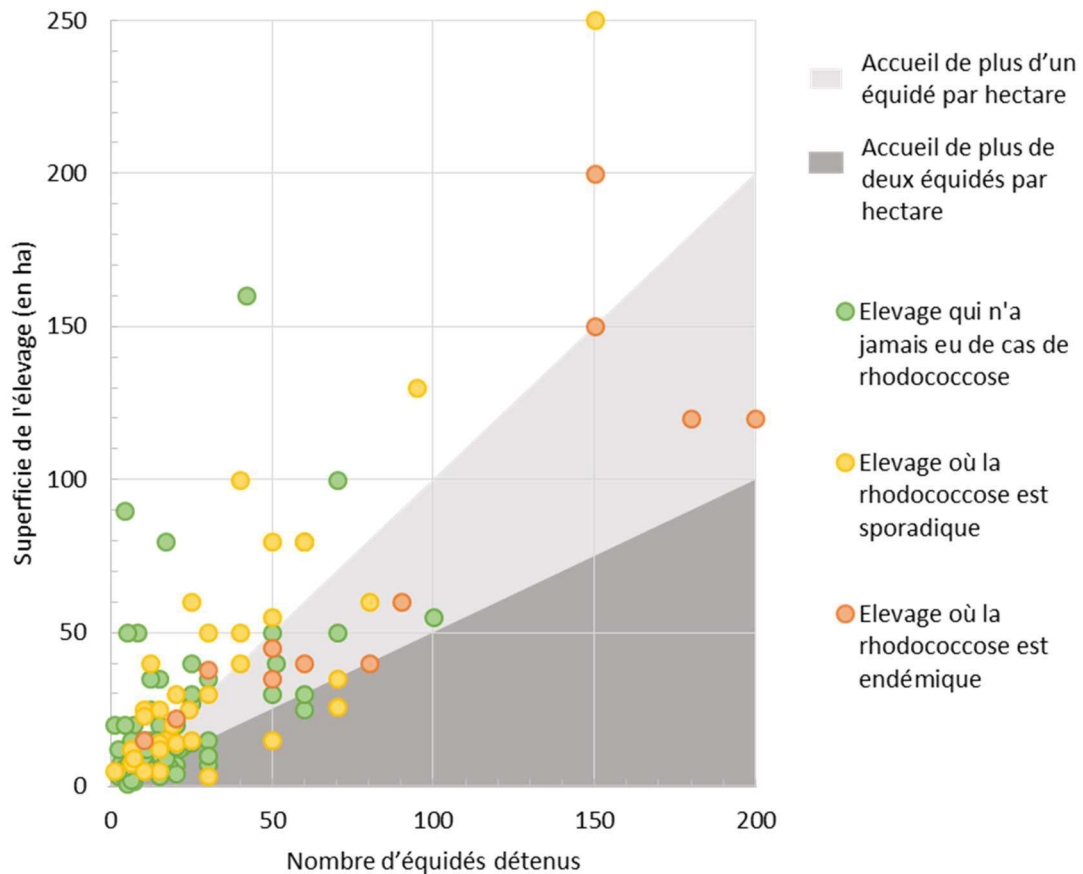
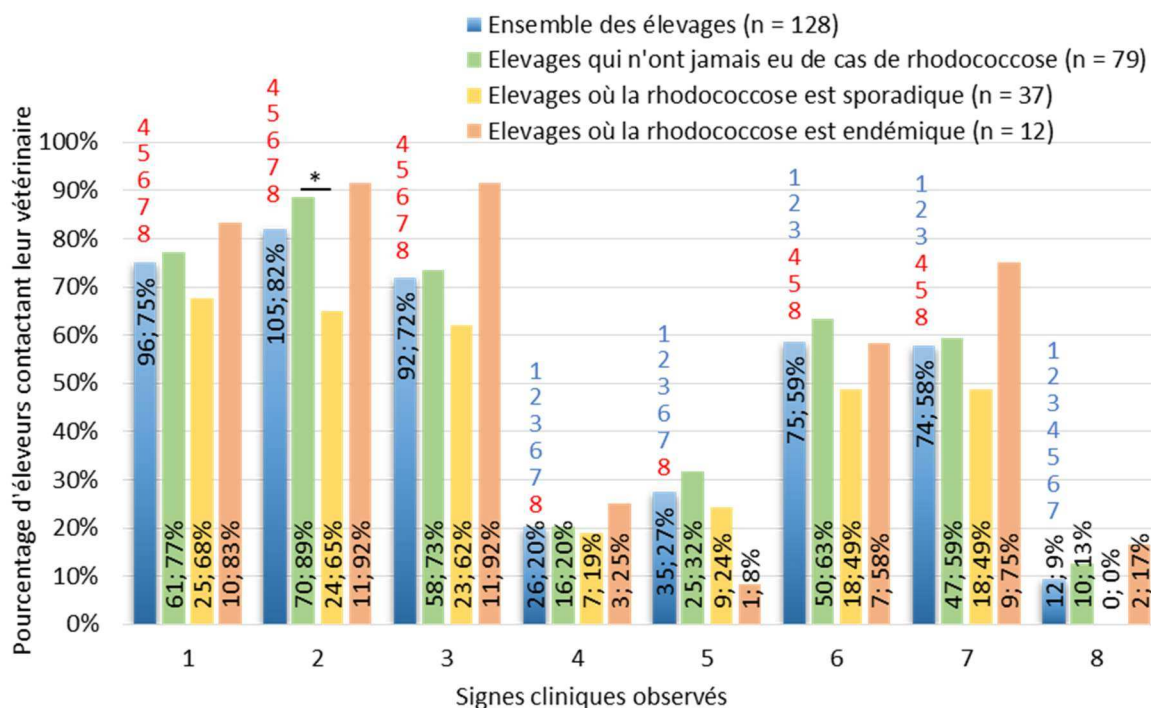


Figure 60 : Répartition des élevages (n=122) selon leur superficie et le nombre d'équidés détenus. Chaque élevage est représenté par un point.

Question 8a : Parmi les signes suivants présentés par un poulain de moins de 6 mois, le(s)quel(s) vous incite(nt) à contacter votre vétérinaire sans tarder ? (128 réponses)

Les éleveurs avaient le choix entre 8 propositions (question à choix multiple). Les réponses sont représentées sur la Figure 61. L'observation d'une **augmentation marquée de la fréquence respiratoire avec des difficultés respiratoires, d'un abattement associé à de l'hyperthermie (température rectale > 39°C)** ou de **toux associée à d'autres signes (abattement, hyperthermie...)** incite significativement plus les éleveurs à prendre contact avec leur vétérinaire que l'apparition d'une déformation physique (par exemple : gonflement d'une articulation, gonflement de l'auge...) ou que l'augmentation de la fréquence respiratoire au repos (FR > 25 mouvements par minute) associée à une température rectale > 38,5°C. L'observation d'un écoulement nasal ou d'une toux isolée incite significativement moins les éleveurs à contacter leur vétérinaire par rapport à tous les autres signes cliniques précités. Aucune différence significative n'a été observée pour la sensibilité des éleveurs à ces différents signes selon que la rhodococcosse est absente, sporadique ou endémique dans leur élevage

(excepté pour l'observation d'abattement associé à de l'hyperthermie entre les élevages où la rhodococcose est absente et les élevages où elle est sporadique).



- 1- Augmentation marquée de la fréquence respiratoire avec des difficultés respiratoires
- 2- Abattement et hyperthermie (température rectale > 39°C)
- 3- Toux associée à d'autres signes (abattement, hyperthermie...)
- 4- Toux isolée
- 5- Présence d'écoulement nasal
- 6- Apparition d'une déformation physique (par exemple : gonflement d'une articulation, gonflement de l'auge...)
- 7- Augmentation de la fréquence respiratoire au repos (FR > 25 mouvements par minute) et température rectale > 38,5°C
- 8- Je n'attends pas la présence d'éventuels signes et fais venir régulièrement mon vétérinaire pour réaliser un dépistage de pathologie respiratoire

Figure 61 : Distribution des élevages (n=128) selon les signes cliniques qui peuvent inciter les éleveurs à prendre rapidement contact avec leur vétérinaire.

Interprétation du diagramme avec l'exemple du signe clinique n°4 : parmi les 128 éleveurs qui ont répondu à la question, 26 éleveurs (soit 20%) contactent leur vétérinaire lorsqu'ils observent une toux isolée chez un poulain (barres de diagramme bleues) ; parmi les 79 éleveurs n'ayant jamais rencontré de cas de rhodococcose, 16 éleveurs (soit 20%) contactent leur vétérinaire lorsqu'ils observent une toux isolée chez un poulain (barres de diagramme vertes) ; parmi les 37 éleveurs travaillant dans un élevage où la rhodococcose est sporadique, 7 éleveurs (soit 19%) contactent leur vétérinaire lorsqu'ils observent une toux isolée chez un poulain (barres de diagramme jaunes) ; enfin, parmi les 12 éleveurs travaillant dans un élevage où la rhodococcose est endémique, 1 éleveur (soit 8%) contacte son vétérinaire lorsqu'il observe une toux isolée chez un poulain (barres de diagramme orange). Les chiffres notés au-dessus des barres de diagramme bleues indiquent une différence significative ($|Z| > 2$) entre les proportions d'éleveurs sensibles aux différents signes cliniques, comparées deux à deux (cf. page 144).

Il faut être vigilant sur l'interprétation du pourcentage des éleveurs qui ont sélectionné l'option « Je n'attends pas la présence d'éventuels signes et fais venir régulièrement mon vétérinaire pour réaliser un dépistage de pathologie respiratoire ». Parmi les 10 réponses

apportées par des éleveurs qui n'ont jamais été confrontés à des cas de rhodococcose, 7 d'entre eux ne connaissaient pas cette affection avant de lire l'introduction de ce questionnaire et n'ont pas indiqué mettre en place un protocole de détection avec leur vétérinaire. Les 3 autres éleveurs connaissaient cette affection mais un seul a indiqué réaliser une surveillance.

Question 8b : Si vous avez mis en place un protocole de détection de la rhodococcose avec votre vétérinaire, en quoi consiste-t-il ? (38 réponses)

Parmi les 38 éleveurs qui ont répondu à cette question, 20 ont indiqué ne pas mettre en place de protocole de surveillance de la rhodococcose. Les réponses apportées par les 18 autres éleveurs sont répertoriées dans le Tableau 10. L'acte de détection le plus mentionné est l'**échographie pulmonaire**. Dans les élevages où l'affection n'est pas ou peu présente, la réalisation d'une échographie est demandée en cas de « doute » de la part de l'éleveur. Dans deux élevages où la rhodococcose est endémique, une échographie est réalisée dès que les poulains atteignent un mois d'âge. La fréquence de répétition de cet acte n'a pas été précisée par les éleveurs.

Tableau 10 : Actes inclus dans les protocoles de détection de la rhodococcose décrits par les éleveurs (n=128).

Actes cités	Nombre de mentions
Echographie des poumons	8
Surveillance des poulains	5
Prise de sang	4
Mesure quotidienne de la température rectale	
Analyse PCR sur crottins	1

Question 9 : Mettez-vous en place des mesures de prévention contre la rhodococcose ? (128 réponses)

La majorité des éleveurs qui ont répondu à l'enquête (97/128 ; 76%) ne met pas en place des mesures de prévention contre la rhodococcose. Tous les autres éleveurs, qui ont répondu « Oui » à cette question, ont indiqué connaître la rhodococcose avant de lire l'introduction du questionnaire. La répartition des réponses apportées selon la situation épidémiologique des élevages est représentée sur la Figure 62. Le taux d'éleveurs instaurant des mesures de prévention est significativement inférieur dans les élevages où la rhodococcose est absente par rapport aux élevages où elle est sporadique ou endémique.

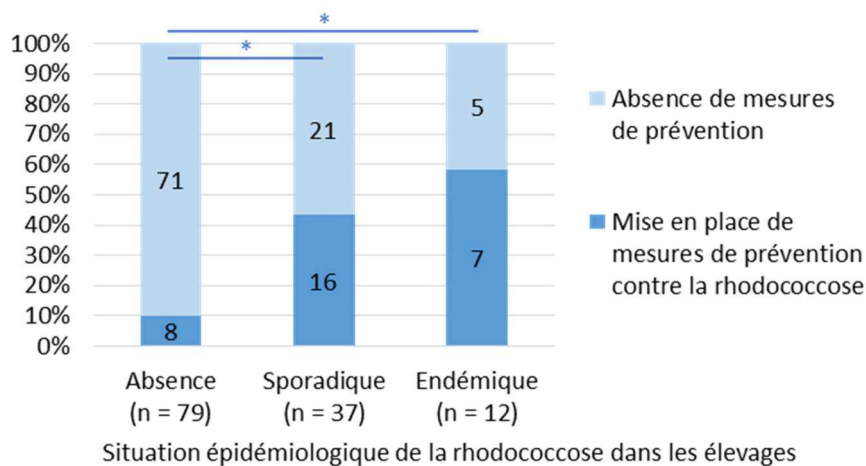


Figure 62 : Distribution des élevages (n=128) selon la mise en place de mesures de prévention contre la rhodococcose et leur situation épidémiologique vis-à-vis de cette affection.

2.2.3. Mesures de prévention mises en place contre la rhodococcose

Dans cette section, la comparaison statistique des pourcentages de réponses selon la catégorie épidémiologique des élevages n'a pas été effectuée en raison des tailles d'échantillon trop faibles pour assurer une approximation adéquate par la loi normale.

Question 9A : Quelle(s) mesure(s) préventive(s) contre la rhodococcose mettez-vous en place concernant la conduite d'élevage ? (31 réponses)

La répartition des réponses est représentée sur la Figure 63. Un éleveur a répondu ne pas mettre en place de mesures préventives concernant la conduite d'élevage. Trois éleveurs ont sélectionné la réponse « Autre ». Ils ont indiqué « isoler les juments quelques jours au retour de l'insémination », « mettre en quarantaine les chevaux arrivants et arrêter les mouvements de chevaux pendant la période d'élevage », et avoir « retiré une poulinière porteuse de la maladie ».

Question 9B : Quelle(s) mesure(s) préventive(s) contre la rhodococcose mettez-vous en place concernant la gestion des pâtures ? (31 réponses)

La répartition des réponses est représentée sur la Figure 64. Un seul éleveur a indiqué réaliser un retrait régulier des crottins. Il travaille dans un élevage d'une superficie de 250 hectares et hébergeant 150 chevaux. Parmi les mesures préventives proposées, la rotation de parcelle en fonction de la hauteur de l'herbe est privilégiée par rapport aux autres mesures. Aucun éleveur travaillant dans un élevage qui n'a jamais eu de cas de rhodococcose n'a indiqué arroser les zones poussiéreuses, labourer sur 20 cm puis semer les parcelles contaminées à l'automne ou chauler les parcelles contaminées au printemps. Trois éleveurs ont répondu ne

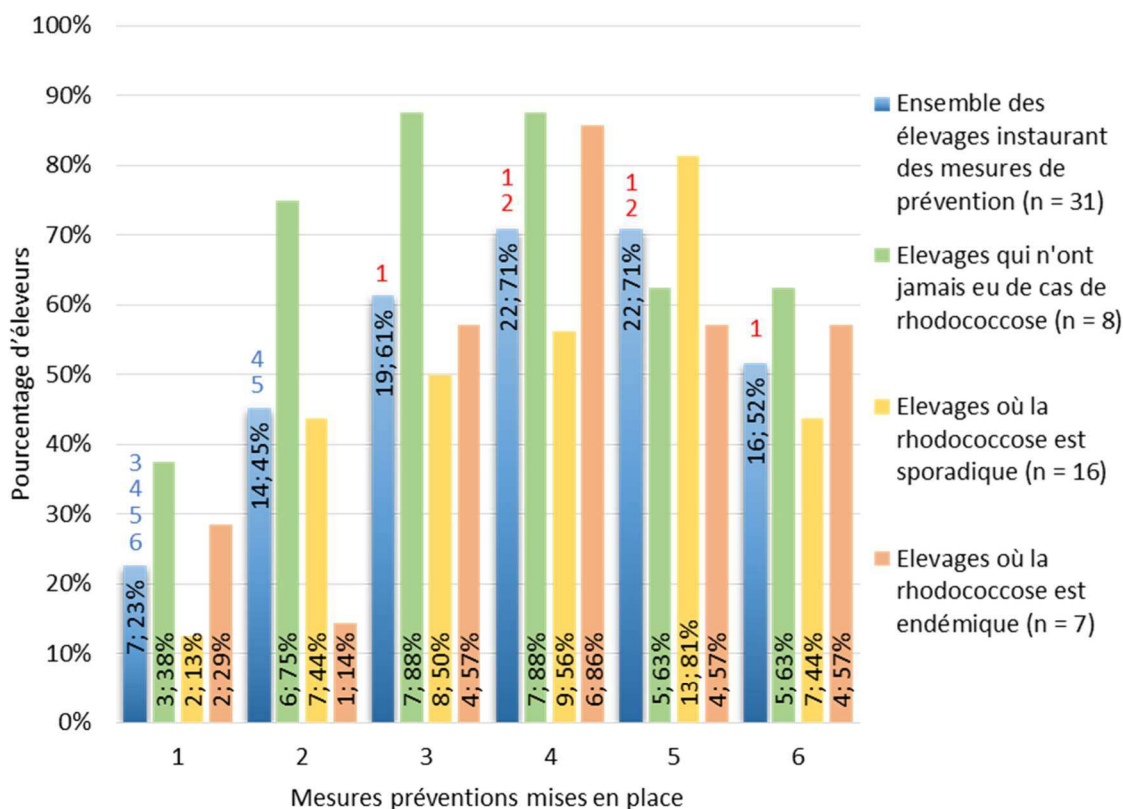
pas mettre en place de mesures préventives concernant la gestion des pâtures, dont deux travaillant dans des élevages où la rhodococcose est endémique. Cinq éleveurs ont sélectionné la réponse « Autre ». Ils ont indiqué « éviter le surpâturage », « retirer les espaces de poussière », « herser, broyer les refus et faire du pâturage tournant », « faire pâturer des bovins », et « isoler les juments suspectes dans une pâture à part ».

Question 9C: Quelle(s) mesure(s) préventive(s) contre la rhodococcose mettez-vous en place concernant la gestion des bâtiments ? (31 réponses)

La répartition des réponses est représentée sur la Figure 65. Quatre éleveurs ont répondu ne pas mettre en place de mesures préventives concernant la gestion des bâtiments, dont un travaillant dans un élevage où la rhodococcose est endémique. Ces élevages comptabilisent 0 à 4 naissances par an et n'hébergent pas plus de 20 chevaux avec une densité inférieure ou égale à un cheval par hectare. Trois éleveurs ont sélectionné la réponse « Autre ». Deux ont indiqué réaliser un vide sanitaire « une fois par an après lavage intégral » et « pendant deux mois, avec lavage et peinture ». Le troisième a indiqué « mettre les poulains dehors le plus souvent possible ».

Question 9D: Quelle(s) mesure(s) préventive(s) médicales mettez-vous en place contre la rhodococcose ? (31 réponses)

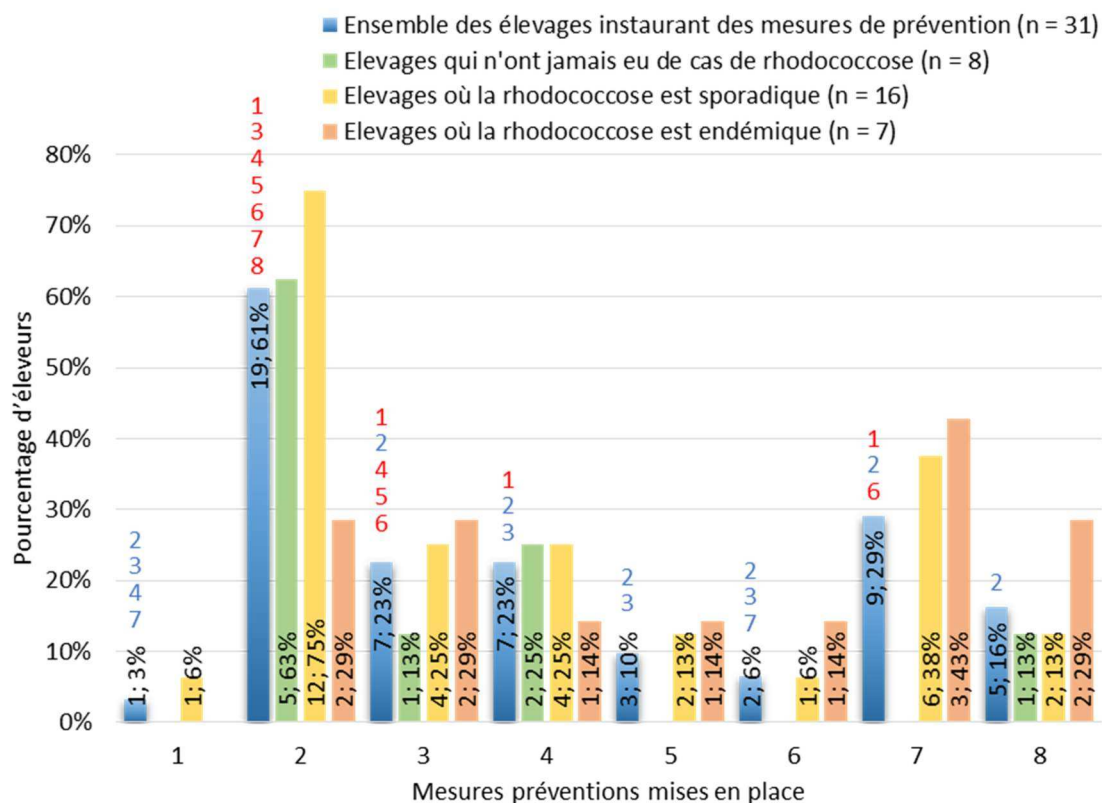
La répartition des réponses est représentée sur la Figure 66. Aucun éleveur n'a indiqué administrer aux poulains un traitement antibiotique préventif. Aucun des éleveurs n'ayant jamais été confronté à des cas de rhodococcose n'a indiqué avoir recours à du plasma hyperimmun. De par leur mode de préparation, il est cohérent que ces éleveurs n'aient pas non plus recours à des autovaccins. Par ailleurs, les éleveurs ne mettent pas systématiquement en place des mesures telles que la vaccination contre les affections respiratoires virales ou la vermifugation, visant à prévenir les affections intercurrentes. Sept éleveurs ont répondu ne pas mettre en place de mesures médicales préventives contre la rhodococcose. Aucun d'entre eux ne travaille dans un élevage où la rhodococcose est endémique. Un éleveur a sélectionné la réponse « Autre ». Il a indiqué « administrer du colostrum aux poulains provenant de la banque colostrale de l'élevage, apporter régulièrement des vitamines et des minéraux, et donner une alimentation de qualité ».



- 1- Programmation des naissances en hiver
- 2- Réduction de la densité des animaux dans l'élevage
- 3- Réduction de la taille des lots de juments suitées
- 4- Réduction du temps de stationnement des poulains en zone poussiéreuse
- 5- Séparation des poulains malades des autres poulains
- 6- Stockage du fumier à l'écart des zones accessibles aux chevaux

Figure 63 : Mesures préventives contre la rhodococcose mises en place par les éleveurs (n=31) concernant la conduite d'élevage.

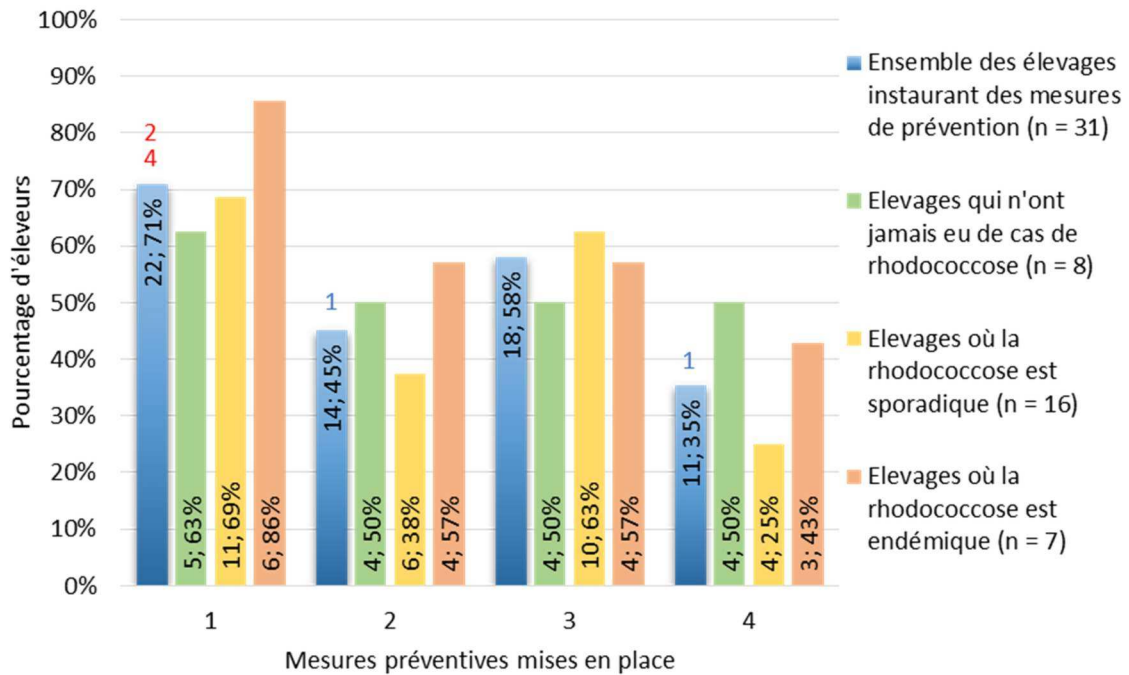
Interprétation du diagramme avec l'exemple de la mesure préventive n°1 : parmi les 31 éleveurs instaurant des mesures de prévention dans leur élevage, 7 éleveurs (soit 23%) programment les naissances en hiver (barres de diagramme bleues) ; parmi les 8 éleveurs n'ayant jamais rencontré de cas de rhodococcose et instaurant des mesures de prévention, 3 éleveurs (soit 38%) programment les naissances en hiver (barres de diagramme vertes) ; parmi les 16 éleveurs travaillant dans un élevage où la rhodococcose est sporadique et instaurant des mesures de prévention, 2 éleveurs (soit 13%) programment les naissances en hiver (barres de diagramme jaunes) ; enfin, parmi les 7 éleveurs travaillant dans un élevage où la rhodococcose est endémique et instaurant des mesures de prévention, 2 éleveurs (soit 29%) programment les naissances en hiver (barres de diagramme orange). Les chiffres notés au-dessus des barres de diagramme bleues indiquent une différence significative ($|Z| > 2$) entre les proportions d'éleveurs mettant en place les différentes mesures de prévention, comparées deux à deux (cf. page 144).



- 1- Retrait régulier des crottins
- 2- Rotation de parcelle en fonction de la hauteur d'herbe
- 3- Changement régulier de la place des bacs d'eau et des mangeoires
- 4- Réensemencement des parcelles
- 5- Arrosage des zones poussiéreuses
- 6- Labour des parcelles contaminées à l'automne sur 20 cm suivi d'un semis
- 7- Chaulage des parcelles contaminées au printemps
- 8- Utilisation des parcelles contaminées uniquement pour les juments non suitées

Figure 64 : Mesures préventives contre la rhodococcose mises en place par les éleveurs (n=31) concernant la gestion des pâtures.

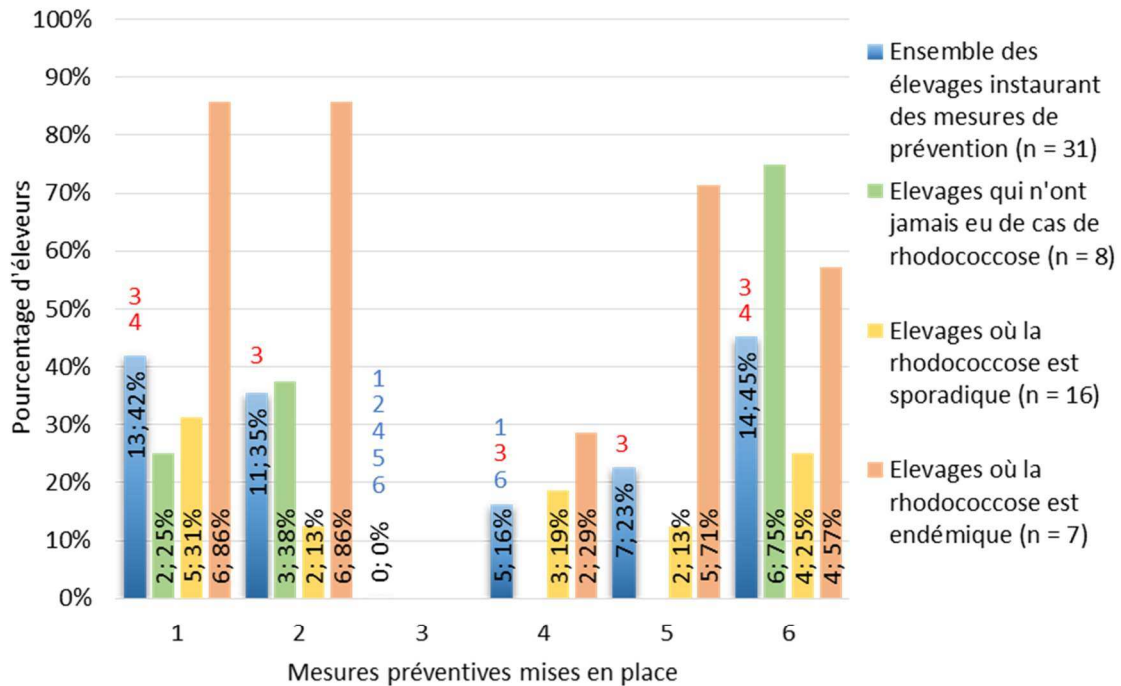
Interprétation du diagramme avec l'exemple de la mesure préventive n°5 : parmi les 31 éleveurs instaurant des mesures de prévention dans leur élevage, 3 éleveurs (soit 10%) arrosent les zones poussiéreuses (barres de diagramme bleues) ; parmi les 8 éleveurs n'ayant jamais rencontré de cas de rhodococcose et instaurant des mesures de prévention, aucun éleveur (soit 0%) n'arrose les zones poussiéreuses (barres de diagramme vertes) ; parmi les 16 éleveurs travaillant dans un élevage où la rhodococcose est sporadique et instaurant des mesures de prévention, 2 éleveurs (soit 13%) arrosent les zones poussiéreuses (barres de diagramme jaunes) ; enfin, parmi les 7 éleveurs travaillant dans un élevage où la rhodococcose est endémique et instaurant des mesures de prévention, 1 éleveur (soit 14%) arrose les zones poussiéreuses (barres de diagramme orange). Les chiffres notés au-dessus des barres de diagramme bleues indiquent une différence significative ($|Z| > 2$) entre les proportions d'éleveurs mettant en place les différentes mesures de prévention, comparées deux à deux (cf. page 144).



- 1- Nettoyage et désinfection régulier des locaux (avec des désinfectants phénoliques ou ammoniums quaternaires)
- 2- Sorti des poulains des locaux chaque fois qu'ils sont vidés et nettoyés
- 3- Bonne ventilation des bâtiments
- 4- Dépoussiérage régulier des bâtiments et des zones de passage

Figure 65 : Mesures préventives contre la rhodococcose mises en place par les éleveurs (n=31) concernant la gestion des bâtiments.

Interprétation du diagramme avec l'exemple de la mesure préventive n°3 : parmi les 31 éleveurs instaurant des mesures de prévention dans leur élevage, 18 éleveurs (soit 58%) veillent à la bonne ventilation des bâtiments (barres de diagramme bleues) ; parmi les 8 éleveurs n'ayant jamais rencontré de cas de rhodococcose et instaurant des mesures de prévention, 4 éleveurs (soit 50%) veillent à la bonne ventilation des bâtiments (barres de diagramme vertes) ; parmi les 16 éleveurs travaillant dans un élevage où la rhodococcose est sporadique et instaurant des mesures de prévention, 10 éleveurs (soit 63%) veillent à la bonne ventilation des bâtiments (barres de diagramme jaunes) ; enfin, parmi les 7 éleveurs travaillant dans un élevage où la rhodococcose est endémique et instaurant des mesures de prévention, 4 éleveurs (soit 57%) veillent à la bonne ventilation des bâtiments (barres de diagramme orange). Les chiffres notés au-dessus des barres de diagramme bleues indiquent une différence significative ($|Z| > 2$) entre les proportions d'éleveurs mettant en place les différentes mesures de prévention, comparées deux à deux (cf. page 144).

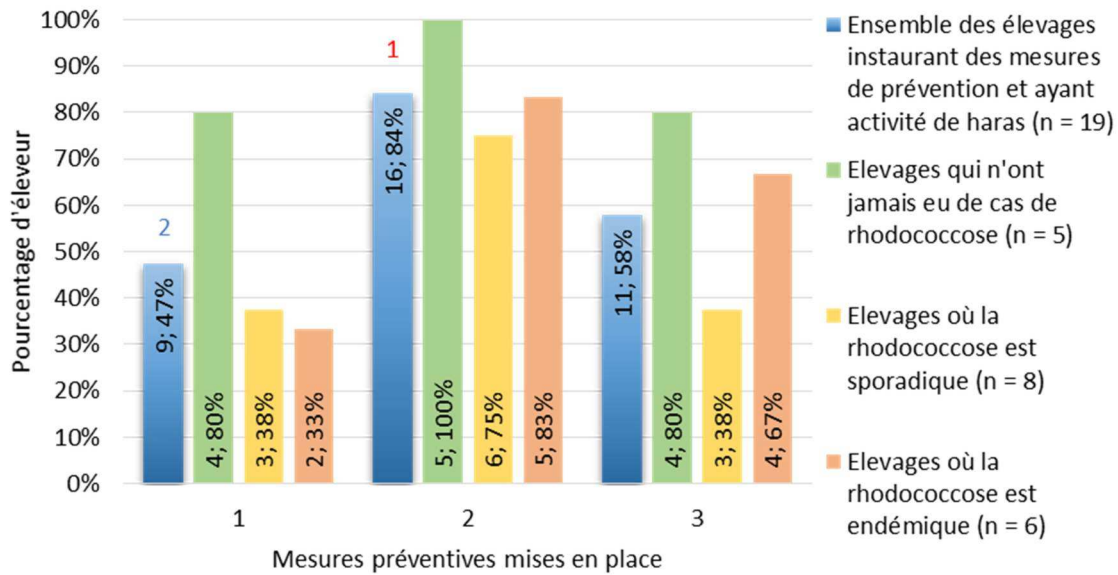


- 1- Sensibilisation du personnel de l'élevage à la rhodococcose
- 2- Contrôle du transfert passif d'immunité d'origine colostrale
- 3- Administration préventive d'un traitement antibiotique
- 4- Administration de plasma hyperimmun
- 5- Administration d'autovaccin
- 6- Prévention des maladies intercurrentes (vaccination contre les maladies respiratoires virales, vermifugation)

Figure 66 : Mesures préventives médicales mises en place par les éleveurs (n=31) contre la rhodococcose. Interprétation du diagramme avec l'exemple de la mesure préventive n°5 : parmi les 31 éleveurs instaurant des mesures de prévention dans leur élevage, 5 éleveurs (soit 16%) administrent un autovaccin (barres de diagramme bleues) ; parmi les 8 éleveurs n'ayant jamais rencontré de cas de rhodococcose et instaurant des mesures de prévention, aucun éleveur (soit 0%) n'administre un autovaccin (barres de diagramme vertes) ; parmi les 16 éleveurs travaillant dans un élevage où la rhodococcose est sporadique et instaurant des mesures de prévention, 3 éleveurs (soit 19%) administrent un autovaccin (barres de diagramme jaunes) ; enfin, parmi les 7 éleveurs travaillant dans un élevage où la rhodococcose est endémique et instaurant des mesures de prévention, 2 éleveurs (soit 29%) administrent un autovaccin (barres de diagramme orange). Les chiffres notés au-dessus des barres de diagramme bleues indiquent une différence significative ($|Z| > 2$) entre les proportions d'éleveurs mettant en place les différentes mesures de prévention, comparées deux à deux (cf. page 144).

Question 9E : Si vous en avez une, quelle(s) mesure(s) préventive(s) contre la rhodococcose mettez-vous en place concernant l'activité de haras (définie comme le fait d'avoir une activité d'étalonnier et/ou de suivi de reproduction et insémination de juments) ? (19 réponses)

La répartition des réponses est représentée sur la Figure 67. Un éleveur, travaillant dans un élevage où la rhodococcose est sporadique, a répondu ne pas mettre en place de mesures préventives concernant l'activité de haras. Aucun éleveur n'a sélectionné la réponse « Autre ».



- 1- Limitation du nombre de poulinières de passage (< 20)
- 2- Séparation des poulinières résidentes et de passage
- 3- Séparation des couples jument/poulain résidents et de passage

Figure 67 : Mesures préventives contre la rhodococcose mises en place par les éleveurs ayant une activité de haras (n=19).

L'activité de « haras » est définie comme le fait d'avoir une activité d'étalonnier et/ou de suivi de reproduction et insémination de juments. Interprétation du diagramme avec l'exemple de la mesure préventive n°1 : parmi les 19 éleveurs instaurant des mesures de prévention dans leur élevage et ayant une activité de haras, 9 éleveurs (soit 47%) limitent le nombre de poulinières de passage (barres de diagramme bleues) ; parmi les 5 éleveurs n'ayant jamais rencontré de cas de rhodococcose, instaurant des mesures de prévention et ayant une activité de haras, 4 éleveurs (soit 80%) limitent le nombre de poulinières de passage (barres de diagramme vertes) ; parmi les 8 éleveurs travaillant dans un dans élevage où la rhodococcose est sporadique, instaurant des mesures de prévention et ayant une activité de haras, 3 éleveurs (soit 38%) limitent le nombre de poulinières de passage (barres de diagramme jaunes) ; enfin, parmi les 7 éleveurs travaillant dans un dans élevage où la rhodococcose est endémique, instaurant des mesures de prévention et ayant une activité de haras, 2 éleveur (soit 33%) veillent à la bonne ventilation des bâtiments (barres de diagramme orange). Les chiffres notés au-dessus des barres de diagramme bleues indiquent une différence significative ($|Z| > 2$) entre les proportions d'éleveurs mettant en place les différentes mesures de prévention, comparées deux à deux (cf. page 144).

Question 9F : Quelle(s) mesure(s) de prévention vous semble(nt) vraiment efficace(s) ? (23 réponses)

Cette question est ouverte. Les réponses apportées par les éleveurs sont répertoriées dans le Tableau 11. Rares sont ceux qui n'ont cité qu'une seule mesure préventive. Les trois mesures les plus mentionnées sont la lutte contre la poussière, l'administration d'autovaccin et la rotation de parcelles. Un éleveur travaillant dans un grand élevage où la rhodococcose est endémique a indiqué considérer qu'aucune mesure de prévention contre cette affection n'est vraiment efficace.

Tableau 11 : Listes des mesures préventives mentionnées par les éleveurs (n=23) comme étant vraiment efficaces contre la rhodococcose.

Mesures préventives citées	Nombre de mentions
Lutter contre la poussière : entretenir les prairies, maintenir un couvert végétal suffisant, éviter l'apparition de zones en terre, veiller à réduire le temps de stationnement des poulains en zones poussiéreuses	8
Administer un autovaccin	5
Faire une rotation des parcelles	4
Séparer les zones d'hébergement des juments résidentes et de passage	3
Nettoyer et désinfecter les locaux	
Programmer les naissances des poulains en hiver ou tôt dans la saison	2
Surveiller minutieusement les poulains	
Maintenir une faible densité de chevaux à l'hectare	1
Administer un traitement antibiotique approprié en cas de doute	
N'accueillir aucune jument extérieure à l'élevage	
Eviter faire séjourner les juments dans des centres d'insémination hébergeant une forte densité de chevaux	
Faire attention à l'usage des parcelles contaminées	
Faire un vide sanitaire	
Renforcer le système immunitaire des poulains (alimentation, compléments vitaminiques)	
Administer du plasma hyperimmun aux poulains quelques jours après la naissance	
Contrôler systématiquement les poulains par échographie thoracique	
Veiller à une bonne ventilation des bâtiments	
Isoler les poulains malades	
Ne plus mettre les chevaux au box	

2.2.4. Traitement de la rhodococcose

Questions 10 et 10A-1 : Avez-vous (ou un membre de votre équipe) déjà eu à administrer un traitement contre la rhodococcose à un poulain ? (128 réponses) Si oui, à combien de poulains (approximativement) avez-vous eu à administrer un traitement contre la rhodococcose ? (48 réponses)

La majorité des éleveurs (ou membres de leur équipe) qui ont répondu au questionnaire (80/128 ; 62,5%) n'a jamais eu à administrer de traitement contre la rhodococcose à un poulain. Il est surprenant de noter qu'un élevage où l'affection est endémique et cinq où elle est sporadique se situent dans cette catégorie. Le profil des éleveurs qui ont déjà administré un traitement (48/128 ; 37,5%) est décrit sur la Figure 68. Plus de la moitié d'entre eux (60%), n'ont pas traité plus de 5 poulains.

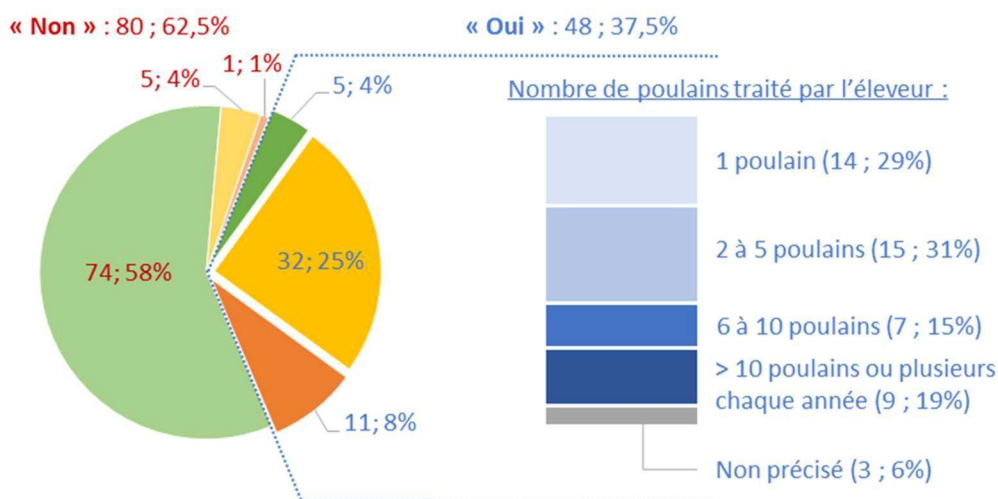


Figure 68 : Distribution des réponses à la question « Avez-vous déjà eu à administrer un traitement contre la rhodococcose à un poulain ? » et répartition des éleveurs ayant déjà administré un traitement en fonction du nombre de poulains traités. Sur le diagramme en secteurs, les couleurs verte, jaune et orange correspondent respectivement aux élevages qui n'ont jamais eu de cas de rhodococcose, aux élevages où l'affection est sporadique, et aux élevages où elle est endémique.

Question 10A-2 : A propos de la (des) prescription(s) vétérinaire(s) qui vous a (ont) été faite(s) pour le traitement de la rhodococcose de votre (vos) poulain(s)... (48 réponses)

Dans cette question à choix multiple, les éleveurs pouvaient sélectionner plusieurs propositions parmi les 6 proposées. Les résultats sont rapportés sur la Figure 69. Treize éleveurs ne se sont pas prononcés sur les deux premières propositions portant sur la compréhension de la prescription, et trois ne se sont pas prononcés sur les quatre dernières portant sur le respect de la prescription. Certains éleveurs ont sélectionné plusieurs propositions parmi les quatre dernières. Il ressort que **la majorité des éleveurs comprend la prescription (33/48 ; 69%) et la respecte à la lettre sans problème (29/48 ; 60%)**. Pour un peu plus d'un tiers d'entre eux (17/48 ; 35%), le respect de la prescription est contraignant.

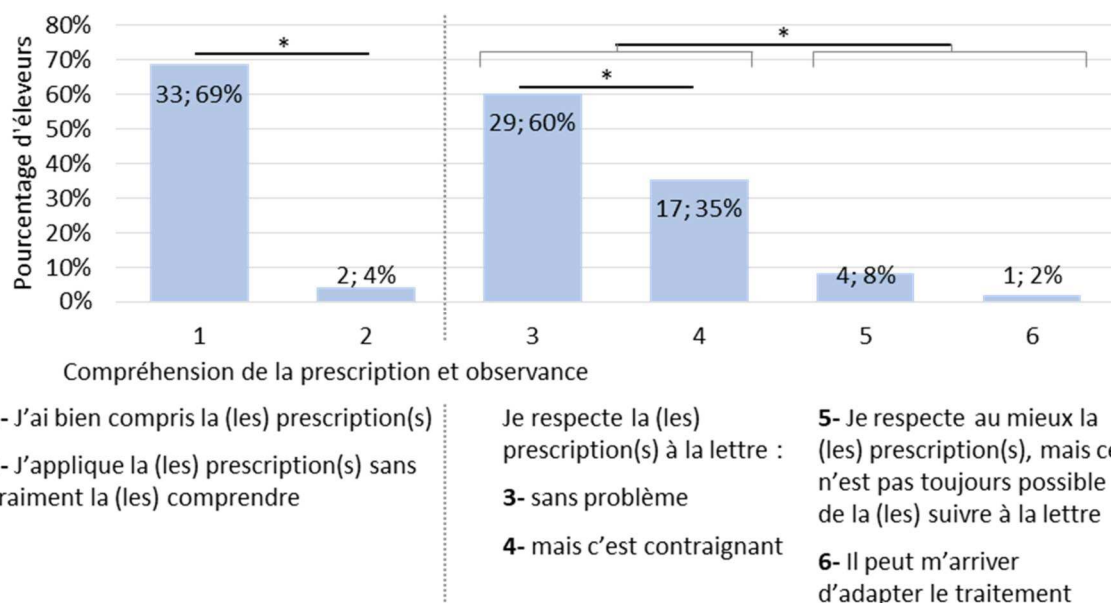


Figure 69 : Répartition des éleveurs (n= 48) selon leur compréhension de la prescription et le respect de son application. Le chiffre indiqué dans les barres de diagramme correspond au nombre d'élèveur ayant sélectionné une réponse donnée. Par exemple, parmi les 48 éleveurs qui ont répondu à la question, 33 éleveurs (soit 69%) ont bien compris la prescription. Les astérisques indiquent une différence significative ($|Z| > 2$) entre les deux proportions indiqués par les extrémités du trait situé sous l'astérisque.

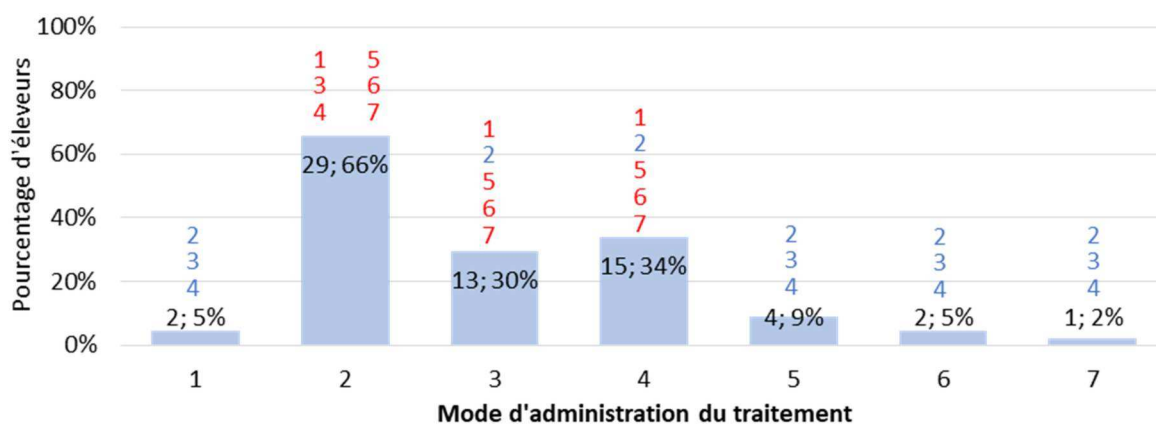
2.2.4.1. A propos de la rifampicine et des macrolides administrés par voie orale

Question 10A-3 : De quelle manière administrez-vous le traitement à votre poulain ? (48 réponses)

Cette question à choix multiple couvre les différentes possibilités de traitement contre la rhodococcose administrables aux poulains par voie orale : la rifampicine étant commercialisée sous forme de gélules ou de suspension buvable, l'érythromycine sous forme de poudre à dissoudre ou de comprimé, et l'azithromycine et la clarithromycine sous forme de comprimés pelliculés ou de suspension buvable. Les éleveurs pouvaient sélectionner plusieurs propositions parmi les 10 proposées (et une option « Autre »).

Les résultats sont rapportés sur la Figure 70. **La majorité des éleveurs (29/44 ; 66%) administre les gélules ou les comprimés dissouts dans un substrat (eau, compote, miel...).** Aucun éleveur n'a indiqué disposer les gélules ou les comprimés entiers dans du concentré, ni dissoudre les comprimés dans la suspension buvable puis l'administrer dans l'alimentation.

Les quatre éleveurs qui ont sélectionné la réponse « Autre » ont évoqué des traitements administrés par voie injectable qui ne rentrent pas dans le cadre de cette question.



- | | | |
|---|---|--|
| <p>1- Gélules ou comprimés entiers administrés directement dans la bouche du poulain</p> | <p>Administration dans la bouche du poulain à la seringue :</p> <p>2- du contenu des gélules ou des comprimés dissouts dans un substrat (eau, compote, miel...)</p> <p>3- des comprimés dissouts dans la suspension buvable</p> <p>4- de la poudre dissoute</p> | <p>Administration dans du concentré :</p> <p>5- du contenu des gélules (après ouverture)</p> <p>6- des comprimés écrasés ou dissouts</p> <p>7- de la poudre dissoute</p> |
|---|---|--|

Figure 70 : Modes d'administration des traitements par voie orale contre la rhodococcosse utilisés par les éleveurs (n= 44).

Le chiffre indiqué dans les barres de diagramme correspond au nombre d'éleveur ayant sélectionné une réponse donnée. Par exemple, parmi les 44 éleveurs qui ont répondu à la question, 2 éleveurs (soit 5%) administrent les gélules ou les comprimés entiers directement dans la bouche du poulain. Les chiffres notés au-dessus des barres de diagramme bleues indiquent une différence significative ($|Z| > 2$) entre les proportions d'éleveurs mettant en place les différentes mesures de prévention, comparées deux à deux (cf. page 144).

Question 10A-4 : Si vous devez administrer les comprimés (ou la poudre à dissoudre) au même moment (par exemple, le matin) que les gélules (ou la suspension buvable), vous... (48 réponses)

La majorité des éleveurs (32/48 ; 67%) administre le macrolide en même temps que la rifampicine. Parmi les éleveurs qui ont indiqué laisser un intervalle de temps assez important entre l'administration de ces deux types de molécules (16/48 ; 33%), quatre ont toutefois indiqué dans la question précédente dissoudre les comprimés dans la suspension buvable, ce qui correspond à une administration simultanée des deux molécules.

Question 10A-5 : Rencontrez-vous des difficultés lors de l'administration du traitement à votre poulain ? (48 réponses)

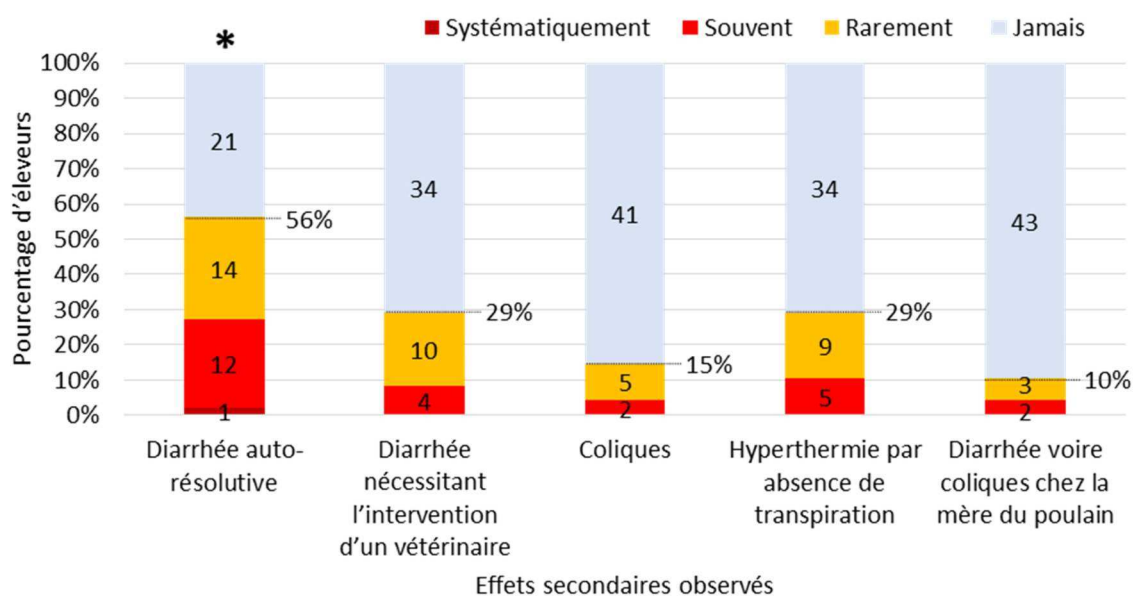
La majorité des éleveurs (35/48 ; 73%) rapporte ne pas rencontrer de difficultés lors de l'administration du traitement au poulain. Certains mélangent les médicaments à un substrat sucré (compote, miel, coulis de cerise) pour faciliter l'ingestion. Un éleveur a indiqué

avoir diminué les pertes de rifampicine en administrant les gélules une à une dans la bouche du poulain (en veillant à ce que celui-ci les croque) au lieu de diluer leur contenu avec le macrolide.

Les éleveurs qui rencontrent des difficultés (13/48 ; 27%) évoquent deux principaux problèmes : la **perte de médicament** (7/13 ; 54%), soit au moment de la préparation de la dose, soit parce que le poulain en recrache en partie ; et des **difficultés d'approche et de contention** des poulains, surtout en début de traitement ou lorsqu'ils sont peureux ou très jeunes. Un éleveur qui mélangeait le contenu des gélules de rifampicine dans de la compote et du Kéal® contenus dans un petit récipient estimait ses pertes de médicament à 10%.

Question 10A-6 : Les macrolides peuvent provoquer des effets secondaires, en avez-vous déjà constaté ? (48 réponses)

Suite à l'administration de macrolides par voie orale (érythromycine, azithromycine ou clarithromycine), le retour des éleveurs montre que de tous les effets secondaires connus, la diarrhée auto-résolutive est la plus observée (Figure 71). Un éleveur, qui traite plusieurs poulains chaque année, a indiqué avoir cessé d'utiliser l'azithromycine en raison de l'apparition presque systématique d'une diarrhée importante dès le début du traitement. A la place, il a recours à la clarithromycine. Quatre éleveurs ont rapporté d'autres effets secondaires au traitement tels qu'une perte d'appétit, de l'amaigrissement, un ralentissement de la croissance, de la perte de poils et des ulcères gastriques.



Question 10A-7 : Sur une échelle de 1 (pas efficace) à 5 (très efficace), quel est votre ressenti quant à l'efficacité de ce traitement contre la rhodococcose ? Pour quelle raison ? (48 réponses)

La majorité des éleveurs considère que l'association de la rifampicine et d'un macrolide administré par voie orale est efficace à très efficace pour le traitement de la rhodococcose (34/48 ; 71%).

Les trois éleveurs qui considèrent que ce traitement n'est **pas efficace** (3/48 ; 6%) ont subi la perte de leur poulain. Les deux éleveurs qui le considèrent **faiblement efficace** (2/48 ; 4%) rapportent la nécessité d'un traitement rallongé de plusieurs semaines pour l'un et la nécessité d'hospitaliser le poulain malgré la mise en place du traitement pour l'autre. Ceux qui le considèrent **moyennement efficace** (9/48 ; 19%) déplorent un fort retard de croissance des poulains, une longue durée du traitement, la nécessité d'avoir recours à plusieurs antibiotiques, de trop nombreux effets secondaires, ou encore la perte de certains poulains.

Les éleveurs qui considèrent le **traitement efficace** (19/48 ; 40%) à **très efficace** (15/48 ; 31%) soulignent la guérison complète des poulains, l'absence de séquelles, et l'importance de l'observance et de la prise en charge précoce des poulains. Certains déplorent toutefois un traitement long, contraignant et coûteux, et la perte de quelques poulains. Un éleveur souligne l'importance de la surveillance et de la réactivité dans la prise en charge de ces poulains, dont l'état peut très rapidement s'améliorer comme s'aggraver.

2.2.4.2. *A propos des macrolides administrés par voie injectable*

Questions 10B à 10B-2 :

- *Un de vos poulains a-t-il déjà reçu des injections de DRAXXIN® (ou spécialité équivalente) ou de ZACTRAN® pour le traitement de la rhodococcose ? (48 réponses)*
- *Savez-vous de quelle molécule il s'agissait ? (18 réponses)*
- *Combien de vos poulains (approximativement) ont reçu ce type de traitement ? (18 réponses)*

La répartition des réponses est représentée sur la Figure 72. L'expérience globale des éleveurs repose sur le traitement de 15 poulains avec de la tulathromycine, 26 poulains avec de la gamithromycine et 7 poulains avec l'une ou l'autre de ces molécules.

Usage des macrolides administrés par voie injectable pour le traitement de la rhodococcose :

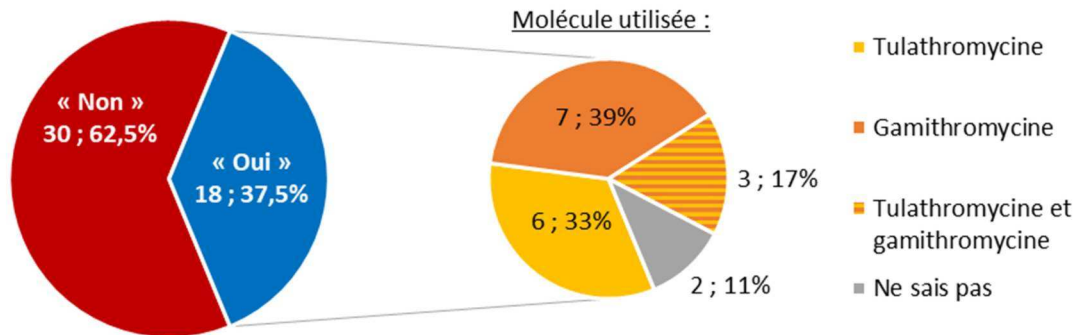


Figure 72 : Usage des macrolides administrés par voie injectable (tulathromycine, gamithromycine) dans les élevages pour le traitement de la rhodococcose.

Question 10B-3 : Savez-vous pourquoi cette option thérapeutique a été privilégiée ? (18 réponses)

Un peu plus de la moitié des éleveurs concernés par cette question (11/18 ; 61%) connaissaient la raison de ce choix thérapeutique. Trois raisons à l'usage de la gamithromycine ou de la tulathromycine ont été rapportées : **changement de stratégie thérapeutique** en raison du manque d'efficacité du traitement de première intention, **facilité d'usage** de ces molécules par rapport à un traitement par voie orale, et **indisponibilité de la rifampicine**.

Question 10B-4 : Avez-vous constaté des effets secondaires suite à ces injections ? (18 réponses)

L'effet secondaire le plus fréquemment observé par les éleveurs suite à l'administration de tulathromycine ou de gamithromycine est de la **diarrhée** (Figure 73). Un éleveur signale de la tachycardie comme autre effet secondaire. Un autre éleveur rapporte que, utilisée chez un yearling, la tulathromycine provoque des effets secondaires violents se traduisant notamment par des coliques et de la diarrhée.

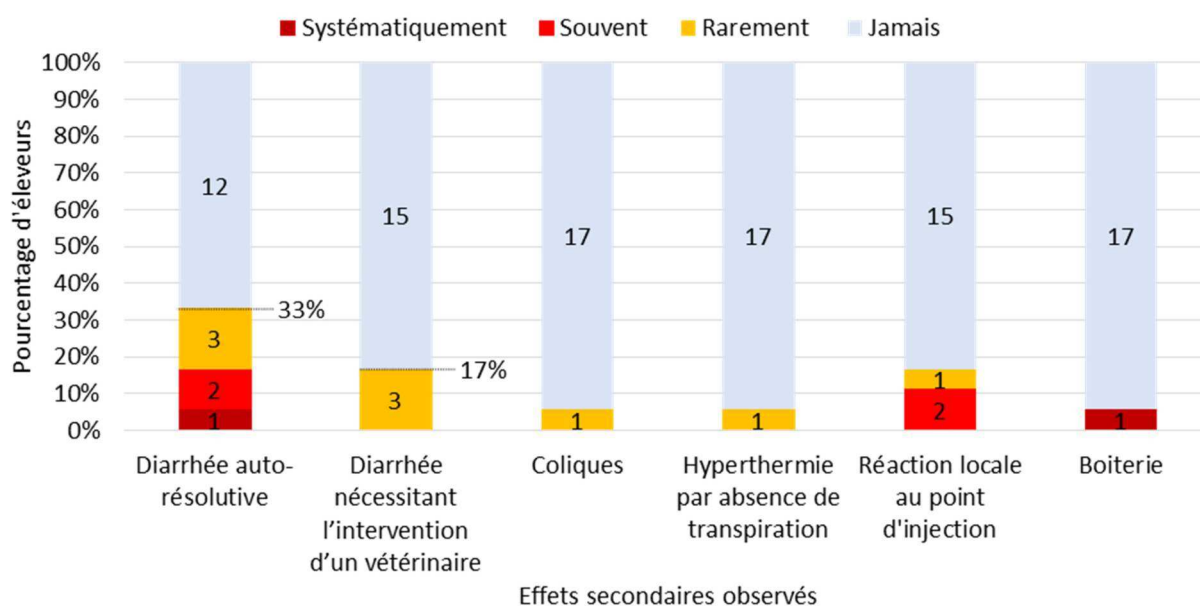


Figure 73 : Fréquence des effets secondaires observés par les éleveurs (n= 18) après administration de macrolides par voie injectable (gamithromycine ou tulathromycine) à leurs poulains.

Question 10B-5 : Par rapport au traitement de première intention reposant sur l'association de la rifampicine et d'un macrolide (présenté en première partie), comment jugez-vous l'efficacité du traitement à base de tulathromycine (DRAXXIN®, ou spécialité équivalente) ou de gamithromycine (ZACTRAN®) ? (18 réponses)

La moitié des éleveurs qui ont répondu n'a pas d'avis sur la question. L'usage de la tulathromycine ou la gamithromycine est jugée plus efficace pour le traitement de la rhodococcose par 33% (6/18) des éleveurs, et moins efficace par 17% (3/18) des éleveurs.

2.2.4.3. A propos de la doxycycline

Questions 10C à 10C-2 :

- *De la doxycycline a-t-elle déjà été prescrite à l'un de vos poulains pour le traitement de la rhodococcose ? (48 réponses)*
- *Savez-vous pourquoi cette option thérapeutique a été privilégiée ? (11 réponses)*
- *Combien de vos poulains (approximativement) ont reçu de la doxycycline (en association avec un macrolide) pour le traitement de la rhodococcose ? (11 réponses)*

Onze éleveurs ont eu recours à de la doxycycline pour le traitement de la rhodococcose (Figure 74). Les cinq qui connaissaient la raison de ce choix thérapeutique ont évoqué la **restriction d'usage de la rifampicine** et l'**absence d'effets secondaires graves**. Un éleveur a

précisé que la doxycycline avait été employée en association avec la tulathromycine ou la gamithromycine.

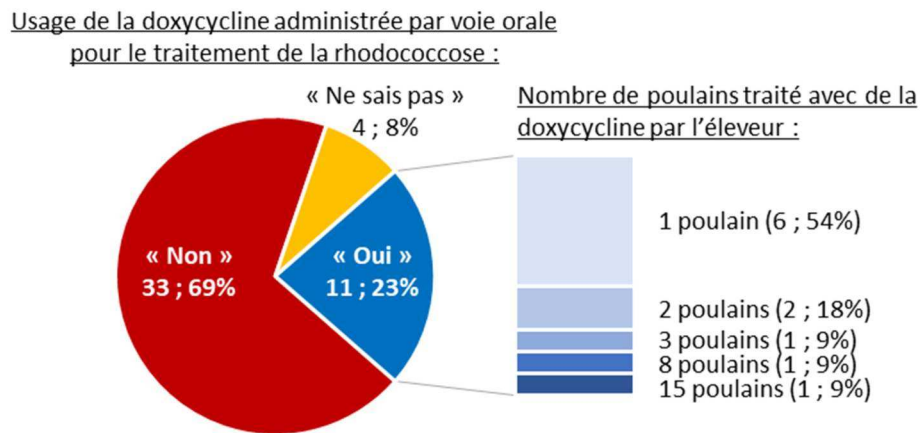


Figure 74 : Usage de la doxycycline dans les élevages pour le traitement de la rhodococcose, et nombre de poulains traités par les éleveurs qui ont eu recours à cette molécule.

Question 10C-3 : Avez-vous constaté des effets secondaires suite à l'administration de doxycycline ? (à l'exception des effets secondaires suivants : diarrhée (auto-résolutive ou nécessitant un traitement), coliques, hyperthermie par absence de transpiration, diarrhée voire coliques chez la mère du poulain) (11 réponses)

Les éleveurs n'ont pas observé d'autres effets secondaires que ceux causés par les macrolides (listés ci-dessus), à l'exception d'un éleveur qui évoque l'apparition « d'ulcères ».

Question 10C-4 : Par rapport au traitement de première intention reposant sur l'association de la rifampicine et d'un macrolide (présenté en première partie), comment jugez-vous l'efficacité du traitement à base de doxycycline ? (11 réponses)

Parmi les onze éleveurs qui ont répondu à la question, 46% (5/11) sont sans avis, 27% (3/11) trouvent la doxycycline plus efficace et 27% (3/11) la trouvent moins efficace.

2.2.5. Niveau de sensibilité des éleveurs à la problématique de l'antibiorésistance

Question 11 : A combien estimez-vous le niveau d'antibiorésistance aux antibiotiques utilisés pour traiter la rhodococcose en France ? (128 réponses)

La majorité des éleveurs qui ont répondu au questionnaire (66/128 ; 52 %) n'a pas d'avis sur le niveau d'antibiorésistance pour le traitement de la rhodococcose en France. Parmi ceux ayant une opinion, 22% (28/128) estiment ce niveau « moyen », tandis que 13% (17/128) le

jugent « faible » et 13 % « élevé ». La répartition des réponses apportée est similaire, que les éleveurs aient déjà eu ou non à traiter des poulains contre la rhodococcose (Figure 75).

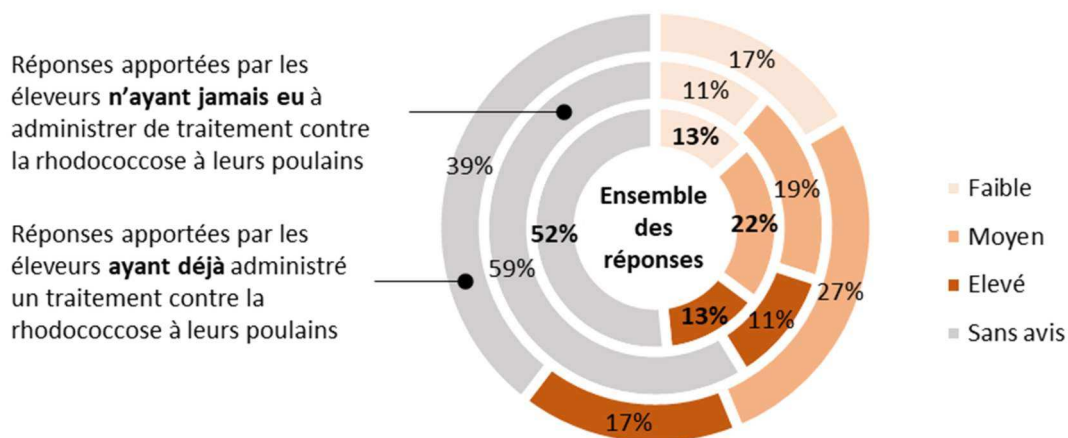


Figure 75 : Niveau d'antibiorésistance aux antibiotiques utilisés pour traiter la rhodococcose en France estimé par les éleveurs (n=128).

Question 12 : La rifampicine est un antibiotique utilisé en médecine humaine, notamment pour le traitement de la tuberculose. Ce médicament n'est pas autorisé en médecine vétérinaire, à l'exception du traitement de la rhodococcose chez le poulain. Il est classé comme un « antibiotique d'importance critique » et ne peut être prescrit qu'après réalisation d'un prélèvement et l'obtention de résultats indiquant la présence de la bactérie *Rhodococcus equi*. Le saviez-vous ? (128 réponses)

Les résultats sont rapportés sur la Figure 76. **La majorité des éleveurs (92/128 ; 72%) ne connaît pas ces règles d'usage de la rifampicine**, y compris deux éleveurs qui travaillent dans des élevages où la rhodococcose est endémique.

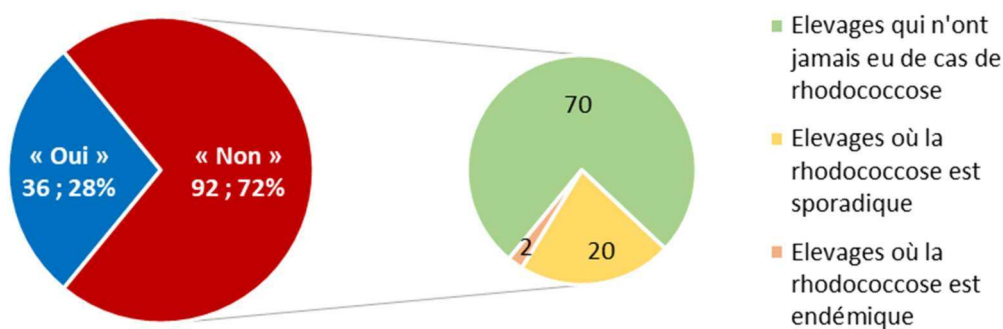


Figure 76 : Connaissance de la législation relative à l'usage de la rifampicine par les éleveurs (n=128).

Question 13 : Pour les poulains atteints de manière subclinique, il a été montré que l'administration d'un traitement antibiotique est souvent inutile. Ces poulains nécessitent un suivi et une surveillance rapprochée mais ils guérissent généralement d'eux-mêmes. Qu'en pensez-vous ? (128 réponses)

Concernant la **prise en charge des poulains atteints de manière subclinique** : 6% des éleveurs (8/128) ont pu constater que l'administration d'un traitement antibiotique était souvent inutile ; 17% (22/128) préfèrent que leurs poulains reçoivent un traitement antibiotique dès que des lésions sont détectées ; et **77% (98/128) font confiance à leur vétérinaire quant à la nécessité d'un traitement antibiotique.**

2.2.6. Remarques émises par les éleveurs

Dans les commentaires laissés en fin de questionnaire, les éleveurs ont insisté sur différentes problématiques :

- ✗ le **transport et séjour des poulains sous la mère dans d'autres élevages** (à l'échelle nationale ou internationale), et les conséquences possibles sur la santé des poulains et la diffusion de la rhodococcose entre les élevages ;
- ✗ la **restriction d'usage de la rifampicine** en médecine vétérinaire ;
- ✗ le **coût élevé du traitement** ;
- ✗ l'**administration parfois compliquée des traitements par voie orale.**

Plusieurs éleveurs ont évoqué l'intérêt de l'usage des **autovaccins** dans la prévention de la rhodococcose dans les élevages où la pathologie est présente.

3. Discussion

3.1. Limites de l'étude

3.1.1. Représentativité des résultats

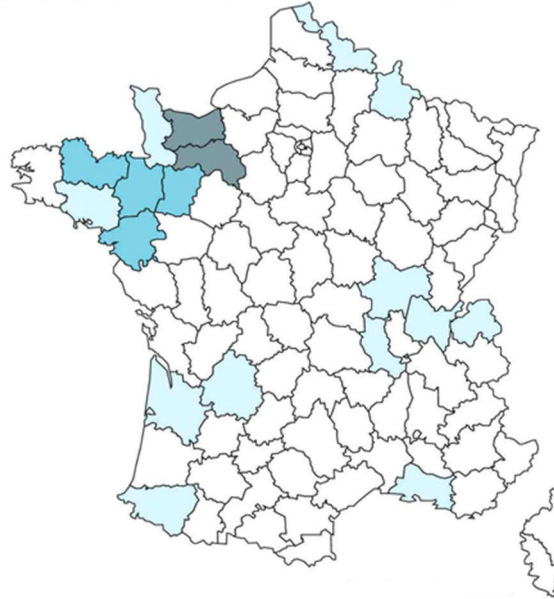
La représentativité des réponses obtenues pour le **questionnaire destiné aux vétérinaires équins** présente plusieurs limites significatives. Tout d'abord, seuls 198 vétérinaires équins, dont les adresses email étaient accessibles en ligne, ont été directement contactés, restreignant ainsi le champ des participants potentiels. L'utilisation d'une newsletter de l'AVEF a permis d'élargir la diffusion du questionnaire, augmentant théoriquement sa visibilité auprès de plus de 600 membres, mais sans garantie que tous aient effectivement reçu ou consulté l'invitation. Cependant, malgré ces efforts de diffusion, seulement 24 vétérinaires exerçant en pratique

équine pure, soit 3,5 % des 689 vétérinaires identifiés dans l'atlas démographique de la profession vétérinaire de 2024, ont répondu à l'enquête. Ce faible pourcentage de réponse limite fortement la représentativité des résultats obtenus et introduit un biais de sélection, puisque les opinions et pratiques des vétérinaires ayant participé ne reflètent probablement pas celles de l'ensemble de la profession. Par conséquent, les conclusions tirées de cette enquête doivent être interprétées avec prudence et ne peuvent être généralisées à l'ensemble des vétérinaires équins en France.

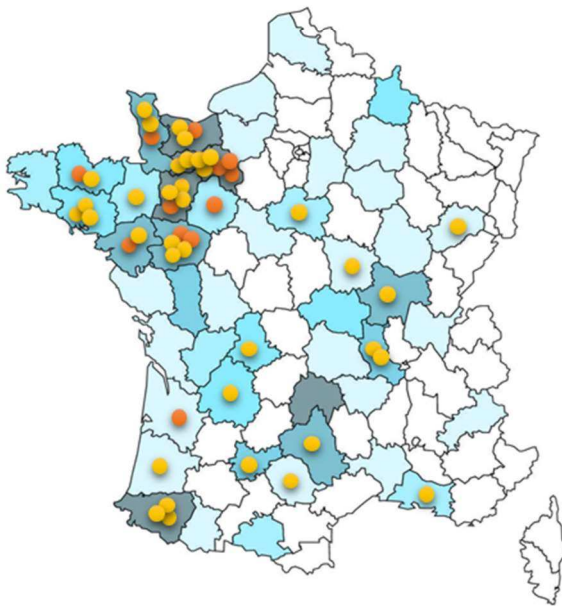
La représentativité des réponses obtenues pour le **questionnaire à l'attention des éleveurs d'équidés** présente plusieurs limites. Le public cible de l'enquête se concentrait sur les éleveurs ayant enregistré des naissances au cours des trois dernières années et hébergeant des poulains âgés de 1 à 6 mois, soit une population potentiellement large. Selon les chiffres de l'IFCE, on comptait en 2023 environ 22 030 naisseurs en France, et l'annuaire des naisseurs en répertorie 30 024 ayant enregistré au moins une naissance dans les trois dernières années. Toutefois, la diffusion ciblée a été restreinte : seuls 1 268 éleveurs ayant déclaré plus de 20 naissances et dont l'adresse email était disponible dans l'annuaire ont pu être contactés par mail, auxquels on peut ajouter 111 autres éleveurs trouvés en ligne ou dans des catalogues. Une diffusion plus large a été réalisée via cinq associations de race, augmentant théoriquement la visibilité du questionnaire, mais sans garantir une réception homogène. Finalement, 128 réponses ont été obtenues, soit une fraction relativement faible des naisseurs français, ce qui limite la représentativité des résultats. Ces données reflètent donc principalement les pratiques et opinions des éleveurs accessibles par les canaux utilisés, introduisant un biais de sélection. En conséquence, les résultats doivent être interprétés avec précaution et ne sont pas entièrement généralisables à l'ensemble des éleveurs d'équidés en France.

La **représentativité géographique des réponses obtenues auprès des éleveurs d'équidés et des vétérinaires équins** présente des limites, notamment en raison de l'absence de réponses dans certains départements. Cependant, on observe une bonne concordance entre les départements d'exercice des vétérinaires ayant répondu à l'enquête et la localisation des élevages ayant également participé et déclaré des cas de rhodococcose. De plus, la localisation des élevages où des cas de rhodococcose ont été signalés est cohérente avec la répartition géographique des cas signalés au RESPE pour la période allant du 1er janvier 2023 au 14 novembre 2024 (Figure 77).

A. Répartition géographique des réponses obtenues auprès des vétérinaires équins



B. Répartition géographique des réponses obtenues auprès des éleveurs d'équidés



- Elevage où la rhodococcose est endémique
- Elevage où la rhodococcose est sporadique

C. Répartition géographique des cas de rhodococcose déclarés auprès du RESPE



- Département où au moins un cas de rhodococcose a été déclaré auprès du RESPE
- 1 Nombre de cas déclaré sur la période du 01/01/2023 au 14/11/2024

Figure 77 : Comparaison de la répartition géographique des réponses obtenues aux enquêtes auprès des vétérinaires équin (A) et des éleveurs d'équidés (B) avec la répartition géographique des cas de rhodococcose déclarés au RESPE sur la période du 1^{er} janvier 2023 au 14 novembre 2024 (C). Le code couleur utilisé pour le fond des cartes A et B correspond respectivement au nombre de vétérinaires et d'éleveurs qui ont participé aux enquêtes par département et est respectivement légendé dans les Figures 32 et 53.

3.1.2. Biais inhérents au recueil de données à l'aide de questionnaires

Les études basées sur des questionnaires sont des outils précieux pour recueillir des données, mais elles présentent certaines limites qu'il convient de considérer pour interpréter les résultats avec prudence.

Le manque de sincérité des répondants est une difficulté majeure. Certains participants peuvent fournir des réponses qui ne reflètent pas nécessairement la réalité, que ce soit par désintérêt ou par intention de masquer certains comportements. Pour atténuer ce problème, l'anonymat des questionnaires a été privilégié.

Les biais de mémoire représentent une autre limite significative. Les questions faisant appel à des souvenirs, comme celles concernant le nombre de poulains traités ou l'efficacité des traitements, sont susceptibles d'être affectées par des erreurs ou des omissions. Ces imprécisions peuvent réduire la fiabilité des données obtenues.

Les données auto-déclarées posent un problème inhérent aux questionnaires, car elles dépendent des perceptions et des interprétations des répondants, qui peuvent différer. Dans cette étude, le statut épidémiologique des élevages (« sporadique » ou « endémique ») concernant la rhodococcose a été déclaré par les éleveurs eux-mêmes. Bien que ces termes aient été définis dans la question, l'analyse individuelle des réponses questionne la classification « endémique » d'un élevage.

Un autre enjeu est la difficulté à explorer des nuances dans les réponses. Les formats fermés utilisés dans les questionnaires restreignent parfois l'expression des participants et peuvent laisser de côté des informations importantes qui ne s'inscrivent pas dans les catégories prédéfinies. Pour y remédier, l'enquête a intégré une option « Autre » dans de nombreuses questions ainsi que des questions ouvertes. Cependant, l'interprétation et l'exploitation des réponses libres se sont révélées parfois complexes, soulignant la difficulté d'utiliser pleinement ce type de données.

Enfin, dans les enquêtes en ligne, il est difficile de garantir que les participants lisent attentivement toutes les questions et propositions. L'analyse individuelle des réponses met parfois en évidence quelques incohérences sur les réponses apportées à certaines questions. Maximiser l'usage des « questions conditionnelles » afin d'établir des parcours de réponse personnalisé prend alors tout son sens.

3.2. Synthèse et mise en perspective des réponses à l'enquête obtenues auprès des vétérinaires équins et des éleveurs d'équidés

Epidémiologie rhodococcose en France :

Peu de données sont disponibles sur la prévalence de la rhodococcose chez les poulains de France. Les études ont principalement été menées en région Basse-Normandie où la prévalence de cette pathologie avait été estimée à 1,2% (3). Le RESPE a dénombré 70 alertes depuis janvier 2023 concernant des cas de rhodococcose en France (139). L'ajout des données du RESPE concernant la localisation des cas avec la localisation des élevages ayant signalé des cas (via la réponse au questionnaire) montre une concentration des cas dans les régions Normandie et Pays de la Loire, bien que de nombreux autres départements, partout en France, soient également concernés par cette pathologie.

De nombreux facteurs de risque peuvent intervenir sur la présence de la rhodococcose dans les élevages. Parmi ces facteurs, un nombre de naissances annuel supérieur à 15 a été évoqué dans plusieurs études menées aux Etats-Unis et en France (31–33). Dans cette enquête, ce critère semble également caractériser les élevages qui ont déclaré être touchés de manière endémique par la pathologie. Par ailleurs, plusieurs éleveurs ont mis en cause le transport des poulinières suitées conduites à la reproduction dans d'autres élevages. Une étude américaine a déjà mis en évidence l'impact du transport des chevaux, à l'échelle nationale ou internationale, sur la propagation des souches de *R. equi* (122).

Connaissance et surveillance de la pathologie par les éleveurs :

La rhodococcose semble être une pathologie plutôt connue des éleveurs. Presque 80% des éleveurs interrogés en avaient au moins entendu parler avant de répondre au questionnaire. La rhodococcose peut s'exprimer chez les poulains par différents signes cliniques, discrets à marqués. La majorité des éleveurs a indiqué être inquiétée par des signes plutôt sévères tels des difficultés respiratoires, de l'abattement, une hyperthermie marquée ou de la toux associée à ces signes. La mesure de la fréquence respiratoire au repos et la prise de température rectale sont deux actes qui peuvent être réalisés au quotidien pour le suivi des jeunes poulains et qui permettent de détecter jusqu'à 60% des poulains atteints dans les élevages où la rhodococcose est endémique lorsque les valeurs dépassent respectivement 25 mouvements par minute et 38,5°C (59).

Peu d'éleveurs ont rapporté mettre en place un protocole de surveillance spécifique de la rhodococcose. Contrairement aux Etats-Unis, la réalisation systématique d'échographies pulmonaires pour le suivi des jeunes poulains ne semble pas être une pratique généralisée, même dans les élevages endémiques. Un éleveur a évoqué la réalisation « d'analyses PCR des crottins ». La recherche de *R. equi* dans les matières fécales, dans l'objectif d'un dépistage de la rhodococcose, peut être intéressante à condition que l'analyse soit quantitative et répétée à une fréquence hebdomadaire afin de mettre en évidence une augmentation de la quantité de *R. equi* dans les fèces du poulain. Le résultat d'une analyse individuelle peut être très variable d'un poulain à l'autre et n'a donc pas de valeur diagnostique (37).

Aussi bien les vétérinaires que les éleveurs régulièrement confrontés à cette pathologie ont insisté sur l'importance d'une prise en charge précoce. Les témoignages obtenus montrent que la rhodococcose demeure une cause non négligeable de mortalité chez les jeunes poulains, malgré une prise en charge thérapeutique.

Obtention d'un diagnostic de certitude :

La réalisation d'un prélèvement afin d'identifier la ou les bactéries en cause avant d'initier une antibiothérapie chez un poulain suspect de rhodococcose revêt une importance majeure. Les données bibliographiques (47, 126) ainsi que le retour des vétérinaires quant aux résultats d'antibiogrammes obtenus montrent que les infections mixtes ne sont pas rares. Le diagnostic différentiel est à faire avec d'autres agents infectieux à l'origine de pneumonies, notamment la bactérie *Streptococcus equi subsp. zooepidemicus*.

L'aspiration du liquide trachéal est le prélèvement le plus réalisé par les vétérinaires qui ont répondu à l'enquête et le prélèvement de choix pour confirmer un cas de pneumonie à *R. equi* d'après les données bibliographiques (3). La tolérance de l'aspiration transtrachéale percutanée par les poulains est discutée selon les auteurs. Les retours obtenus semblent indiquer que cette méthode est couramment utilisée par les vétérinaires sur le terrain. L'écouvillon nasopharyngé est parfois le seul support de prélèvement utilisé afin d'obtenir un diagnostic de certitude. Il n'est toutefois pas recommandé en raison de sa faible sensibilité pour la détection de *R. equi* (61). Comme évoqué précédemment, l'analyse d'un unique prélèvement fécal n'a pas de valeur diagnostique (37). Pour les formes extra-pulmonaires, le prélèvement idéal est celui réalisé directement sur le site d'infection (ponction de liquide articulaire par exemple). A défaut, l'analyse du liquide de lavage trachéal est recommandée mais un résultat négatif ne permet pas d'exclure une infection par *R. equi* (37).

La culture bactérienne et la PCR sont deux méthodes d'analyses complémentaires pour identifier *R. equi* dans les prélèvements réalisés (37). Tous les vétérinaires ne demandent pas systématiquement une culture bactérienne. Il n'est toutefois pas recommandé de substituer l'analyse par culture bactérienne par une analyse PCR, cette dernière méthode ne permettant pas de mettre en évidence de potentielles co-infections ni d'obtenir un antibiogramme. Par ailleurs, il est recommandé de privilégier l'analyse PCR ciblant la protéine de virulence VapA plutôt que celle ciblant la bactérie *R. equi* car cette dernière ne permet pas de faire la distinction entre les souches virulentes et non virulentes (37). Sur le terrain, les vétérinaires semblent toutefois avoir plus souvent recours à l'analyse ciblant la bactérie *R. equi*. Certains vétérinaires ont systématiquement recours aux trois méthodes d'analyse (culture bactérienne, PCR *R. equi* et PCR VapA). Bien qu'idéale, cette pratique peut être limitée par le coût financier engendré pour les propriétaires.

Choix des poulains à traiter :

Si la mise en place d'un traitement antibiotique sur un poulain présentant des signes cliniques de pneumonie fait quasiment l'unanimité chez les vétérinaires qui ont répondu à l'enquête, les avis sont plus partagés concernant la prise en charge des poulains atteints de manière subclinique. Certains vétérinaires n'instaurent pas d'antibiothérapie chez ces poulains. Des études ont effectivement montré qu'une majorité d'entre eux guérissent sans traitement (104, 123), et quelques éleveurs ont indiqué l'avoir constaté. Identifier ceux qui développeront une forme clinique demeure toutefois un challenge. L'utilisation du score d'abcès mesuré par échographie thoracique a été évoquée pour aider à la prise de décision. Les dernières données bibliographiques recommandent l'instauration d'une antibiothérapie lorsque le score d'abcès dépasse 15 cm (56). Les témoignages collectés montrent, qu'en pratique, les vétérinaires fondent leur décision sur des seuils très variés (souvent inférieurs à 15 cm), et parfois sur d'autres critères tels que la numération leucocytaire. De plus, s'il existe généralement une relation de confiance entre vétérinaire et éleveur quant à la nécessité d'une antibiothérapie chez les poulains asymptomatiques, certains vétérinaires sont confrontés à l'insistance des éleveurs qui souhaitent qu'un traitement soit instauré dès que des lésions sont détectées.

Molécules antibiotiques utilisées pour le traitement de la rhodococcose :

Dans son consensus publié en 2011, l'ACVIM (*American College of Veterinary Internal Medicine*) recommandait l'usage d'un macrolide (érythromycine, azithromycine ou clarithromycine) combiné à la rifampicine pour le traitement des infections causées par *R. equi*

(37). Les études pharmacologiques récentes montrent que cette recommandation est toujours valable.

L'usage de la rifampicine en monothérapie a été évoqué dans les réponses collectées. Cet usage est fortement déconseillé en raison du risque d'émergence de bactéries mutantes résistantes. Ce risque est considérablement réduit lors de l'association de la rifampicine avec un macrolide (74).

L'abandon de l'usage de l'érythromycine au profit de l'azithromycine ou de la clarithromycine est souvent évoqué dans les articles. Les témoignages recueillis montrent toutefois que cette molécule est toujours prescrite, parfois même en première intention. La clarithromycine semble être moins utilisée que l'azithromycine et plutôt réservée au traitement d'infections extra-pulmonaires causées par *R. equi*, notamment en cas d'infection articulaire.

Cependant, ces recommandations ont été bouleversées par la restriction d'usage de la rifampicine, interdite à la prescription par les vétérinaires depuis avril 2024 et pour une durée indéterminée (75). Les témoignages recueillis semblent montrer un essor de l'usage de la gamithromycine et de la doxycycline. Aucun vétérinaire n'a indiqué avoir recours à la tulathromycine en raison de l'interdiction de rifampicine. Cette molécule semble plutôt être utilisée sur des formes légères de pneumonie et en raison de sa facilité d'emploi.

L'efficacité de ces molécules ne semble pas toutefois optimale, un vétérinaire rapporte notamment « l'existence de cas de ne répondant pas à la gamithromycine ou à l'association azithromycine-doxycycline mais répondant à l'association azithromycine-rifampicine ».

Posologies prescrites :

Presque 60% des vétérinaires qui ont répondu à l'enquête ont indiqué prescrire rifampicine toutes les 12 heures, bien qu'il ait été démontré que l'administration d'une dose de 10 mg/kg PO toutes les 24 heures permet une couverture antibiotique suffisante (70). Il serait intéressant de connaître la raison de ce choix (prise en charge de poulains plus gravement atteints ? constat d'une meilleure efficacité ?). L'usage de cette posologie, lorsque la rifampicine est associée à un macrolide administré par voie orale (érythromycine, azithromycine ou clarithromycine), mérite d'être discuté. En effet, des études ont montré chez le poulain que l'administration concomitante de rifampicine diminuait de 90% la biodisponibilité de la clarithromycine (71). Un effet similaire a été montré avec l'azithromycine chez le rat (64). L'impact clinique de ces observations est controversé selon les auteurs. Il est donc préférable d'espacer le plus possible

la prise de ces deux molécules. Or, ce choix de posologie deux fois par jour suppose au moins une administration concomitante de la rifampicine et d'un macrolide *per os*, quel que soit le macrolide utilisé. Les témoignages recueillis auprès des éleveurs montrent par ailleurs que la rifampicine et le macrolide sont souvent administrés en même temps aux poulains.

Concernant les macrolides injectables (tulathromycine et gamithromycine), certains vétérinaires préfèrent également augmenter leur fréquence d'administration.

Choix de la forme galénique et suivi du poids du poulain :

Pour les traitements administrés par voie orale, lorsque cela est possible (disponibilité en pharmacie, moyens financiers des propriétaires), l'usage de suspensions buvables est à privilégier par rapport aux gélules ou comprimés car il permet une administration précise de la dose prescrite. Par exemple, la prescription de la rifampicine à la dose de 10 mg/kg chez un poulain de 100 kg, nécessite l'administration de 3,3 gélules de 300 mg, soit 3 ou 4 gélules en pratique. Cumulé, cela conduit à un sous-dosage ou à une surutilisation d'antibiotique. Les témoignages recueillis auprès des éleveurs montrent également que les étapes de manipulation des gélules ou comprimés peuvent conduire à la perte de médicament.

Toutefois, l'usage de suspension buvable (et des formulations injectables) suppose un suivi régulier du poids du poulain. Chez les poulains Pur-Sang en bonne santé, le gain de poids quotidien varie de 0,9 à 1 kg/jour entre 1 et 4 mois d'âge, puis diminue progressivement jusqu'à atteindre 0,5 kg/jour à 1 an (140). Il est fort probable que le gain de poids quotidien soit diminué chez les poulains malades, mais la croissance du poulain doit toujours être prise en compte. Reprenons l'exemple de la rifampicine prescrite à la dose de 10 mg/kg chez un poulain de 100 kg. En début de traitement, cela revient à administrer 50 ml de suspension buvable. Au bout d'un mois, en considérant un gain de poids abaissé à 0,5 kg/jour, la dose à administrer est de 58 ml. Si cette dose n'est pas ajoutée, le poulain est alors traité avec une posologie de 8,7 mg/kg au lieu de 10 mg/kg.

Effets secondaires :

Les témoignages de deux vétérinaires indiquent que des entérocolites chez les mères des poulains peuvent survenir après ingestion de rifampicine présente sur les lèvres du poulain. Cette effet secondaire avait été décrit dans des études suite à l'ingestion d'une petite quantité de macrolide (principalement l'érythromycine) (64), mais pas pour la rifampicine. Il est donc préférable de bien nettoyer la bouche du poulain après administration de rifampicine.

Un vétérinaire a remarqué que les effets secondaires causés par les macrolides administrés par voie orale (érythromycine, azithromycine ou clarithromycine) étaient surtout observés chez des poulains âgés de plus de trois mois. Il conseille donc d'avoir recours aux macrolides injectables (tulathromycine ou gamithromycine) passé cet âge. Cette limite d'âge n'est pas évoquée dans la bibliographie et il serait intéressant de pouvoir collecter plus de données à ce sujet.

Causes d'échecs thérapeutiques :

L'observance ne semble pas être une cause d'échec thérapeutique. La majorité des vétérinaires qui ont répondu à l'enquête la considère *a minima* « acceptable ». Même si cela est parfois jugé contraignant, la majorité des éleveurs a indiqué comprendre et suivre scrupuleusement la prescription.

Peu de données sont disponibles sur la prévalence des souches de *R. equi* résistantes aux antibiotiques en France. Seul un article, dont la période d'étude s'arrête en 2016, traite de la prévalence des isolats résistants à l'érythromycine et à la rifampicine dans les échantillons envoyés pour analyse en laboratoire (117). Les retours des vétérinaires montrent l'existence de cas de résistance à toutes les molécules d'intérêt pour le traitement de la rhodococcose, y compris la doxycycline. Des co-infections par d'autres bactéries résistantes aux antibiotiques ont également été identifiées comme responsables d'échecs thérapeutiques. Ces constats soulignent l'urgence d'une surveillance accrue de l'évolution des résistances aux antibiotiques chez *R. equi* en France, en complétant les données existantes par de nouvelles études épidémiologiques. Une telle démarche permettrait non seulement de mieux comprendre l'ampleur du phénomène, mais aussi d'adapter les protocoles thérapeutiques et de préserver l'efficacité des traitements disponibles.

Conclusion

La rhodococcose, maladie infectieuse causée par la bactérie *Rhodococcus equi* et touchant principalement les poulains âgés de moins de six mois, constitue un enjeu important pour la filière équine. Son impact économique est particulièrement marqué dans les élevages où elle sévit, en raison des coûts élevés associés aux traitements antibiotiques, aux mesures préventives et à la perte de certains poulains. Cette charge économique, conjuguée aux pertes liées à la mortalité des poulains, motive un intérêt soutenu de la recherche, qui a vu de nombreux travaux se développer ces dernières années.

L'étude bibliographique menée dans le cadre de ce travail a révélé que les connaissances disponibles sur la rhodococcose proviennent majoritairement des États-Unis. Ce pays, où l'affection est très étudiée, est confronté à une problématique croissante liée à l'antibiorésistance, notamment à la rifampicine et aux macrolides. Les études épidémiologiques y ont mis en évidence la persistance de souches résistantes dans les élevages, ainsi que l'impact du transport et des échanges d'équidés sur la propagation de ces souches à l'échelle nationale et internationale.

En revanche, en France, les données épidémiologiques sur la prévalence de la maladie et des souches résistantes restent limitées. Les études disponibles se concentrent principalement sur la région de Basse-Normandie, qui est un foyer important d'élevage équin, mais peu d'informations sont disponibles sur le reste du territoire. De plus, les dernières données concernant la prévalence des souches de *R. equi* résistantes aux antibiotiques, remontant à 2016, ne concernent que l'érythromycine et la rifampicine. Les résultats des enquêtes menées dans cette thèse indiquent cependant l'existence de souches résistantes, non seulement à ces molécules, mais également à tous les macrolides disponibles et même à la doxycycline.

Les recommandations actuelles en matière de traitement de la rhodococcose s'appuient sur l'association rifampicine-macrolides, qui reste le choix de référence. D'autres molécules, comme la tulathromycine, la gamithromycine ou la doxycycline, sont disponibles, mais leur efficacité n'est pas suffisamment établie pour être préconisée en première intention. La récente interdiction de la prescription vétérinaire de la rifampicine en France complique encore la prise en charge de la maladie, obligeant les praticiens à recourir à ces molécules alternatives parfois moins adaptées. Ces contraintes renforcent l'importance de promouvoir une antibiothérapie raisonnée.

Dans un contexte de progression mondiale de l'antibiorésistance et de rupture d'approvisionnement en molécules critiques, il apparaît impératif d'intensifier la recherche sur de nouvelles approches thérapeutiques et préventives. Cela inclut l'exploration d'autres antibiotiques, comme la gentamicine liposomale, et de traitements alternatifs tels que le maltolate de gallium ou les agonistes des *Toll Like Receptors*. Par ailleurs, malgré des décennies de recherche, l'absence de vaccin efficace contre la rhodococcose reste un défi majeur, en raison de la complexité des interactions entre *R. equi* et le système immunitaire des poulains, encore immature.

Enfin, pour mieux cerner et contenir cette maladie, il est crucial de disposer de données actualisées sur son épidémiologie en France. Une meilleure connaissance de la prévalence et de la dynamique des souches résistantes, combinée à des efforts conjoints de la recherche et des acteurs de terrain, permettra de développer des stratégies plus durables et efficaces pour protéger la santé des poulains.

Références

1. TAKAI, Shinji, SUZUKI, Yasunori, SASAKI, Yukako, KAKUDA, Tsutomu, RIBEIRO, Márcio Garcia, MAKRAI, László, WITKOWSKI, Lucjan, COHEN, Noah et SEKIZAKI, Tsutomu. Short review: Geographical distribution of equine-associated pVAPA plasmids in *Rhodococcus equi* in the world. *Veterinary Microbiology*. 1 décembre 2023. Vol. 287, pp. 109919. DOI 10.1016/j.vetmic.2023.109919.
2. SANZ, M. G., OLIVEIRA, A. F., LOYNACHAN, A., PAGE, A., SVANSSON, V., GIGUÈRE, S. et HOROHOV, D. W. Validation and evaluation of VapA-specific IgG and IgG subclass enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) to identify foals with *Rhodococcus equi* pneumonia. *Equine Veterinary Journal*. 2016. Vol. 48, n° 1, pp. 103-108. DOI 10.1111/evj.12363.
3. Saisine n°2017-SA-0046 : *Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux méthodes de prévention et de lutte contre la rhodococcose du poulain*. Maisons-Alfort : ANSES, 2018.
4. COHEN, Noah D. *Rhodococcus equi* foal pneumonia. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*. décembre 2014. Vol. 30, n° 3, pp. 609-622. DOI 10.1016/j.cveq.2014.08.010.
5. BORDIN, Angela I., HUBER, Laura, SANZ, Macarena G. et COHEN, Noah D. *Rhodococcus equi* foal pneumonia: Update on epidemiology, immunity, treatment and prevention. *Equine Veterinary Journal*. 2022. Vol. 54, n° 3, pp. 481-494. DOI 10.1111/evj.13567.
6. TAPPREST, Jackie et LAUGIER, Claire. L'activité d'autopsie des équidés à l'Anses-Dozulé : un dispositif spécifique pour des retombées particulières. *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation*. avril 2012. N° 49, pp. 5-7.
7. VIDAL, la base de référence sur les médicaments. *VIDAL*. [en ligne]. [Consulté le 2 octobre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://www.vidal.fr/medicaments.html>
8. TAKAI, Shinji, MIZUNO, Yasutaka, SUZUKI, Yasunori, SASAKI, Yukako, KAKUDA, Tsutomu et KIRIKAE, Teruo. [Rhodococcus equi infections in humans: an emerging zoonotic pathogen]. *Nihon Saikingaku Zasshi. Japanese Journal of Bacteriology*. 2024. Vol. 79, n° 1, pp. 15-24. DOI 10.3412/jsb.79.15.
9. LAUGIER, Claire. Un point sur la rhodococcose humaine. *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation*. mars 2016. N° 49, pp. 44.
10. VON BARGEN, Kristine et HAAS, Albert. Molecular and infection biology of the horse pathogen *Rhodococcus equi*. *FEMS Microbiology Reviews*. 1 septembre 2009. Vol. 33, n° 5, pp. 870-891. DOI 10.1111/j.1574-6976.2009.00181.x.
11. VÁZQUEZ-BOLAND, José A. et MEIJER, Wim G. The pathogenic actinobacterium *Rhodococcus equi*: what's in a name? *Molecular Microbiology*. 2019. Vol. 112, n° 1, pp. 1-15. DOI 10.1111/mmi.14267.

12. LETEK, Michal, GONZÁLEZ, Patricia, MACARTHUR, Iain, RODRÍGUEZ, Héctor, FREEMAN, Tom C., VALERO-RELLO, Ana, BLANCO, Mónica, BUCKLEY, Tom, CHEREVACH, Inna, FAHEY, Ruth, HAPESHI, Alexia, HOLDSTOCK, Jolyon, LEADON, Desmond, NAVAS, Jesús, OCAMPO, Alain, QUAIL, Michael A., SANDERS, Mandy, SCORTTI, Mariela M., PRESCOTT, John F., FOGARTY, Ursula, MEIJER, Wim G., PARKHILL, Julian, BENTLEY, Stephen D. et VÁZQUEZ-BOLAND, José A. The Genome of a Pathogenic Rhodococcus: Cooptive Virulence Underpinned by Key Gene Acquisitions. *PLoS Genetics*. 30 septembre 2010. Vol. 6, n° 9, pp. e1001145. DOI 10.1371/journal.pgen.1001145.
13. HU, Bin, GAO, Sichao, ZHANG, Hao, LI, Qiaoqiao, LI, Gaojian, ZHANG, Shuairan, XING, Yanan, HUANG, Yanyi, HAN, Shuyi, TIAN, Ying, ZHANG, Wei et HE, Hongxuan. Whole-genome sequencing and pathogenicity analysis of Rhodococcus equi isolated in horses. *BMC veterinary research*. 12 août 2024. Vol. 20, n° 1, pp. 362. DOI 10.1186/s12917-024-04167-9.
14. VÁZQUEZ-BOLAND, José A., GIGUÈRE, Steeve, HAPESHI, Alexia, MACARTHUR, Iain, ANASTASI, Elisa et VALERO-RELLO, Ana. Rhodococcus equi: The many facets of a pathogenic actinomycete. *Veterinary Microbiology*. 29 novembre 2013. Vol. 167, n° 1, pp. 9-33. DOI 10.1016/j.vetmic.2013.06.016.
15. MUSCATELLO, Gary. Rhodococcus equi pneumonia in the foal – Part 1: Pathogenesis and epidemiology. *The Veterinary Journal*. avril 2012. Vol. 192, n° 1, pp. 20-26. DOI 10.1016/j.tvjl.2011.08.014.
16. BENOIT, Stéphanie, TAOUJI, Saïd, BENACHOUR, Abdellah et HARTKE, Axel. Resistance of Rhodococcus equi to acid pH. *International Journal of Food Microbiology*. avril 2000. Vol. 55, n° 1-3, pp. 295-298. DOI 10.1016/S0168-1605(00)00172-0.
17. HÉBERT, Laurent, CAUCHARD, Julien, DOLIGEZ, Pauline, QUITARD, Lola, LAUGIER, Claire et PETRY, Sandrine. Viability of Rhodococcus equi and Parascaris equorum Eggs Exposed to High Temperatures. *Current Microbiology*. 1 janvier 2010. Vol. 60, n° 1, pp. 38-41. DOI 10.1007/s00284-009-9497-5.
18. SYDOR, Tobias, VON BARGEN, Kristine, HSU, Fong-Fu, HUTH, Gitta, HOLST, Otto, WOHLMANN, Jens, BECKEN, Ulrike, DYKSTRA, Tobias, SÖHL, Kristina, LINDNER, Buko, PRESCOTT, John F., SCHAIBLE, Ulrich E., UTERMÖHLEN, Olaf et HAAS, Albert. Diversion of phagosome trafficking by pathogenic Rhodococcus equi depends on mycolic acid chain length. *Cellular Microbiology*. mars 2013. Vol. 15, n° 3, pp. 458-473. DOI 10.1111/cmi.12050.
19. DA SILVEIRA, Bibiana Petri, COHEN, Noah D., LAWHON, Sara D., WATSON, Robert O. et BORDIN, Angela I. Protective immune response against Rhodococcus equi: An innate immunity-focused review. *Equine Veterinary Journal*. 11 septembre 2024. DOI 10.1111/evj.14214.
20. PRESCOTT, J. F. Rhodococcus equi: an animal and human pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*. janvier 1991. Vol. 4, n° 1, pp. 20-34. DOI 10.1128/CMR.4.1.20.

21. SANZ, Macarena G. Rhodococcus equi—What is New This Decade? *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 1 avril 2023. Vol. 39, n° 1, pp. 1-14. DOI 10.1016/j.cveq.2022.11.002.
22. TEL, Osman, ARSERIM, N et KESKIN, Oktay. Seroepidemiological survey of Rhodococcus equi infection in asymptomatic horses and donkeys from southeast Turkey. *Journal of the South African Veterinary Association*. 1 décembre 2011. Vol. 82, pp. 224-6. DOI 10.4102/jsava.v82i4.78.
23. TAKAI, Shinji, SYAKALIMA, Michelo, YASUDA, Jun, SASAKI, Yukako, TSUTSUMI, Hisako, MIYAGAWA, Emiko, WADA, Kaya, KAKUDA, Tsutomu, TSUBAKI, Shiro et SUGIMOTO, Chihiro. Isolation of Rhodococcus equi from the feces of indigenous animals and soil from the Lower Zambezi National Park and Lochinvar National Park, Zambia. *The Journal of Veterinary Medical Science*. juin 2004. Vol. 66, n° 6, pp. 743-746. DOI 10.1292/jvms.66.743.
24. NIELSEN, Søren Saxmose, BICOUT, Dominique Joseph, CALISTRI, Paolo, CANALI, Elisabetta, DREWE, Julian Ashley, GARIN-BASTUJI, Bruno, GONZALES ROJAS, José Luis, GORTÁZAR, Christian, HERSKIN, Mette, MICHEL, Virginie, MIRANDA CHUECA, Miguel Ángel, PADALINO, Barbara, PASQUALI, Paolo, ROBERTS, Helen Clare, SPOOLDER, Hans, STÅHL, Karl, VELARDE, Antonio, VILTROP, Arvo, WINCKLER, Christoph, BALDINELLI, Francesca, BROGLIA, Alessandro, KOHNLE, Lisa et ALVAREZ, Julio. Assessment of listing and categorisation of animal diseases within the framework of the Animal Health Law (Regulation (EU) No 2016/429): antimicrobial-resistant Rhodococcus equi in horses. *EFSA Journal*. 2 février 2022. Vol. 20, n° 2, pp. e07081. DOI 10.2903/j.efsa.2022.7081.
25. MCQUEEN, C.M., DINDOT, S.V., FOSTER, M.J. et COHEN, N.D. Genetic Susceptibility to *Rhodococcus equi*. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. novembre 2015. Vol. 29, n° 6, pp. 1648-1659. DOI 10.1111/jvim.13616.
26. MUSCATELLO, G., ANDERSON, G. A., GILKERSON, J. R. et BROWNING, G. F. Associations between the Ecology of Virulent *Rhodococcus equi* and the Epidemiology of *R. equi* Pneumonia on Australian Thoroughbred Farms. *Applied and Environmental Microbiology*. septembre 2006. Vol. 72, n° 9, pp. 6152-6160. DOI 10.1128/AEM.00495-06.
27. MUSCATELLO, G., GILKERSON, J. R. et BROWNING, G. F. Detection of Virulent *Rhodococcus equi* in Exhaled Air Samples from Naturally Infected Foals. *Journal of Clinical Microbiology*. mars 2009. Vol. 47, n° 3, pp. 734-737. DOI 10.1128/JCM.01395-08.
28. PETRY, S., SÉVIN, C., FLEURY, M. A., DUQUESNE, F., FOUCHER, N., LAUGIER, C., HENRY-AMAR, M. et TAPPREST, J. Differential distribution of vapA-positive *Rhodococcus equi* in affected and unaffected horse-breeding farms. *The Veterinary Record*. 5 août 2017. Vol. 181, n° 6, pp. 145. DOI 10.1136/vr.104088.
29. MUSCATELLO, G., GERBAUD, S., KENNEDY, C., GILKERSON, J. R., BUCKLEY, T., KLAY, M., LEADON, D. P. et BROWNING, G. F. Comparison of concentrations of *Rhodococcus equi* and virulent *R. equi* in air of stables and paddocks on horse breeding farms in a temperate climate. *Equine Veterinary Journal*. 2006. Vol. 38, n° 3, pp. 263-265. DOI 10.2746/042516406776866480.

30. COHEN, Noah D., KUSKIE, Kyle R., SMITH, Jacqueline L., SLOVIS, Nathan M., BROWN, Stuart E., STEPUSIN, Randolph S., CHAFFIN, M. Keith, TAKAI, Shinji et CARTER, Craig N. Association of airborne concentration of virulent *Rhodococcus equi* with location (stall versus paddock) and month (January through June) on 30 horse breeding farms in central Kentucky. *American Journal of Veterinary Research*. 1 octobre 2012. Vol. 73, n° 10, pp. 1603-1609. DOI 10.2460/ajvr.73.10.1603.
31. COHEN, Noah D., O'CONNOR, Michael S., CHAFFIN, M. Keith et MARTENS, Ronald J. Farm characteristics and management practices associated with development of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 février 2005. Vol. 226, n° 3, pp. 404-413. DOI 10.2460/javma.2005.226.404.
32. CHAFFIN, M. Keith, COHEN, Noah D. et MARTENS, Ronald J. Evaluation of equine breeding farm characteristics as risk factors for development of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 février 2003. Vol. 222, n° 4, pp. 467-475. DOI 10.2460/javma.2003.222.467.
33. FERRY, Bénédicte et TAPPREST, Jackie. La rhodococcose pulmonaire : études des facteurs de risque et des moyens de prévention sanitaire. *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation*. mars 2016. N° 49, pp. 42-44.
34. GIGUÈRE, S., COHEN, N.D., KEITH CHAFFIN, M., HINES, S.A., HONDALUS, M.K., PRESCOTT, J.F. et SLOVIS, N.M. *Rhodococcus equi*: Clinical Manifestations, Virulence, and Immunity. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. novembre 2011. Vol. 25, n° 6, pp. 1221-1230. DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.00804.x.
35. BARTON, M. D. et EMBURY, D. H. Studies of the pathogenesis of *Rhodococcus equi* infection in foals. *Australian Veterinary Journal*. novembre 1987. Vol. 64, n° 11, pp. 332-339. DOI 10.1111/j.1751-0813.1987.tb06061.x.
36. GIGUÈRE, S., HONDALUS, M. K., YAGER, J. A., DARRAH, P., MOSSER, D. M. et PRESCOTT, J. F. Role of the 85-kilobase plasmid and plasmid-encoded virulence-associated protein A in intracellular survival and virulence of *Rhodococcus equi*. *Infection and Immunity*. juillet 1999. Vol. 67, n° 7, pp. 3548-3557. DOI 10.1128/IAI.67.7.3548-3557.1999.
37. GIGUÈRE, S., COHEN, N.D., KEITH CHAFFIN, M., SLOVIS, N.M., HONDALUS, M.K., HINES, S.A. et PRESCOTT, J.F. Diagnosis, Treatment, Control, and Prevention of Infections Caused by *Rhodococcus equi* in Foals. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. novembre 2011. Vol. 25, n° 6, pp. 1209-1220. DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.00835.x.
38. VENNER, Monica et PICANDET, Valérie. La pneumonie à *Rhodococcus equi* chez le poulain. *Pratique Vétérinaire Equine*. janvier 2015. Vol. 47, n° 185, pp. 6-9.
39. CHAFFIN, M. Keith, COHEN, Noah D., MARTENS, Ronald J., O'CONNOR, Michael et BERNSTEIN, Lawrence R. Evaluation of the efficacy of gallium maltolate for chemoprophylaxis against pneumonia caused by *Rhodococcus equi* infection in foals. *American Journal of Veterinary Research*. juillet 2011. Vol. 72, n° 7, pp. 945-957. DOI 10.2460/ajvr.72.7.945.
40. REUSS, Sarah M., CHAFFIN, M. Keith et COHEN, Noah D. Extrapulmonary disorders associated with *Rhodococcus equi* infection in foals: 150 cases (1987–2007). *Journal of the*

American Veterinary Medical Association. 1 octobre 2009. Vol. 235, n° 7, pp. 855-863. DOI 10.2460/javma.235.7.855.

41. SZEREDI, L., MOLNÁR, T., GLÁVITS, R., TAKAI, S., MAKRAI, L., DÉNES, B. et DEL PIERO, F. Two cases of equine abortion caused by *Rhodococcus equi*. *Veterinary Pathology*. mars 2006. Vol. 43, n° 2, pp. 208-211. DOI 10.1354/vp.43-2-208.

42. NAKAMURA, Y., NISHI, H., KATAYAMA, Y., NIWA, H., MATSUMURA, T., ANZAI, T., OHTSU, Y., TSUKANO, K., SHIMIZU, N. et TAKAI, S. Abortion in a thoroughbred mare associated with an infection with avirulent *Rhodococcus equi*. *The Veterinary Record*. 8 septembre 2007. Vol. 161, n° 10, pp. 342-346. DOI 10.1136/vr.161.10.342.

43. JC, Janicek, J, Kramer, JR, Coates, JC, Lattimer, AM, Lacarrubba et NT, Messer. Intracranial abscess caused by *Rhodococcus equi* infection in a foal. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 janvier 2006. Vol. 228, n° 2. DOI 10.2460/javma.228.2.251.

44. TARANCÓN, Iciar, LEIVA, Marta, JOSE-CUNILLERAS, Eduard, RÍOS, José et PEÑA, Teresa. Ophthalmologic findings associated with *Rhodococcus equi* bronchopneumonia in foals. *Veterinary Ophthalmology*. 2019. Vol. 22, n° 5, pp. 660-665. DOI 10.1111/vop.12637.

45. HEIDMANN, Peter, MADIGAN, John E. et WATSON, Johanna L. *Rhodococcus equi* Pneumonia: Clinical Findings, Diagnosis, Treatment and Prevention. *Clinical Techniques in Equine Practice*. septembre 2006. Vol. 5, n° 3, pp. 203-210. DOI 10.1053/j.ctep.2006.03.015.

46. REED, Stephen M., BAYLY, Warwick M. et SELTON, Debra C. *Equine internal medicine*. . 4th ed. St. Louis : Elsevier, 2018. ISBN 978-0-323-44329-6. 636.108 96

47. LECLERE, Mathilde, MAGDESIAN, K. Gary, KASS, Philip H., PUSTERLA, Nicola et RHODES, Diane M. Comparison of the clinical, microbiological, radiological and haematological features of foals with pneumonia caused by *Rhodococcus equi* and other bacteria. *The Veterinary Journal*. 1 janvier 2011. Vol. 187, n° 1, pp. 109-112. DOI 10.1016/j.tvjl.2009.10.025.

48. VAN DER VOSSSEN, Nicole, CAVALCANTE, Paulo, GLYNN, Sarah, ACHAPPA, Devaya, MEHMOOD, Wasiq, OIKAWA, Masaaki, VINARDELL, Tatiana et JAMIESON, Camilla. A case-control study of atypical guttural pouch empyema in Arabian foals. *Veterinary Medicine and Science*. 2023. Vol. 9, n° 4, pp. 1599-1609. DOI 10.1002/vms3.1142.

49. GIGUÈRE, Steeve, HERNANDEZ, Jorge, GASKIN, Jack, MILLER, Corey et BOWMAN, James L. Evaluation of white blood cell concentration, plasma fibrinogen concentration, and an agar gel immunodiffusion test for early identification of foals with *Rhodococcus equi* pneumonia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 mars 2003. Vol. 222, n° 6, pp. 775-781. DOI 10.2460/javma.2003.222.775.

50. CHAFFIN, M.K., COHEN, N.D., BLODGETT, G.P. et SYNDERGAARD, M. Evaluation of hematologic screening methods for early detection of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. *Journal of Equine Veterinary Science*. octobre 2012. Vol. 32, n° 10, pp. S20. DOI 10.1016/j.jevs.2012.08.049.

51. COHEN, N. D., CHAFFIN, M. K., VANDENPLAS, M. L., EDWARDS, R. F., NEVILL, M., MOORE, J. N. et MARTENS, R. J. Study of serum amyloid A concentrations as a means of achieving early diagnosis of *Rhodococcus equi* pneumonia. *Equine Veterinary Journal*. mai 2005. Vol. 37, n° 3, pp. 212-216. DOI 10.2746/0425164054530704.
52. GIGUÈRE, S., BERGHAUS, L. J. et MILLER, C. D. Clinical Assessment of a Point-of-Care Serum Amyloid A Assay in Foals with Bronchopneumonia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juillet 2016. Vol. 30, n° 4, pp. 1338-1343. DOI 10.1111/jvim.13978.
53. HASSANPOUR, Ali et MOGHADDAM, Sina. Evaluation of serum concentration of acute-phase proteins (haptoglobin and serum amyloid A) in the affected Arabian foals with rhodococcosis. *Veterinary Medicine and Science*. janvier 2023. Vol. 9, n° 1, pp. 144-149. DOI 10.1002/vms3.1005.
54. PASSAMONTI, F., VARDI, D. M., STEFANETTI, V., MARENZONI, M. L., PRATO, S., CÈVESE, P., COLETTI, M., PEPE, M., CASAGRANDE PROIETTI, P. et OLEA-POPELKA, F. *Rhodococcus equi* pneumonia in foals: An assessment of the early diagnostic value of serum amyloid A and plasma fibrinogen concentrations in equine clinical practice. *The Veterinary Journal*. 1 février 2015. Vol. 203, n° 2, pp. 211-218. DOI 10.1016/j.tvjl.2014.08.033.
55. RAKOWSKA, Alicja, CYWINSKA, Anna et WITKOWSKI, Lucjan. Current Trends in Understanding and Managing Equine Rhodococcosis. *Animals: an open access journal from MDPI*. 18 octobre 2020. Vol. 10, n° 10, pp. 1910. DOI 10.3390/ani10101910.
56. PICANDET, Valérie et VENNÉ, Monica. Nouveautés pour le traitement de la rhodococcose chez le poulain. *Pratique Vétérinaire Equine*. 11 mars 2022. Vol. 54, n° 213, pp. 48-54.
57. GIGUÈRE, Steeve, JACKS, Stephanie, ROBERTS, Gregory D., HERNANDEZ, Jorge, LONG, Maureen T. et ELLIS, Christina. Retrospective comparison of azithromycin, clarithromycin, and erythromycin for the treatment of foals with *Rhodococcus equi* pneumonia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. août 2004. Vol. 18, n° 4, pp. 568-573. DOI 10.1892/0891-6640(2004)18<568:rhoaca>2.0.co;2.
58. GIGUÈRE, Steeve et ROBERTS, Gregory D. Association between radiographic pattern and outcome in foals with pneumonia caused by *Rhodococcus equi*. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2012. Vol. 53, n° 6, pp. 601-604. DOI 10.1111/j.1740-8261.2012.01964.x.
59. PICANDET, Valérie. Rhodococcose chez le poulain. . Visioconférence. AVEF. 9 février 2023.
60. VITALE, Valentina, SGORBINI, Micaela, CUTERI, Vincenzo, PREZIUSO, Silvia, ATTILI, Anna Rita et BONELLI, Francesca. Cytological Findings in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Foals With Pneumonia Caused by *Rhodococcus equi* and Other Bacteria. *Journal of Equine Veterinary Science*. 1 août 2019. Vol. 79, pp. 9-12. DOI 10.1016/j.jevs.2019.05.009.
61. PUSTERLA, N., WILSON, W. D., MAPES, S. et LEUTENEGGER, C. M. Diagnostic evaluation of real-time pcr in the detection of *Rhodococcus equi* in faeces and nasopharyngeal swabs from foals with pneumonia. *Veterinary Record*. 2007. Vol. 161, n° 8, pp. 272-274. DOI 10.1136/vr.161.8.272.

62. SELLON, Debra C. et LONG, Maureen T. (éd.). *Equine infectious diseases*. . Second edition. St. Louis, Missouri : Saunders/Elsevier, 2013. ISBN 978-1-4557-0891-8. SF951 .E557 2013
63. NARVÁEZ, Sonsiray Álvarez, FERNÁNDEZ, Ingrid, PATEL, Nikita V. et SÁNCHEZ, Susan. Novel Quantitative PCR for *Rhodococcus equi* and Macrolide Resistance Detection in Equine Respiratory Samples. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*. 3 mai 2022. Vol. 12, n° 9, pp. 1172. DOI 10.3390/ani12091172.
64. GIGUÈRE, Steeve. Treatment of Infections Caused by *Rhodococcus equi*. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*. avril 2017. Vol. 33, n° 1, pp. 67-85. DOI 10.1016/j.cveq.2016.11.002.
65. HAGGETT, E. F. et WILSON, W. D. Overview of the use of antimicrobials for the treatment of bacterial infections in horses. *Equine Veterinary Education*. 2008. Vol. 20, n° 8, pp. 433-448. DOI 10.2746/095777308X338893.
66. GIGUÈRE, Steeve, LEE, Elise A., GULDBECH, Kristen M. et BERGHAUS, Londa J. In vitro synergy, pharmacodynamics, and postantibiotic effect of 11 antimicrobial agents against *Rhodococcus equi*. *Veterinary Microbiology*. 9 novembre 2012. Vol. 160, n° 1-2, pp. 207-213. DOI 10.1016/j.vetmic.2012.05.031.
67. HUGUET, Anne-Sophie, GOURBEYRE, Ophélie, BERNAND, Agathe, PHILIBERT, Charline, BOUSQUET-MELOU, Alain, LALLEMAND, Elodie A. et FERRAN, Aude A. Comparative bactericidal activity of four macrolides alone and combined with rifampicin or doxycycline against *Rhodococcus equi* at concentrations achievable in foals. *Frontiers in Pharmacology*. 18 novembre 2024. Vol. 15, pp. 1458496. DOI 10.3389/fphar.2024.1458496.
68. KOHN, C. W., SAMS, R., KOWALSKI, J. J., POWERS, J. et WALLACE, S. Pharmacokinetics of single intravenous and single and multiple dose oral administration of rifampin in mares. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. juin 1993. Vol. 16, n° 2, pp. 119-131. DOI 10.1111/j.1365-2885.1993.tb00156.x.
69. BURROWS, G. E., MACALLISTER, C. G., EWING, P., STAIR, E. et TRIPP, P. W. Rifampin disposition in the horse: effects of age and method of oral administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. juin 1992. Vol. 15, n° 2, pp. 124-132. DOI 10.1111/j.1365-2885.1992.tb00999.x.
70. BERLIN, S., KIRSCHBAUM, A., SPIECKERMANN, L., OSWALD, S., KEISER, M., GRUBE, M., VENNER, M. et SIEGMUND, W. Pharmacological indices and pulmonary distribution of rifampicin after repeated oral administration in healthy foals. *Equine Veterinary Journal*. septembre 2017. Vol. 49, n° 5, pp. 618-623. DOI 10.1111/evj.12662.
71. BERLIN, Sarah, SPIECKERMANN, Lena, OSWALD, Stefan, KEISER, Markus, LUMPE, Stefan, ULLRICH, Anett, GRUBE, Markus, HASAN, Mahmoud, VENNER, Monica et SIEGMUND, Werner. Pharmacokinetics and Pulmonary Distribution of Clarithromycin and Rifampicin after Concomitant and Consecutive Administration in Foals. *Molecular Pharmaceutics*. 7 mars 2016. Vol. 13, n° 3, pp. 1089-1099. DOI 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00907.
72. FINES, Marguerite, PRONOST, Stephane, MAILLARD, Karine, TAOUJI, Said et LECLERCQ, Roland. Characterization of Mutations in the *rpoB* Gene Associated with

Rifampin Resistance in *Rhodococcus equi* Isolated from Foals. *Journal of Clinical Microbiology*. août 2001. Vol. 39, n° 8, pp. 2784-2787. DOI 10.1128/JCM.39.8.2784-2787.2001.

73. CISEK, Agata A., RZEWUSKA, Magdalena, WITKOWSKI, Lucjan et BINEK, Marian. Antimicrobial resistance in *Rhodococcus equi*. *Acta Biochimica Polonica*. 2014. Vol. 61, n° 4, pp. 633-638.

74. BERGHAUS, Londa J., GIGUÈRE, Steeve et GULDBECH, Kristen. Mutant prevention concentration and mutant selection window for 10 antimicrobial agents against *Rhodococcus equi*. *Veterinary Microbiology*. 25 octobre 2013. Vol. 166, n° 3-4, pp. 670-675. DOI 10.1016/j.vetmic.2013.07.006.

75. HUGNET, Christophe. Indisponibilité temporaire de la rifampicine à usage humain pour les prescriptions vétérinaires. *AVEF*. [en ligne]. 1 mai 2024. [Consulté le 18 octobre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://avef.fr/indisponibilite-temporaire-de-la-rifampicine-a-usage-humain-pour-les-prescriptions-veterinaires/>

76. LAKRITZ, J., WILSON, W. D., MARSH, A. E. et MIHALYI, J. E. Effects of prior feeding on pharmacokinetics and estimated bioavailability after oral administration of a single dose of microencapsulated erythromycin base in healthy foals. *American Journal of Veterinary Research*. septembre 2000. Vol. 61, n° 9, pp. 1011-1015. DOI 10.2460/ajvr.2000.61.1011.

77. DAVIS, J. L., GARDNER, S. Y., JONES, S. L., SCHWABENTON, B. A. et PAPICH, M. G. Pharmacokinetics of azithromycin in foals after i.v. and oral dose and disposition into phagocytes. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. avril 2002. Vol. 25, n° 2, pp. 99-104. DOI 10.1046/j.1365-2885.2002.00387.x.

78. JACKS, S., GIGUÈRE, S., GRONWALL, P. R., BROWN, M. P. et MERRITT, K. A. Pharmacokinetics of azithromycin and concentration in body fluids and bronchoalveolar cells in foals. *American Journal of Veterinary Research*. décembre 2001. Vol. 62, n° 12, pp. 1870-1875. DOI 10.2460/ajvr.2001.62.1870.

79. WOMBLE, Ariel Y., GIGUÈRE, Steeve, LEE, Elise A. et VICKROY, Thomas W. Pharmacokinetics of clarithromycin and concentrations in body fluids and bronchoalveolar cells of foals. *American Journal of Veterinary Research*. octobre 2006. Vol. 67, n° 10, pp. 1681-1686. DOI 10.2460/ajvr.67.10.1681.

80. SUAREZ-MIER, G., GIGUÈRE, S. et LEE, E. A. Pulmonary disposition of erythromycin, azithromycin, and clarithromycin in foals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. avril 2007. Vol. 30, n° 2, pp. 109-115. DOI 10.1111/j.1365-2885.2007.00833.x.

81. BURTON, Alexandra J., GIGUÈRE, Steeve, BERGHAUS, Londa J. et HONDALUS, Mary K. Activity of clarithromycin or rifampin alone or in combination against experimental *Rhodococcus equi* infection in mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015. Vol. 59, n° 6, pp. 3633-3636. DOI 10.1128/AAC.04941-14.

82. SWEENEY, C. R., SWEENEY, R. W. et DIVERS, T. J. *Rhodococcus equi* pneumonia in 48 foals: response to antimicrobial therapy. *Veterinary Microbiology*. août 1987. Vol. 14, n° 3, pp. 329-336. DOI 10.1016/0378-1135(87)90120-9.

83. GIGUÈRE, Steeve, PRESCOTT, John Francis et DOWLING, Patricia M. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. . 5th ed. Ames, Iowa, USA : Wiley Blackwell, 2013. ISBN 978-1-118-67501-4. 636.089 5329
84. ANASTASI, Elisa, GIGUÈRE, Steeve, BERGHAUS, Londa J., HONDALUS, Mary K., WILLINGHAM-LANE, Jennifer M., MACARTHUR, Iain, COHEN, Noah D., ROBERTS, Marilyn C. et VASQUEZ-BOLAND, Jose A. Novel transferable *erm* (46) determinant responsible for emerging macrolide resistance in *Rhodococcus equi*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. juin 2016. Vol. 71, n° 6, pp. 1746-1746. DOI 10.1093/jac/dkw080.
85. HUBER, Laura, GIGUÈRE, Steeve, SLOVIS, Nathan M., ÁLVAREZ-NARVÁEZ, Sonsiray, HART, Kelsey A., GREITER, Maggie, MORRIS, Ellen Ruth A. et COHEN, Noah D. The novel and transferable *erm*(51) gene confers macrolides, lincosamides and streptogramins B (MLSB) resistance to clonal *Rhodococcus equi* in the environment. *Environmental Microbiology*. juillet 2020. Vol. 22, n° 7, pp. 2858-2869. DOI 10.1111/1462-2920.15020.
86. ÁLVAREZ-NARVÁEZ, Sonsiray, HUBER, Laura, GIGUÈRE, Steeve, HART, Kelsey A., BERGHAUS, Roy D., SANCHEZ, Susan et COHEN, Noah D. Epidemiology and Molecular Basis of Multidrug Resistance in *Rhodococcus equi*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 19 mai 2021. Vol. 85, n° 2, pp. e00011-21. DOI 10.1128/MMBR.00011-21.
87. RIVERA-VELEZ, Andres, HUBER, Laura, SINHA, Samiran et COHEN, Noah D. Fitness cost conferred by the novel *erm*(51) and *rpoB* mutation on environmental multidrug resistant-*Rhodococcus equi*. *Veterinary Microbiology*. 1 octobre 2022. Vol. 273, pp. 109531. DOI 10.1016/j.vetmic.2022.109531.
88. BERGHAUS, L. J., GIGUÈRE, S., STURGILL, T. L., BADE, D., MALINSKI, T. J. et HUANG, R. Plasma pharmacokinetics, pulmonary distribution, and in vitro activity of gamithromycin in foals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. février 2012. Vol. 35, n° 1, pp. 59-66. DOI 10.1111/j.1365-2885.2011.01292.x.
89. BERLIN, S., RANDOW, T., SCHEUCH, E., GRUBE, M., VENNER, M. et SIEGMUND, W. Pharmacokinetics and pulmonary distribution of gamithromycin after intravenous administration in foals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. août 2017. Vol. 40, n° 4, pp. 406-410. DOI 10.1111/jvp.12402.
90. BERLIN, S., WALLSTABE, S., SCHEUCH, E., OSWALD, S., HASAN, M., WEGNER, D., GRUBE, M., VENNER, M., ULLRICH, A. et SIEGMUND, W. Intestinal and hepatic contributions to the pharmacokinetic interaction between gamithromycin and rifampicin after single-dose and multiple-dose administration in healthy foals. *Equine Veterinary Journal*. juillet 2018. Vol. 50, n° 4, pp. 525-531. DOI 10.1111/evj.12796.
91. HILDEBRAND, F., VENNER, M. et GIGUÈRE, S. Efficacy of gamithromycin for the treatment of foals with mild to moderate bronchopneumonia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. janvier 2015. Vol. 29, n° 1, pp. 333-338. DOI 10.1111/jvim.12504.
92. CARLSON, K. L., KUSKIE, K., CHAFFIN, K., LIBAL, M., GIGUÈRE, S., LAWHON, S. et COHEN, N. Antimicrobial activity of tulathromycin and 14 other antimicrobials against virulent *Rhodococcus equi* in vitro. *Veterinary therapeutics : research in applied veterinary medicine*. [en ligne]. 2010. [Consulté le 26 décembre 2023]. Disponible à

l'adresse: <https://www.semanticscholar.org/paper/Antimicrobial-activity-of-tulathromycin-and-14-equi-Carlson-Kuskie/f86c09799b907e836abb4a9376e920026c506400>

93. SCHEUCH, Eberhard, SPIEKER, Janina, VENNER, Monica et SIEGMUND, Werner. Quantitative determination of the macrolide antibiotic tulathromycin in plasma and broncho-alveolar cells of foals using tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 1 mai 2007. Vol. 850, n° 1-2, pp. 464-470. DOI 10.1016/j.jchromb.2006.12.034.
94. VENNER, Monica, PETERS, Jette, HÖHENSTEIGER, Nina, SCHOCK, Birthe, BORNHORST, Alexa, GRUBE, Markus, ADAM, Ulrike, SCHEUCH, Eberhard, WEITSCHIES, Werner, ROSSKOPF, Dieter, KROEMER, Heyo K. et SIEGMUND, Werner. Concentration of the macrolide antibiotic tulathromycin in broncho-alveolar cells is influenced by comedication of rifampicin in foals. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. février 2010. Vol. 381, n° 2, pp. 161-169. DOI 10.1007/s00210-009-0481-1.
95. RUTENBERG, D., VENNER, M. et GIGUÈRE, S. Efficacy of Tulathromycin for the Treatment of Foals with Mild to Moderate Bronchopneumonia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mai 2017. Vol. 31, n° 3, pp. 901-906. DOI 10.1111/jvim.14717.
96. GOEBEL, B., FREISE, F. et VENNER, M. Comparison of the efficacy of rifampin/azithromycin and rifampin/tulathromycin for the treatment of foals affected with pneumonia. *Equine Veterinary Education*. 2022. Vol. 34, n° 1, pp. e73-e77. DOI 10.1111/eve.13575.
97. ARNOLD-LEHNA, D, VENNER, M, BERGHAUS, L J, BERGHAUS, R et GIGUÈRE, S. Efficacy of treatment and survival rate of foals with pneumonia: Retrospective comparison of rifampin/azithromycin and rifampin/tulathromycin: *Pferdeheilkunde Equine Medicine*. 2019. Vol. 35, n° 5, pp. 423-430-423-430. DOI 10.21836/PEM20190504.
98. JAVSICAS, L. H., GIGUÈRE, S. et WOMBLE, Ariel Y. Disposition of oral telithromycin in foals and *in vitro* activity of the drug against macrolide-susceptible and macrolide-resistant *Rhodococcus equi* isolates. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. août 2010. Vol. 33, n° 4, pp. 383-388. DOI 10.1111/j.1365-2885.2009.01151.x.
99. WOMBLE, A., GIGUÈRE, S., MURTHY, Y. V. S. N., COX, C. et OBARE, E. Pulmonary disposition of tilmicosin in foals and *in vitro* activity against *Rhodococcus equi* and other common equine bacterial pathogens. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. décembre 2006. Vol. 29, n° 6, pp. 561-568. DOI 10.1111/j.1365-2885.2006.00804.x.
100. WINTHER, L., HANSEN, S.honoré, BAPTISTE, K.e. et FRIIS, C. Antimicrobial disposition in pulmonary epithelial lining fluid of horses, Part II. Doxycycline. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2011. Vol. 34, n° 3, pp. 285-289. DOI 10.1111/j.1365-2885.2010.01229.x.
101. GIGUÈRE, S., BURTON, A. J., BERGHAUS, L. J. et HASPEL, A. D. Comparative pharmacokinetics of minocycline in foals and adult horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2017. Vol. 40, n° 4, pp. 335-341. DOI 10.1111/jvp.12366.
102. WOMBLE, A., GIGUÈRE, S. et LEE, E. A. Pharmacokinetics of oral doxycycline and concentrations in body fluids and bronchoalveolar cells of foals. *Journal of Veterinary*

Pharmacology and Therapeutics. juin 2007. Vol. 30, n° 3, pp. 187-193. DOI 10.1111/j.1365-2885.2007.00857.x.

103. WETZIG, Maria, VENNER, Monica et GIGUÈRE, Steeve. Efficacy of the combination of doxycycline and azithromycin for the treatment of foals with mild to moderate bronchopneumonia. *Equine Veterinary Journal*. juillet 2020. Vol. 52, n° 4, pp. 613-619. DOI 10.1111/evj.13211.

104. VENNER, M., ASTHEIMER, K., LÄMMER, M. et GIGUÈRE, S. Efficacy of Mass Antimicrobial Treatment of Foals with Subclinical Pulmonary Abscesses Associated with *Rhodococcus equi*. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2013. Vol. 27, n° 1, pp. 171-176. DOI 10.1111/jvim.12030.

105. EROL, Erdal, SHAFFER, Carrie L. et LUBBERS, Brian V. Synergistic combinations of clarithromycin with doxycycline or minocycline reduce the emergence of antimicrobial resistance in *Rhodococcus equi*. *Equine Veterinary Journal*. juillet 2022. Vol. 54, n° 4, pp. 799-806. DOI 10.1111/evj.13508.

106. BURTON, A. J., GIGUÈRE, S. et ARNOLD, R. D. Pharmacokinetics, pulmonary disposition and tolerability of liposomal gentamicin and free gentamicin in foals. *Equine Veterinary Journal*. 2015. Vol. 47, n° 4, pp. 467-472. DOI 10.1111/evj.12309.

107. PRESCOTT, J. F. et NICHOLSON, V. M. The effects of combinations of selected antibiotics on the growth of *Corynebacterium equi*. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1984. Vol. 7, n° 1, pp. 61-64. DOI 10.1111/j.1365-2885.1984.tb00880.x.

108. BURTON, Alexandra J., GIGUÈRE, Steeve, BERGHAUS, Londa J., HONDALUS, Mary K. et ARNOLD, Robert D. Efficacy of liposomal gentamicin against *Rhodococcus equi* in a mouse infection model and colocalization with *R. equi* in equine alveolar macrophages. *Veterinary Microbiology*. 17 avril 2015. Vol. 176, n° 3-4, pp. 292-300. DOI 10.1016/j.vetmic.2015.01.015.

109. COHEN, N.d., GIGUÈRE, S., BURTON, A.j., ROCHA, J.n., BERGHAUS, L.j., BRAKE, C.n., BORDIN, A.i. et COLEMAN, M.c. Use of Liposomal Gentamicin for Treatment of 5 Foals with Experimentally Induced *Rhodococcus equi* Pneumonia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2016. Vol. 30, n° 1, pp. 322-325. DOI 10.1111/jvim.13810.

110. VIVRETTE, S L, BOSTIAN, A, BERMINGHAM, E et PAPICH, M G. Quinolone-Induced Arthropathy in Neonatal Foals. . 2001.

111. KENNEY, D. G., ROBBINS, S. C., PRESCOTT, J. F., KAUSHIK, A. et BAIRD, J. D. Development of reactive arthritis and resistance to erythromycin and rifampin in a foal during treatment for *Rhodococcus equi* pneumonia. *Equine Veterinary Journal*. mai 1994. Vol. 26, n° 3, pp. 246-248. DOI 10.1111/j.2042-3306.1994.tb04379.x.

112. TAKAI, S, TAKEDA, K, NAKANO, Y, KARASAWA, T, FURUGOORI, J, SASAKI, Y, TSUBAKI, S, HIGUCHI, T, ANZAI, T, WADA, R et KAMADA, M. Emergence of rifampin-resistant *Rhodococcus equi* in an infected foal. *Journal of Clinical Microbiology*. juillet 1997. Vol. 35, n° 7, pp. 1904-1908.

113. HUBER, Laura, GIGUÈRE, Steeve, HART, Kelsey A., SLOVIS, Nathan M., GREITER, Maggie E., DAILEY, Cody A. et COHEN, Noah D. Association between

antimicrobial treatment of subclinical pneumonia in foals and selection of macrolide- and rifampicin-resistant *Rhodococcus equi* strains at horse-breeding farms in central Kentucky. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 mars 2021. Vol. 258, n° 6, pp. 648-653. DOI 10.2460/javma.258.6.648.

114. HUBER, Laura, GIGUÈRE, Steeve, SLOVIS, Nathan M., CARTER, Craig N., BARR, Bonnie S., COHEN, Noah D., ELAM, Justine, EROL, Erdal, LOCKE, Stephan J., PHILLIPS, Erica D. et SMITH, Jacqueline L. Emergence of Resistance to Macrolides and Rifampin in Clinical Isolates of *Rhodococcus equi* from Foals in Central Kentucky, 1995 to 2017. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 21 décembre 2018. Vol. 63, n° 1, pp. e01714-18. DOI 10.1128/AAC.01714-18.

115. HUBER, Laura, GIGUÈRE, Steeve, COHEN, Noah D., SLOVIS, Nathan M., HANAFI, Amanda, SCHUCKERT, Amanda, BERGHAUS, Londa, GREITER, Maggie et HART, Kelsey A. Prevalence and risk factors associated with emergence of *Rhodococcus equi* resistance to macrolides and rifampicin in horse-breeding farms in Kentucky, USA. *Veterinary Microbiology*. août 2019. Vol. 235, pp. 243-247. DOI 10.1016/j.vetmic.2019.07.010.

116. HUBER, L., GIGUÈRE, S., COHEN, N. D., SLOVIS, N. M., BERGHAUS, L., GREITER, M. et HART, K. A. Identification of macrolide- and rifampicin-resistant *Rhodococcus equi* in environmental samples from equine breeding farms in central Kentucky during 2018. *Veterinary Microbiology*. mai 2019. Vol. 232, pp. 74-78. DOI 10.1016/j.vetmic.2019.04.008.

117. DUCHESNE, Rachel, CASTAGNET, Sophie, MAILLARD, Karine, PETRY, Sandrine, CATTOIR, Vincent, GIARD, Jean-Christophe et LEON, Albertine. In vitro antimicrobial susceptibility of equine clinical isolates from France, 2006–2016. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 1 décembre 2019. Vol. 19, pp. 144-153. DOI 10.1016/j.jgar.2019.03.006.

118. GIGUÈRE, Steeve, LEE, Elise, WILLIAMS, Elliott, COHEN, Noah D., CHAFFIN, M. Keith, HALBERT, Natalie, MARTENS, Ronald J., FRANKLIN, Robert P., CLARK, Carol C. et SLOVIS, Nathan M. Determination of the prevalence of antimicrobial resistance to macrolide antimicrobials or rifampin in *Rhodococcus equi* isolates and treatment outcome in foals infected with antimicrobial-resistant isolates of *R. equi*. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 juillet 2010. Vol. 237, n° 1, pp. 74-81. DOI 10.2460/javma.237.1.74.

119. GIGUÈRE, Steeve, BERGHAUS, Londa J. et WILLINGHAM-LANE, Jennifer M. Antimicrobial Resistance in *Rhodococcus equi*. *Microbiology Spectrum*. 19 octobre 2017. Vol. 5, n° 5, pp. 10.1128/microbiolspec.arba-0004-2016. DOI 10.1128/microbiolspec.arba-0004-2016.

120. ÁLVAREZ-NARVÁEZ, Sonsiray, GIGUÈRE, Steeve, BERGHAUS, Londa J., DAILEY, Cody et VÁZQUEZ-BOLAND, José A. Horizontal Spread of *Rhodococcus equi* Macrolide Resistance Plasmid pRerm46 across Environmental Actinobacteria. *Applied and Environmental Microbiology*. 17 avril 2020. Vol. 86, n° 9, pp. e00108-20. DOI 10.1128/AEM.00108-20.

121. KABIR, Ajran, LAMICHHANE, Bibek, HABIB, Tasmia, ADAMS, Alexis, EL-SHEIKH ALI, Hossam, SLOVIS, Nathan M., TROEDSSON, Mats H. T. et HELMY, Yosra A.

Antimicrobial Resistance in Equines: A Growing Threat to Horse Health and Beyond—A Comprehensive Review. *Antibiotics*. août 2024. Vol. 13, n° 8, pp. 713. DOI 10.3390/antibiotics13080713.

122. VAL-CALVO, Jorge, DARCY, Jane, GIBBONS, James, CREIGHTON, Alan, EGAN, Claire, BUCKLEY, Thomas, SCHMALENBERGER, Achim, FOGARTY, Ursula, SCORTTI, Mariela et VÁZQUEZ-BOLAND, José A. International Spread of Multidrug-Resistant *Rhodococcus equi*. *Emerging Infectious Diseases*. septembre 2022. Vol. 28, n° 9, pp. 1899-1903. DOI 10.3201/eid2809.220222.

123. VENNER, Monica, RÖDIGER, Anne, LAEMMER, Marc et GIGUÈRE, Steeve. Failure of antimicrobial therapy to accelerate spontaneous healing of subclinical pulmonary abscesses on a farm with endemic infections caused by *Rhodococcus equi*. *The Veterinary Journal*. juin 2012. Vol. 192, n° 3, pp. 293-298. DOI 10.1016/j.tvjl.2011.07.004.

124. ARNOLD-LEHNA, Denise, VENNER, Monica, BERGHAUS, Londa J., BERGHAUS, Roy et GIGUÈRE, Steeve. Changing policy to treat foals with *Rhodococcus equi* pneumonia in the later course of disease decreases antimicrobial usage without increasing mortality rate. *Equine Veterinary Journal*. 2020. Vol. 52, n° 4, pp. 531-537. DOI 10.1111/evj.13219.

125. LANKENFELD, Anna, FELS, Juliane, ROHN, Karl et VENNER, Monica. Abscessing bronchopneumonia in foals – the adequate treatment period and its determination. *Pferdeheilkunde*. 2021. Vol. 37, n° 4, pp. 408-416. DOI 10.21836/PEM20210407.

126. GIGUÈRE, S., JORDAN, L.M.I., GLASS, K. et COHEN, N.D. Relationship of Mixed Bacterial Infection to Prognosis in Foals with Pneumonia Caused by *Rhodococcus equi*. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. novembre 2012. Vol. 26, n° 6, pp. 1443-1448. DOI 10.1111/j.1939-1676.2012.01023.x.

127. COLEMAN, Michelle, KUSKIE, Kyle, LIU, Mei, CHAFFIN, Keith, LIBAL, Melissa, GIGUÈRE, Steeve, BERNSTEIN, Lawrence et COHEN, Noah. In vitro antimicrobial activity of gallium maltolate against virulent *Rhodococcus equi*. *Veterinary Microbiology*. novembre 2010. Vol. 146, n° 1-2, pp. 175-178. DOI 10.1016/j.vetmic.2010.05.027.

128. CHAFFIN, M. K., FAJT, V., MARTENS, R. J., ARNOLD, C. E., COHEN, N. D., O'CONNOR, M., TAYLOR, R. J. et BERNSTEIN, L. R. Pharmacokinetics of an orally administered methylcellulose formulation of gallium maltolate in neonatal foals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. août 2010. Vol. 33, n° 4, pp. 376-382. DOI 10.1111/j.1365-2885.2009.01150.x.

129. COHEN, Noah D., SLOVIS, Nathan M., GIGUÈRE, Steeve, BAKER, Samantha, CHAFFIN, M. Keith et BERNSTEIN, Lawrence R. Gallium Maltolate as an Alternative to Macrolides for Treatment of Presumed *Rhodococcus equi* Pneumonia in Foals. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2015. Vol. 29, n° 3, pp. 932-939. DOI 10.1111/jvim.12595.

130. BORDIN, Angela I., COHEN, Noah D., GIGUÈRE, Steve, BRAY, Jocelyne M., BERGHAUS, Londa J., SCOTT, Brenton, JOHNSON, Rena et HOOK, Magnus. Host-directed therapy in foals can enhance functional innate immunity and reduce severity of *Rhodococcus equi* pneumonia. *Scientific Reports*. 28 janvier 2021. Vol. 11, n° 1, pp. 2483. DOI 10.1038/s41598-021-82049-y.

131. AINSWORTH, Dorothy M, YEAGAR, Amy E, EICKER, Steven W, ERB, H E et DAVIDOW, Elizabeth. Athletic Performance of Horses Previously Infected with *R. equi* Pneumonia as Foals. . 1997.
132. SANZ, M. G., LOYNACHAN, A. et HOROHOV, D. W. *Rhodococcus equi* hyperimmune plasma decreases pneumonia severity after a randomised experimental challenge of neonatal foals. *Veterinary Record*. mars 2016. Vol.178, n° 11, pp.261-261. DOI 10.1136/vr.103095.
133. KAHN, Susanne K., BLODGETT, Glenn P., CANADAY, Nathan M., BEVEVINO, Kari E., ROCHA, Joana N., BORDIN, Angela I. et COHEN, Noah D. Transfusion With 2 L of Hyperimmune Plasma is Superior to Transfusion of 1 L or Less for Protecting Foals Against Subclinical Pneumonia Attributed to *Rhodococcus equi*. *Journal of Equine Veterinary Science*. août 2019. Vol. 79, pp. 54-58. DOI 10.1016/j.jevs.2019.05.015.
134. FLORES-AHLSCHWEDE, P., KAHN, S. K., AHLSCHEWEDE, S., BORDIN, A. I. et COHEN, N. D. Transfusion with 2 litres of hyperimmune plasma is superior to transfusion of 1 litre for protecting foals against pneumonia attributed to *Rhodococcus equi*. *Equine Veterinary Education*. [en ligne]. janvier 2022. Vol. 34, n° 1. [Consulté le 22 janvier 2024]. DOI 10.1111/eve.13443.
135. SANZ, M. G., OLIVEIRA, A. F., PAGE, A. et HOROHOV, D. W. Administration of commercial *Rhodococcus equi* specific hyperimmune plasma results in variable amounts of IgG against pathogenic bacteria in foals. *Veterinary Record*. novembre 2014. Vol. 175, n° 19, pp. 485-485. DOI 10.1136/vr.102594.
136. SANZ, Macarena G, BRADWAY, Daniel S, HOROHOV, David W et BASZLER, Timothy V. *Rhodococcus equi* -specific hyperimmune plasma administration decreases faecal shedding of pathogenic *R. equi* in foals. *Veterinary Record*. juillet 2019. Vol. 185, n° 1, pp. 19-19. DOI 10.1136/vr.105327.
137. KAHN, Susanne K., COHEN, Noah D., BORDIN, Angela I., COLEMAN, Michelle C., HEIRD, James C. et WELSH JR., Thomas H. Transfusion of hyperimmune plasma for protecting foals against *Rhodococcus equi* pneumonia. *Equine Veterinary Journal*. 2023. Vol. 55, n° 3, pp. 376-388. DOI 10.1111/evj.13858.
138. POULIQUEN, Hervé. Modalités d'importation du sérum hyperimmun équin. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire équine*. novembre 2020. Vol. 14, n° 52, pp. 57-58.
139. Liste des dernières Alertes de maladie du cheval du RESPE. *Respe - Réseau d'Epidémiologie-Surveillance en Pathologie Équine*. [en ligne]. [Consulté le 15 novembre 2024]. Disponible à l'adresse: <https://respe.net/alertes/>
140. JELAN, Z.A., JEFFCOTT, Leo, LUNDEHEIM, Nils et OSBORNE, M. Growth rates in Thoroughbred foals. *Pferdeheilkunde*. 1 mai 1996. Vol. 12, pp. 291-295. DOI 10.21836/PEM19960326.

Annexe A

Annexe A.1 : Introduction du questionnaire à destination des vétérinaires équins

L'antibiothérapie dans la prise en charge de la rhodococcose

Ce questionnaire s'adresse aux vétérinaires équins (exerçant en pratique pure ou mixte).

Dans le cadre de ma thèse d'exercice vétérinaire, je m'intéresse à la **rhodococcose**, une des principales causes de pneumonie chez le poulain âgé de 3 semaines à 6 mois.

A travers ce questionnaire, mon objectif est d'avoir un retour de terrain sur :

- la question grandissante de l'antibiorésistance ;
- vos critères de mise en place d'une antibiothérapie pour la prise en charge de la rhodococcose ;
- les molécules antibiotiques prescrites et le schéma thérapeutique utilisé ;
- les effets secondaires rencontrés suite à leur prescription ;
- le suivi du traitement.

Je vous remercie pour votre précieuse participation. Ce questionnaire est **anonyme**, le temps estimé pour y répondre est d'environ 10 à 20 minutes.

Cécile Mandement
Etudiante en 6ème année à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Non partagé

Annexe A.2 : Activité et lieu d'exercice des vétérinaires (première rubrique du questionnaire)

Votre activité

Q1. Dans quel département exercez-vous ? *

Sélectionner

Q2a. Exercez-vous ? *

En pratique équine pure

En pratique mixte, avec une part d'équine \geq 50%

En pratique mixte, avec une part d'équine $<$ 50%

Q2b. Exercez-vous ? *

En clinique ou en itinérance

En centre de référé

Annexe A.3 : Problématique de l'antibiorésistance et critères de mise en place d'un traitement antibiotique (deuxième rubrique du questionnaire)

Problématique de l'antibiorésistance

Q3. Sur une échelle de 0 (nul) à 5 (très élevé), à combien estimez-vous le niveau d'antibiorésistance aux antibiotiques classiquement utilisés (*macrolides et rifampicine*) pour traiter la rhodococcose en France ? *

0 1 2 3 4 5

nul très élevé

Q4a. Face à une forte suspicion de rhodococcose, dans quelles circonstances réalisez-vous un prélèvement (et demandez-vous un antibiogramme) afin de mettre en place le traitement antibiotique adapté ? *

(*) Pour la prescription d'un médicament contenant une substance antibiotique d'importance critique, le vétérinaire n'est pas tenu de réaliser un **antibiogramme** si les résultats d'examens complémentaires effectués depuis **moins de trois mois** pour le **même animal ou des animaux de même stade physiologique** présents sur le **même site** et pour la **même affection** ont été portés à sa connaissance.

Jamais

Systématiquement sur le premier cas que je suspecte dans un élevage (avec antibiogramme associé)

Systématiquement sur le premier cas que je suspecte dans un élevage (sans antibiogramme)

Pour les autres cas suspectés dans un même élevage, je m'en tiens au cadre légal (*)

Systématiquement sur tous les cas que je suspecte (avec antibiogramme associé)

Systématiquement sur tous les cas que je suspecte (sans antibiogramme)

Autre : _____

Q4b. Quel(s) prélèvement(s) réalisez-vous afin d'obtenir un diagnostic de certitude de la rhodococcose ? *

Prélèvement sanguin

Lavage trachéal (à l'endoscope)

Prélèvement fécal

Ecouvillon nasopharyngé

Aspiration transtrachéale percutanée

Autre : _____

Annexe A.3 (suite)

Q4c. Quelle(s) analyse(s) demandez-vous afin d'obtenir un diagnostic de certitude de la rhodococcose ? *

	Jamais	Variable, en fonction des cas	Systématiquement
PCR R. equi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sérologie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
PCR vapA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Culture bactérienne	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Q4d. Dans le cas où vous demandez des cultures bactériennes, quels résultats obtenez-vous ?

Dans les cas où des germes autres que *Rhodococcus equi* sont présents, merci de préciser le(s)quel(s) dans l'option "Autre".

- présence d'un germe unique (*Rhodococcus equi*)
- présence d'un germe unique (autre)
- présence de plusieurs germes (dont *Rhodococcus equi*)
- présence de plusieurs germes (autres que *Rhodococcus equi*)
- Autre : _____

Q5a. Dans quels cas prescrivez-vous une antibiothérapie pour la prise en charge de la rhodococcose ? *

(*) On considère un élevage où un prélèvement bactériologique datant de moins de 3 mois est revenu positif chez un autre poulain.

- Pour un poulain présentant des signes cliniques (toux, T° > 38,5°C, léthargie, FR > 25 mpm, ...) associés à un prélèvement bactériologique positif chez ce poulain ou sur un autre poulain de l'élevage (datant de moins de 3 mois).
- Pour un poulain ne présentant pas de signes cliniques, suite à un prélèvement bactériologique positif chez ce poulain.
- (*) Pour un poulain ne présentant pas de signes cliniques.
- (*) Pour un poulain ne présentant pas de signes cliniques, à partir du moment où il présente des lésions évocatrices à l'échographie thoracique.
- (*) Pour un poulain ne présentant pas de signes cliniques, à partir du moment où des lésions évocatrices sont détectées à l'échographie thoracique et qu'elles dépassent un certain seuil.
- Autre : _____

Annexe A.3 (suite)

Q5b. Dans le cas où vous réalisez un score d'abcès, quel(s) critère(s) utilisez-vous pour décider de traiter un cas asymptomatique ?

On considère un poulain asymptomatique présentant des lésions évocatrices à l'échographie. Un prélèvement bactériologique datant de moins de 3 mois est revenu positif pour ce poulain ou un autre poulain de l'élevage.

- Le score dépasse une valeur seuil fixe (précisez laquelle dans l'option "Autre")
- Le score dépasse une valeur seuil propre à chaque élevage
- Je décide de traiter en fonction de l'évolution du score d'abcès chez ce poulain (précisez vos critères dans l'option "Autre")
- Autre : _____

Q6. Face à un poulain atteint par la rhodococcose de manière subclinique, de manière générale, les propriétaires : *

- vous font confiance quant à la nécessité ou non d'un traitement antibiotique.
- insistent pour la mise en place d'un traitement antibiotique.
- Sans avis

Annexe A.4 : Expérience du vétérinaire face à la rhodococcose (troisième rubrique du questionnaire)

Votre expérience face à la rhodococcose

Q7. A combien de cas de rhodococcose êtes-vous confrontés chaque année ? *

- Je n'ai encore jamais eu à traiter de cas de rhodococcose
- Moins de 5 cas par an
- Entre 5 et 10 cas par an
- Plus de 10 cas par an

Annexe A.5 : Usage de la rifampicine pour le traitement de la rhodococcose (quatrième rubrique du questionnaire)

Quels antibiotiques prescrivez-vous ?

A propos de la rifampicine...

Q8. Prescrivez-vous de la rifampicine pour le traitement de la rhodococcose ? *

Si vous répondez "non" à cette question, vous pouvez passer à la page suivante.

- Oui, en monothérapie (pas d'autre antibiotique associé)
- Oui, en association avec un macrolide
- Non
- Autre : _____

Annexe A.5 (suite)

Q9a. Si oui, à quelle(s) forme(s) galénique(s) avez-vous recouru ?

gélules de 300 mg (RIFADINE ND ou RIMACTAN ND)

suspension buvable (RIFADINE 2% ND)

Autre : _____

Q9b. A quelle posologie ?

Calcul des doses pour un poulain de 100 kg :

- 10 mg/kg = 4 comprimés (de 300 mg) = 50 ml (de suspension buvable à 2%)

- 5 mg/kg = 2 comprimés (de 300 mg) = 25 ml (de suspension buvable à 2%)

10 mg/kg PO q24h

10 mg/kg PO q12h

Entre 5 et 10 mg/kg PO q12h

Autre : _____

Q9c. Avez-vous dû gérer des effets secondaires, ou des effets secondaires vous ont-ils été rapportés ou suspectés suite à l'administration de rifampicine ?

Oui

Non

Q9d. Si oui, le(s)quel(s) ?

Votre réponse _____

Annexe A.6 : Usage de l'érythromycine pour le traitement de la rhodococcose (cinquième rubrique du questionnaire)

Quels antibiotiques prescrivez-vous ?

A propos des **macrolides** : l'érythromycine...

Q10. Prescrivez-vous de l'érythromycine pour le traitement de la rhodococcose ? *

Si vous répondez "non" à cette question, vous pouvez passer à la page suivante.

Oui, en monothérapie (pas d'autre antibiotique associé)

Oui, en association avec la rifampicine

Oui, en association avec la doxycycline

Non

Autre : _____

Annexe A.6 (suite)

Q11a. Si oui, à quelle forme galénique avez-vous recouru ?

- Poudre pour solution buvable (ERYTHROVET ND)
- Autre : _____

Q11b. A quelle posologie ?

- 25 mg/kg PO q6h
- 25 mg/kg PO q8h
- Autre : _____

Q11c. Avez-vous dû gérer des effets secondaires, ou des effets secondaires vous ont-ils été rapportés suite à l'administration d'érythromycine ?

	Jamais	Rarement	Souvent	Systematiquement
Diarrhée auto-limitante	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhée à l'origine d'une déshydratation et de désordres électrolytiques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coliques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hyperthermie par anhidrose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Colite chez la mère du poulain	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Q11d. Avez-vous été confronté à des effets secondaires autres que ceux mentionnés précédemment suite à l'administration d'érythromycine ?

Si oui, merci de préciser le(s)quel(s) et à quelle fréquence.

Votre réponse _____

Annexe A.7 : Usage de l'azithromycine pour le traitement de la rhodococcose (sixième rubrique du questionnaire)

Quels antibiotiques prescrivez-vous ?

A propos des **macrolides** : l'**azithromycine**...

Q12. Prescrivez-vous de l'**azithromycine** pour le traitement de la rhodococcose ? *

Si vous répondez "non" à cette question, vous pouvez passer à la page suivante.

- Oui, en monothérapie (pas d'autre antibiotique associé)
- Oui, en association avec la rifampicine
- Oui, en association avec la doxycycline
- Non
- Autre : _____

Q13a. Si oui, à quelle(s) forme(s) galénique(s) avez-vous recouru ?

- Comprimés pelliculés de 600 mg
- Comprimés pelliculés sécables de 500 mg
- Comprimés pelliculés de 250 mg
- Autre : _____

Q13b. A quelle posologie ?

Calcul de la dose à 10 mg/kg pour un poulain de 100 kg :

- "1,6" comprimés de 600 mg

- 2 comprimés de 500 mg

- 4 comprimés de 250 mg

- 10 mg/kg PO q24h pendant 5 jours puis 10 mg/kg PO q48h
- 10 mg/kg PO q24h, sur toute la durée du traitement
- 10 mg/kg PO q48h, sur toute la durée du traitement
- Autre : _____

Annexe A.7 (suite)

Q13c. Avez-vous dû gérer des effets secondaires, ou des effets secondaires vous ont-ils été rapportés suite à l'administration d'azithromycine ?

	Jamais	Rarement	Souvent	Systematiquement
Diarrhée auto-limitante	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhée à l'origine d'une déshydratation et de désordres électrolytiques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coliques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hyperthermie par anhidrose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Colite chez la mère du poulain	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Q13d. Avez-vous été confronté à des effets secondaires autres que ceux mentionnés précédemment suite à l'administration d'azithromycine ?
Si oui, merci de préciser le(s)quel(s) et à quelle fréquence.

Votre réponse _____

Annexe A.8 : Usage de la clarithromycine pour le traitement de la rhodococcose (septième rubrique du questionnaire)

Quels antibiotiques prescrivez-vous ?

A propos des **macrolides** : la clarithromycine...

Q14. Prescrivez-vous de la **clarithromycine** pour le traitement de la rhodococcose * ?
Si vous répondez "non" à cette question, vous pouvez passer à la page suivante.

Oui, en monothérapie (pas d'autre antibiotique associé)

Oui, en association avec la rifampicine

Oui, en association avec la doxycycline

Non

Autre : _____

Annexe A.8 (suite)

Q15a. Si oui, à quelle(s) forme(s) galénique(s) avez-vous recouru ?

- Comprimés pelliculés de 500 mg
 Comprimés pelliculés de 250 mg
 Autre : _____

Q15b. A quelle posologie ?

Calcul de la dose à 7,5 mg/kg pour un poulain de 100 kg :

- 1,5 comprimés de 500 mg

- 3 comprimés de 250 mg

- 7,5 mg/kg PO q12h, sur toute la durée du traitement
 7,5 mg/kg PO q24h, sur toute la durée du traitement
 7,5 mg/kg PO q12 à 24h
 Autre : _____

Q15c. Avez-vous dû gérer des effets secondaires, ou des effets secondaires vous ont-ils été rapportés suite à l'administration de clarithromycine ?

	Jamais	Rarement	Souvent	Systématiquement
Diarrhée auto-limitante	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhée à l'origine d'une déshydratation et de désordres électrolytiques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coliques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hyperthermie par anhidrose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Colite chez la mère du poulain	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Q15d. Avez-vous été confronté à des effets secondaires autres que ceux mentionnés précédemment suite à l'administration de clarithromycine ?

Si oui, merci de préciser le(s)quel(s) et à quelle fréquence.

Votre réponse : _____

Annexe A.9 : Usage de la tulathromycine pour le traitement de la rhodococcose (huitième rubrique du questionnaire)

Quels antibiotiques prescrivez-vous ?

A propos des **macrolides** : la **tulathromycine**...

Q16. Prescrivez-vous de la **tulathromycine (ex. DRAXXIN ND)** pour le traitement de la rhodococcose ? *

Si vous répondez "non" à cette question, vous pouvez passer à la page suivante.

Oui, en monothérapie (pas d'autre antibiotique associé)

Oui, en association avec la rifampicine

Oui, en association avec la doxycycline

Non

Autre : _____

Q17a. Si oui, à quelle posologie ?

Calcul de la dose à 2,5 mg/kg pour un poulain de 100 kg avec une spécialité concentrée

- à 100 mg/ml de tulathromycine (DRAXXIN ND, TULAVEN ND, TULINOVET ND...) : 2,5 ml

- à 25 mg/ml de tulathromycine : 10 ml

2,5 mg/kg q7j

Autre : _____

Q17b. Quelle voie d'administration utilisez-vous ?

Intramusculaire

Sous-cutanée

Autre : _____

Q17c. Dans quelles circonstances avez-vous recours à cette molécule ?

Votre réponse _____

Annexe A.9 (suite)

Q17d. Avez-vous dû gérer des effets secondaires, ou des effets secondaires vous ont-ils été rapportés suite à l'administration de tulathromycine ?

	Jamais	Rarement	Souvent	Systématiquement
Diarrhée auto-limitante	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhée à l'origine d'une déshydratation et de désordres électrolytiques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coliques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hyperthermie par anhidrose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Réaction locale au point d'injection	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Boiterie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Q17e. Avez-vous été confronté à des effets secondaires autres que ceux mentionnés précédemment suite à l'administration de tulathromycine ?
Si oui, merci de préciser le(s)quel(s) et à quelle fréquence.

Votre réponse _____

Annexe A.10 : Usage de la gamithromycine pour le traitement de la rhodococcose (neuvième rubrique du questionnaire)

Quels antibiotiques prescrivez-vous ?

A propos des **macrolides** : la **gamithromycine**...

Q18. Prescrivez-vous de la **gamithromycine (ZACTRAN ND)** pour le traitement de * la rhodococcose ?
Si vous répondez "non" à cette question, vous pouvez passer à la page suivante.

Oui, en monothérapie (pas d'autre antibiotique associé)

Oui, en association avec la rifampicine

Oui, en association avec la doxycycline

Non

Autre : _____

Annexe A.10 (suite)

Q19a. Si oui, à quelle posologie ?

Calcul de la dose pour un poulain de 100 kg : 4 ml

6 mg/kg q7j

Autre : _____

Q19b. Quelle voie d'administration utilisez-vous ?

Intramusculaire

Intraveineuse

Intraveineuse lente

Intraveineuse lente diluée

Autre : _____

Q19c. Dans le cas où vous administrez la gamithromycine par IV lente (diluée), sur quelle durée administrez-vous le produit ? (et quelle dilution appliquez-vous ?)

Votre réponse : _____

Q19d. Dans quelles circonstances avez-vous recours à cette molécule ?

Votre réponse : _____

Q19e. Avez-vous dû gérer des effets secondaires, ou des effets secondaires vous ont-ils été rapportés suite à l'administration de gamithromycine ?

	Jamais	Rarement	Souvent	Systematiquement
Diarrhée auto-limitante	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhée à l'origine d'une déshydratation et de désordres électrolytiques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coliques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hyperthermie par anhidrose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Réaction locale au point d'injection	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Boiterie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Annexe A.10 (suite)

Q19f. Avez-vous été confronté à des effets secondaires autres que ceux mentionnés précédemment suite à l'administration de gamithromycine ?

Si oui, merci de préciser le(s)quel(s) et à quelle fréquence.

Votre réponse : _____

Annexe A.11 : Usage de la doxycycline pour le traitement de la rhodococcose (dixième rubrique du questionnaire)

Quels antibiotiques prescrivez-vous ?

A propos de la **doxycycline**...

Q20. Prescrivez-vous de la **doxycycline** pour le traitement de la rhodococcose ? *

Si vous répondez "non" à cette question, vous pouvez passer à la page suivante.

- Oui, en monothérapie (pas d'autre antibiotique associé)
- Oui, en association avec un macrolide
- Non
- Autre : _____

Q21a. Si oui, à quelle(s) forme(s) galénique(s) avez-vous recouru ?

- Poudre concentrée à 500 mg/g, à dissoudre dans l'eau (RONAXAN ND, HYDRODOXX ND)
- Poudre concentrée à 433 mg/g, à dissoudre dans l'eau (ALTIDOX ND, DOXX-SOL ND, DOXYVETO-C ND)
- Poudre concentrée à 200 mg/g, à dissoudre dans l'eau (DOXYVAL 20% ND, RONAXAN 20% ND, DOXY 20 HVP ND)
- Poudre concentrée à 50 mg/g, à dissoudre dans l'eau (ACTI DOXY 5 ND, DOXI 5 HVP ND)
- Solution buvable concentrée à 100 mg/ml (DOXYSOL 10% ND)
- Autre : _____

Q21b. A quelle posologie ?

Calcul de la dose à 10 mg/kg pour un poulain de 100 kg :

- 2 g de poudre concentrée à 500 mg/g
- 2,3 g de poudre concentrée à 433 mg/g
- 5 g de poudre concentrée à 200 mg/g
- 20 g de poudre concentrée à 50 mg/g
- 10 ml de solution buvable concentrée à 100 mg/ml

- 10 mg/kg PO q12h
- Autre : _____

Annexe A.11 (suite)

Q21c. Dans quelles circonstances avez-vous recours à cette molécule ?

Votre réponse

Q21d. Avez-vous dû gérer des effets secondaires, ou des effets secondaires vous ont-ils été rapportés suite à l'administration de doxycycline ?

	Jamais	Rarement	Souvent	Systématiquement
Troubles gastro-intestinaux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Réaction allergique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Photosensibilisation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Q21e. Avez-vous été confronté à des effets secondaires autres que ceux mentionnés précédemment suite à l'administration de doxycycline ?
Si oui, merci de préciser le(s)quel(s) et à quelle fréquence.

Votre réponse

Annexe A.12 : Avis des vétérinaires sur l'observance du traitement antibiotique mis en place contre la rhodococcose (onzième rubrique du questionnaire)

Quels antibiotiques prescrivez-vous ?

A propos de l'observance...

Q22a. De manière générale, comment qualifieriez-vous la qualité de l'observance * suite à la mise en place d'un traitement antibiotique contre la rhodococcose ?

Satisfaisante

Acceptable

Moyenne

Insuffisante

Ne se prononce pas

Q22b. Si vous pouviez avoir n'importe quelle formulation de l'antibiotique le plus efficace contre la rhodococcose, que préféreriez-vous *
Par exemple : une formulation PO appétante, à administrer 1x/jour ; une formulation IM à administrer tous les 2 jours...

Votre réponse

Annexe A.13 : Suivi du traitement (douzième rubrique du questionnaire)

Suivi du traitement antibiotique

Q23. Quelle est la durée initiale de votre prescription ? *

1 semaine

2 semaines

3 semaines

4 semaines

5 semaines

6 semaines

Autre : _____

Q24. Réalisez-vous un suivi du poulain suite à la mise en place du traitement antibiotique ? *

Oui

Non

Annexe A.14 : Suivi du traitement (treizième rubrique du questionnaire, accessible lorsque la réponse « Oui » a été cochée à la question Q24.)

Suivi du traitement antibiotique

Q24a. A quelle fréquence réalisez-vous un suivi du poulain suite à la mise en place du traitement ? *

Toutes les semaines

Toutes les deux semaines

Toutes les trois semaines

Autre : _____

Q24b. Quels examens réalisez-vous lors de ces réévaluations ? *

Examen clinique

Numération formule sanguine

Dosage du fibrinogène sanguin

Dosage de la SAA

Echographie thoracique

Radiographie thoracique

Autre : _____

Annexe A.14 (suite)

Q24c. Faites-vous évoluer la dose du/des antibiotique(s) en fonction du poids du poulain ? *

Oui

Non

Q24d. Si oui, à quelle fréquence ?

Toutes les semaines

Toutes les deux semaines

Toutes les trois semaines

Autre : _____

Q24e. Quels sont vos critères pour décider de l'arrêt du traitement ? *

Votre réponse : _____

Annexe A.15 : Echecs thérapeutiques rencontrés par les vétérinaires (quatorzième rubrique du questionnaire)

Echecs thérapeutiques

Q25a. Avez-vous déjà été confrontés à des échecs thérapeutiques pour le traitement de la rhodococcose ? *

Oui

Non

Q25b. Si oui, connaissez-vous la raison ?

Non

Bactérie R. equi résistante aux antibiotiques prescrits

Présence de co-infections

Présence de co-infections avec des bactéries résistantes (si possible, merci de préciser dans l'option "Autre" quelles étaient ces bactéries et à quelles molécules elles étaient résistantes)

Autre : _____

Annexe A.15 (suite)

Q26a. Si vous avez été confrontés à des cas de résistance, à quelle(s) molécule(s) *Rhodococcus equi* était-elle résistante ?

Votre réponse

Q26b. A quel traitement antibiotique avez-vous alors eu recours ? A-t-il été efficace ?

Votre réponse

Annexe A.16 : Conclusion du questionnaire (quinzième rubrique du questionnaire)

Fin du questionnaire

Commentaire libre :

N'hésitez pas à laisser un commentaire si vous souhaitez compléter certains points abordés dans ce questionnaire ou en soulever d'autres. Vous pouvez également envoyer vos remarques à l'adresse cecile.mandement_19@envt.fr.

Votre réponse

Adresse mail :

*Ce questionnaire est traité de manière **anonyme**. Les données personnelles communiquées via ce questionnaire sont confidentielles et ne seront utilisées que dans le cadre de cette thèse. Le renseignement d'une adresse mail peut s'avérer utile afin de vous recontacter en cas d'informations manquantes ou imprécises, ou en cas d'évolution de l'étude.*

Votre réponse

Merci pour votre participation !

Cliquez sur "Envoyer" avant de fermer ce questionnaire.

Annexe B

Annexe B.1 : Introduction du questionnaire à destination des éleveurs d'équidés qui ont enregistré des naissances au cours des trois dernières années et qui hébergent des poulains âgés de 1 à 6 mois dans leur structure

La rhodococcose en élevage équin

Ce questionnaire s'adresse aux éleveurs d'équidés qui ont enregistré des naissances au cours des trois dernières années et qui hébergent des poulains âgés de 1 à 6 mois dans leur structure.

Dans le cadre de ma thèse d'exercice vétérinaire, je m'intéresse à la **rhodococcose**, une des **principales causes de pneumonie chez le poulain âgé de 3 semaines à 6 mois**. Cette affection, causée par la **bactérie *Rhodococcus equi***, peut se présenter sous différentes formes :

- la **forme respiratoire aiguë** : se traduit par une détresse respiratoire et une forte fièvre d'apparition rapide (quelques jours), sans symptômes préalables, et pouvant conduire à la mort du poulain ;
- la **forme respiratoire chronique** (forme "classique") : l'apparition des symptômes est progressive, elle se manifeste par de la fièvre, de la toux, des bruits respiratoires anormaux ("poulain qui ronfle"), et parfois par des écoulements au niveau des naseaux et des difficultés à respirer ;
- la **forme respiratoire subclinique** : le poulain présente des lésions pulmonaires (abcès), sans présenter de signes cliniques ;
- les **formes atypiques** : la rhodococcose peut toucher différents organes du corps, en même temps ou indépendamment d'une atteinte pulmonaire (forme digestive avec présence d'abcès abdominaux, synovites, arthrites septiques, uvéites, hépatite, péricardites, méningites, néphrites, abcès sous-cutanés...).

A travers ce questionnaire, mon objectif est d'avoir un retour de la part des éleveurs sur :

- **les pratiques de détection et de prévention de la rhodococcose ;**
- **la manière dont vous administrez les traitements aux poulains atteints de rhodococcose et les difficultés que vous pouvez rencontrer ;**
- **les effets secondaires rencontrés suite à l'administration du traitement ;**
- **votre ressenti quant à l'efficacité du traitement ;**
- **la question grandissante de l'antibiorésistance.**

Je vous remercie pour votre précieuse participation. Ce questionnaire est **anonyme**, le temps estimé pour y répondre est de 5 à 15 minutes.

Cécile Mandement

Etudiante en 6ème année à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Annexe B.2 : Informations générales sur l'élevage (première rubrique du questionnaire)

Informations générales sur l'élevage

Quel type d'équidés élevez-vous ? *

Chevaux ou poneys

Anes

Mules

Q1. Dans quel département se situe votre élevage ? *

Sélectionner ▼

Q2. Combien de chevaux détenez-vous au sein de votre élevage ? *

Votre réponse _____

Q3. Quelle superficie dédiez-vous à l'élevage de vos chevaux (en ha) ? *

Votre réponse _____

Q4. Combien de naissances avez-vous par an ? *

0 à 4 naissances

5 à 9 naissances

10 à 14 naissances

plus de 15 naissances

Q5. Avez-vous une activité d'éta lonnier ou recevez-vous des juments pour suivi de reproduction et insémination ? *

Oui

Non

Annexe B.3 : Connaissance de la rhodococcose, prévalence dans l'élevage et moyens de surveillance (deuxième rubrique du questionnaire)

La rhodococcose

Q6. Avant de lire l'introduction de ce questionnaire, connaissiez-vous la rhodococcose ? *

Oui

Vaguement, j'en ai déjà entendu parler

Pas du tout

Q7. Avez-vous déjà eu des cas de rhodococcose dans votre élevage ? *

Jamais

Oui, de manière sporadique (rare(s) cas, survenant de manière isolée)

Oui, de manière endémique (un ou plusieurs poulains atteints chaque année, maladie installée dans l'élevage)

Q8a. Parmi les signes suivants présentés par un poulain de moins de 6 mois, le(s)quel(s) vous incite(nt) à contacter votre vétérinaire sans tarder ? *

Augmentation marquée de la fréquence respiratoire avec des difficultés respiratoires

Abattement et hyperthermie (température rectale > 39°C)

Toux associée à d'autres signes (abattement, hyperthermie...)

Toux isolée

Présence d'écoulement nasal

Apparition d'une déformation physique (par exemple : gonflement d'une articulation, gonflement de l'auge...)

Augmentation de la fréquence respiratoire au repos (FR > 25 mouvements par minute) et température rectale > 38,5°C

Je n'attends pas la présence d'éventuels signes et fais venir régulièrement mon vétérinaire pour réaliser un dépistage de pathologie respiratoire.

Q8b. Si vous avez mis en place un protocole de détection de la rhodococcose avec votre vétérinaire, en quoi consiste-t-il ?

Votre réponse

Q9. Mettez-vous en place des mesures de prévention contre la rhodococcose ? *

Des mesures préventives contre la rhodococcose peuvent s'appliquer au niveau de la conduite d'élevage, de la gestion des pâtures et des bâtiments, par l'administration de traitements préventifs...

Oui

Non

Annexe B.4 : Mesures de prévention mises en place contre la rhodococcose (troisième rubrique du questionnaire, accessible lorsque la réponse « Oui » a été cochée à la question Q9.)

Mesures préventives contre la rhodococcose

Q9A. Quelle(s) mesure(s) préventive(s) contre la rhodococcose mettez-vous en place concernant la conduite d'élevage ? *

- Aucune mesure concernant la gestion de l'élevage
- Programmation des naissances en hiver
- Réduction de la densité des animaux dans l'élevage
- Réduction de la taille des lots de juments suitées
- Réduction du temps de stationnement des poulains en zone poussiéreuse
- Séparation des poulains malades des autres poulains
- Stockage du fumier à l'écart des zones accessibles aux chevaux
- Autre : _____

Q9B. Quelle(s) mesure(s) préventive(s) contre la rhodococcose mettez-vous en place concernant la gestion des pâtures ? *

- Aucune mesure concernant la gestion des pâtures
- Retrait régulier des crottins
- Rotation de parcelle en fonction de la hauteur d'herbe
- Changement régulier de la place des bacs d'eau et des mangeoires
- Réensemencement des parcelles
- Arrosage des zones poussiéreuses
- Labour des parcelles contaminées à l'automne sur 20 cm suivi d'un semis
- Chaulage des parcelles contaminées au printemps
- Utilisation des parcelles contaminées uniquement pour les juments non suitées
- Autre : _____

Annexe B.4 (suite)

Q9C. Quelle(s) mesure(s) préventive(s) contre la rhodococcose mettez-vous en place concernant la gestion des bâtiments ? *

- Aucune mesure concernant la gestion des bâtiments
- Nettoyage et désinfection régulier des locaux (avec des désinfectants phénoliques ou ammoniums quaternaires)
- Sorti des poulains des locaux chaque fois qu'ils sont vidés et nettoyés
- Bonne ventilation des bâtiments
- Dépoussiérage régulier des bâtiments et des zones de passage
- Autre : _____

Q9D. Quelle(s) mesure(s) préventive(s) médicales mettez-vous en place contre la rhodococcose ? *

- Aucune mesure médicale préventive
- Sensibilisation du personnel de l'élevage à la rhodococcose
- Contrôle du transfert passif d'immunité d'origine colostrale
- Administration préventive d'un traitement antibiotique
- Administration de plasma hyperimmun
- Administration d'autovaccin
- Prévention des maladies intercurrentes (vaccination contre les maladies respiratoires virales, vermifugation)
- Autre : _____

Q9E. Quelle(s) mesure(s) préventive(s) contre la rhodococcose mettez-vous en place concernant l'activité de haras* (si vous en avez une) ?

**activité d'étalonnier et/ou de suivi de reproduction et insémination de juments*

- Aucune mesure préventive concernant l'activité de haras
- Limitation du nombre de poulinières de passage (< 20)
- Séparation des poulinières résidentes et de passage
- Séparation des couples jument/poulain résidents et de passage
- Autre : _____

Q9F. Quelle(s) mesure(s) de prévention vous semble(nt) vraiment efficace(s) ?

Votre réponse _____

Annexe B.5 : Présentation du traitement antibiotique de première intention contre la rhodococcose : rifampicine et macrolides (érythromycine, azithromycine et clarithromycine) (quatrième rubrique du questionnaire)

Traitement de la rhodococcose

La base du traitement de la rhodococcose chez les poulains repose sur l'**association deux molécules antibiotiques** : la **rifampicine** et un **antibiotique de la famille des macrolides** (l'**érythromycine**, l'**azithromycine** ou la **clarithromycine**).

La **rifampicine** est un médicament antibiotique de **médecine humaine** à se procurer en pharmacie. Elle se présente sous forme de **gélules rouges** ou de **suspension buvable** à administrer par voie orale une à deux fois par jour. Elle est commercialisée sous le nom de RIFADINE® ou RIMACTAN®.



L'**érythromycine** (de la famille antibiotique des **macrolides**) se présente sous forme de **poudre à dissoudre** et à administrer par voie orale plusieurs fois par jour. Une **spécialité vétérinaire** existe et est commercialisée sous le nom d'ERYTHROVET® (disponible en sac de 1 ou 5kg).



Annexe B.5 (suite)

L'**azithromycine** (de la famille antibiotique des **macrolides**) est un médicament de **médecine humaine** à se procurer en pharmacie. Elle se présente sous forme de **comprimés pelliculés** à administrer par voie orale une fois par jour. Elle est commercialisée sous le nom d'**AZITHROMYCINE®** ou de **ZITHROMAX®**.



La **clarithromycine** (de la famille antibiotique des **macrolides**) est un médicament de **médecine humaine** à se procurer en pharmacie. Elle se présente sous forme de **comprimés pelliculés** à administrer par voie orale une à deux fois par jour. Elle est commercialisée sous le nom de **CLARITHROMYCINE®** ou de **ZECLAR®**.



Q10. Avez-vous (ou un membre de votre équipe) déjà eu à administrer un traitement contre la rhodococcose à un poulain ? *

- Oui
- Non

Annexe B.6 : Modalités d'administration des antibiotiques (macrolides et rifampicine) par voie orale, difficultés rencontrées, et effets secondaires (cinquième rubrique du questionnaire, accessible lorsque la réponse « Oui » a été cochée à la question Q10.)

Traitement de la rhodococcose

Cette partie du questionnaire est à compléter par la personne qui est en contact avec le vétérinaire et qui prodigue les soins aux poulains.

Q10A-1. A combien de poulains avez-vous eu à administrer un traitement contre la rhodococcose ? (approximativement) *

Votre réponse : _____

Q10A-2. A propos de la (des) prescription(s) vétérinaire(s) qui vous a (ont) été faite(s) pour le traitement de la rhodococcose de votre (vos) poulain(s) : *

- J'ai bien compris la (les) prescription(s)
- J'applique la (les) prescription(s) sans vraiment la (les) comprendre
- Je respecte la (les) prescription(s) à la lettre sans problème
- Je respecte la (les) prescription(s) à la lettre mais c'est contraignant
- Je respecte au mieux la (les) prescription(s), mais ce n'est pas toujours possible de la (les) suivre à la lettre
- Il peut m'arriver d'adapter le traitement

Q10A-3. De quelle manière administrez-vous le traitement à votre poulain ? *

Cette question couvre les différentes possibilités de traitement administrable à votre poulain contre la rhodococcose. La rifampicine étant commercialisée sous forme de gélules rouges ou de suspension buvable, l'érythromycine sous forme de poudre à dissoudre, et l'azithromycine et la clarithromycine sous forme de comprimés pelliculés.

- Gélules ou comprimés entiers administrés directement dans la bouche du poulain
- Dilution du contenu des gélules ou des comprimés dans un substrat (eau, compote...) et administration dans la bouche du poulain à la seringue
- Dissolution du comprimé dans la suspension buvable et administration dans la bouche du poulain à la seringue
- Administration de la poudre dissoute dans la bouche du poulain à la seringue
- Administration de la poudre dissoute dans l'alimentation
- Gélules entières disposées dans du concentré
- Contenu des gélules (après ouverture) disposés dans du concentré
- Comprimés entiers disposés dans du concentré
- Comprimés écrasés ou dissouts disposés dans du concentré
- Dissolution du comprimé dans la suspension buvable et administration dans l'alimentation
- Autre : _____

Annexe B.6 (suite)

Q10A-4. Si vous devez administrer les comprimés (ou la poudre à dissoudre) au même moment (par exemple, le matin) que les gélules (ou la suspension buvable), vous : *

- administrez les comprimés (ou la poudre) en même temps que les gélules (ou la suspension buvable)
- laissez un intervalle de temps assez conséquent entre l'administration des deux types de médicaments

Q10A-5. Rencontrez-vous des difficultés lors de l'administration du traitement à votre poulain ? *

Par exemple :

- Avez-vous des pertes de médicament lorsque vous le préparez pour l'administrer au poulain ?
- Vous arrive-t-il de devoir couper un comprimé en deux pour parvenir à la bonne dose à administrer ? Si oui, est-ce facile ou la découpe est très approximative ? Si vous réduisez le comprimé en poudre, avez-vous des pertes de médicament à cette étape ?
- Le poulain se laisse-t-il faire pour l'administration du traitement ?
- Injurgite-t-il l'entièreté de la dose ou en recrache / n'en mange pas une partie ? etc.

Votre réponse

Q10A-6a. Les macrolides peuvent provoquer des effets secondaires, en avez-vous déjà constaté ? *

Les macrolides généralement prescrits sont l'azithromycine ou la clarithromycine (commercialisés sous forme de comprimés) ou l'érythromycine (sous forme de poudre à dissoudre).

	Jamais	Rarement	Souvent	Systématiquement
Diarrhée auto-résolutive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhée nécessitant l'intervention d'un vétérinaire	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coliques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hyperthermie par absence de transpiration	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhée voire coliques chez la mère du poulain	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Q10A-6b. Avez-vous constaté des effets secondaires autres que ceux mentionnés précédemment suite à l'administration de macrolides ?

Si oui, merci de préciser le(s)quel(s) et à quelle fréquence.

Votre réponse

Annexe B.6 (suite)

Q10A-7a. Sur une échelle de 1 (pas efficace) à 5 (très efficace), quel est votre ressenti quant à l'efficacité de ce traitement contre la rhodococcose ? *

1 2 3 4 5

Pas efficace Très efficace

Q10A-7b. Pour quelle raison ? *

Votre réponse _____

Annexe B.7 : Présentation des macrolides existant sous une formulation injectable et utilisable pour le traitement de rhodococcose : tulathromycine et gamithromycine (sixième rubrique du questionnaire, accessible lorsque la réponse « Oui » a été cochée à la question Q10.)

Traitement de la rhodococcose

Deux autres molécules antibiotiques appartenant à la famille des **macrolides** peuvent être prescrites pour le traitement de la rhodococcose : la **tulathromycine** et la **gamithromycine**. Mais ces molécules ne sont pas utilisées en première intention.

Il existe plusieurs médicaments vétérinaires à base de **tulathromycine**. Les plus couramment utilisés sont dénommés **DRAXXIN®** et **TULAVEN®**. Ils s'administrent par **voie intramusculaire** à raison d'une injection par semaine, en association avec la rifampicine (les gélules rouges ou la suspension buvable).



The image shows two veterinary antibiotic products. On the left is a box and a vial of TULAVEN 100, which is a 50 ml suspension. On the right is a box and a vial of DRAXXIN, which is a 50 ml injection. Both products are used for the treatment of rhodococcosis in animals.

Annexe B.7 (suite)

Le médicament vétérinaire à base de **gamithromycine** est dénommé **ZACTRAN®**. Il s'administre par **voie intramusculaire ou intraveineuse (après dilution)** à raison d'une injection par semaine, en association ou non avec la rifampicine (*les gélules rouges ou la suspension buvable*).



Q10B. Un de vos poulains a-t-il déjà reçu des injections de DRAXXIN® (ou spécialité équivalente) ou de ZACTRAN® pour le traitement de la rhodococcose ? *

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Annexe B.8 : Usage de la tulathromycine et/ou de la gamithromycine, effets secondaires rencontrés, et ressenti sur l'efficacité pour le traitement de la rhodococcose (septième rubrique du questionnaire, accessible lorsque la réponse « Oui » a été cochée à la question Q10B.)

Traitement de la rhodococcose

Q10B-1. Combien de vos poulains ont reçu ce type de traitement ? (approximativement) *

Votre réponse

Q10B-2. Savez-vous de quelle molécule il s'agissait ? *

- Tulathromycine (DRAXXIN®, ou spécialité équivalente)
- Gamithromycine (ZACTRAN®)
- Je ne sais pas

Annexe B.8 (suite)

Q10B-3. Savez-vous pourquoi cette option thérapeutique a été privilégiée ? *

Si oui, merci de préciser la raison.

Votre réponse _____

Q10B-4a. Avez-vous constaté des effets secondaires suite à ces injections ? *

	Jamais	Rarement	Souvent	Systématiquement
Diarrhée auto-résolutive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarrhée nécessitant l'intervention d'un vétérinaire	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coliques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hyperthermie par absence de transpiration	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Réaction locale au point d'injection	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Boiterie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Q10B-4b. Avez-vous constaté des effets secondaires autres que ceux mentionnés précédemment suite à ces injections ?

Si oui, merci de préciser le(s)quel(s) et à quelle fréquence.

Votre réponse _____

Q10B-5. Par rapport au traitement de première intention reposant sur l'association de la rifampicine et d'un macrolide (présenté en première partie), comment jugez-vous l'efficacité du traitement à base de tulathromycine (DRAXXIN®, ou spécialité équivalente) ou de gamithromycine (ZACTRAN®) ? *

- Plus efficace
- Moins efficace
- Sans avis

Annexe B.9 : Présentation de la doxycycline (huitième rubrique du questionnaire, accessible lorsque la réponse « Oui » a été cochée à la question Q10.)

Traitement de la rhodococcose

Une dernière molécule antibiotique utilisable pour le traitement de la rhodococcose est la **doxycycline**. Elle est prescrite en combinaison avec un macrolide (généralement l'azithromycine). Elle n'est pas prescrite en première intention et peut représenter une alternative intéressante à la rifampicine. Il existe plusieurs **médicaments vétérinaires** à base de doxycycline (le plus souvent **DOXYVAL®** ou **RONAXAN®**) qui se présentent sous forme de **poudre à dissoudre**.



Q10C. De la doxycycline a-t-elle déjà été prescrite à l'un de vos poulains pour le traitement de la rhodococcose ? *

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Annexe B.10 : Usage de la doxycycline, effets secondaires rencontrés, et ressenti sur l'efficacité pour le traitement de la rhodococcose (neuvième rubrique du questionnaire, accessible lorsque la réponse « Oui » a été cochée à la question Q10C.)

Traitement de la rhodococcose

Q10C-1. Combien de vos poulains ont reçu de la doxycycline (en association avec un macrolide) **pour le traitement de la rhodococcose ?** (approximativement) *

Votre réponse _____

Q10C-2. Savez-vous pourquoi cette option thérapeutique a été privilégiée ? *

Si oui, merci de préciser la raison.

Votre réponse _____

Q10C-3. Avez-vous constaté des effets secondaires suite à l'administration de doxycycline ? (à l'exception des effets secondaires cités dans la liste ci-dessous) *

Effets secondaires exclus : diarrhée (auto-résolutive ou nécessitant un traitement), coliques, hyperthermie par absence de transpiration, diarrhée voire coliques chez la mère du poulain

Oui (précisez le(s)quel(s) dans l'option autre)

Non

Autre : _____

Q10C-4. Par rapport au traitement de première intention reposant sur l'association de la rifampicine et d'un macrolide (présenté en première partie), **comment jugez-vous l'efficacité du traitement à base de doxycycline ?** *

Plus efficace

Moins efficace

Sans avis

Annexe B.11 : Niveau de sensibilité des éleveurs à la problématique de l'antibiorésistance (dixième rubrique du questionnaire)

Problématique de l'antibiorésistance

L'**antibiorésistance** est un phénomène qui consiste, pour une bactérie, à devenir résistante aux antibiotiques.

L'apparition d'antibiorésistance est problématique pour le traitement de la rhodococcose :

- peu d'alternatives efficaces à l'association rifampicine / macrolide existent, diminuant les chances de survie pour les poulains atteints par une bactérie résistante.
- la rifampicine et les macrolides sont également utilisés en médecine humaine, posant un problème de santé publique.

Annexe B.11 (suite)

Q11. A combien estimez-vous le niveau d'antibiorésistance aux antibiotiques utilisés pour traiter la rhodococcose en France ? *

- Faible
- Moyen
- Elevé
- Sans avis

Q12. La rifampicine est un antibiotique utilisé en médecine humaine, notamment pour le traitement de la tuberculose. Ce médicament n'est pas autorisé en médecine vétérinaire, à l'exception du traitement de la rhodococcose chez le poulain. Il est classé comme un "antibiotique d'importance critique" et ne peut être prescrit qu'après réalisation d'un prélèvement et l'obtention de résultats indiquant la présence de la bactérie *Rhodococcus equi*.

Le saviez-vous ?

- Oui
- Non

Q13. Pour les poulains atteint de manière subclinique*, il a été montré que l'administration d'un traitement antibiotique est souvent inutile. Ces poulains nécessitent un suivi et une surveillance rapprochée mais ils guérissent généralement d'eux-mêmes. **Qu'en pensez-vous ?** *

**Forme subclinique : le poulain présente des lésions pulmonaires (généralement détectées par échographie), mais ne présente pas de signes cliniques.*

- Je suis d'accord, j'ai pu le constater dans mon élevage.
- C'est peut-être vrai, mais je préfère que mon poulain soit traité dès que des lésions sont détectées.
- Je fais confiance à mon vétérinaire quant à la nécessité d'un traitement antibiotique.

Annexe B.12 : Fin du questionnaire (onzième rubrique du questionnaire)

Fin du questionnaire

Commentaire libre :

N'hésitez pas à laisser un commentaire si vous souhaitez compléter certains points abordés dans ce questionnaire ou en soulever d'autres. Vous pouvez également envoyer vos remarques à l'adresse cecile.mandement.19@envt.fr.

Votre réponse _____

Adresse mail :

*Ce questionnaire est traité de manière **anonyme**. Les données personnelles communiquées via ce questionnaire sont confidentielles et ne seront utilisées que dans le cadre de cette thèse. Le renseignement d'une adresse mail (ou autre moyen de contact) peut s'avérer utile afin de vous recontacter en cas d'informations manquantes ou imprécises, ou en cas d'évolution de l'étude.*

Votre réponse _____

Merci pour votre participation !

Cliquez sur "Envoyer" avant de fermer ce questionnaire.

Auteur : Cécile MANDEMENT

Le traitement de la Rhodococcose chez le poulain : étude bibliographique et enquête de terrain

Résumé :

Cette étude porte sur la rhodococcose, l'une des principales causes de pneumonie chez le poulain âgé de 3 semaines à 6 mois. La première partie de cette thèse décrit les caractéristiques générales de cette affection, de son étiologie jusqu'au diagnostic. La deuxième partie est consacrée au traitement et à la prévention de la rhodococcose, en abordant la problématique de l'antibiorésistance. La troisième partie analyse les réponses à des questionnaires adressés aux éleveurs d'équidés et aux vétérinaires équins concernant leurs pratiques de traitement face à cette affection. Les résultats obtenus soulignent l'impact de l'indisponibilité de la rifampicine et les difficultés liées à la prise en charge des infections extra-pulmonaires. La rhodococcose reste une cause de mortalité notable. Les éleveurs insistent sur l'importance d'une prise en charge précoce et soulignent l'impact du transit des poulains entre élevages, en lien avec les pratiques de mise à la reproduction des juments.

Mots-clés : *Rhodococcus equi*, poulain, antibiothérapie, macrolides, rifampicine, doxycycline

Treatment of *Rhodococcus equi* infections in foals: literature review and field survey

Abstract :

This study focuses on *Rhodococcus equi* infection, one of the main causes of pneumonia in foals aged between 3 weeks and 6 months. The first part of this thesis describes the general characteristics of this illness, from etiology to diagnosis. The second part is dedicated to the treatment and prevention of *R. equi* infection, in relation to the issue of antimicrobial resistance. The third part analyzes responses to questionnaires sent to equine breeders and veterinarians regarding their treatment practices facing this illness. The results highlight the impact of the unavailability of rifampicin and the difficulties associated with the management of extra-pulmonary infections. *R. equi* infection remains a noteworthy cause of mortality. Breeders insist on the importance of early management, and underline the impact of foal transportation between farms, linked with mare breeding practices.

Key-words : *Rhodococcus equi*, foals, antimicrobial therapy, macrolides, rifampicin, doxycycline