

c) Immunité et persistance de *R. equi*

Après inhalation, *R. equi* est phagocyté par les macrophages alvéolaires. *R. equi* inhibe l'activité bactéricide des phagocytes en empêchant la fusion du phagosome avec les granules et son acidification. L'explosion oxydative est aussi inhibée. *R. equi* peut ainsi se multiplier dans les macrophages et échapper à l'action des autres composants immunitaires. Après 48h, le macrophage est détruit par nécrose et il en résulte une réaction inflammatoire, avec l'afflux d'autres phagocytes et l'amplification des dommages tissulaires.

La voie Th1 sous dépendance de la production d'IFN γ est la voie essentielle de protection. *R. equi* possède la capacité de diminuer l'expression et la production d'IFN γ des lymphocytes CD4 + (Hines *et al.*, 2003) mais aussi d'utiliser la voie de transduction passant par la galactine 3 et le TLR2 chez le macrophage afin de limiter la production de cytokines. Après infection expérimentale chez le cheval adulte, la guérison repose sur l'intervention des IgGa et IgGb. (Tamsin *et al.*, 2010)

La sensibilité individuelle repose entre autres sur la sous-expression des TLR, des CD86 sur les cellules dendritiques, du CMH II et des CD1 sur les Cellules présentatrices d'antigènes (CPA) ainsi que sur une faible capacité d'opsonisation du sérum.

La capsule de *R. equi* n'est pas un facteur de virulence (cf supra) mais protégerait de la dessiccation. (Sydor *et al.*, 2007). Les lipoglycane proches des LAM (facteur de virulence) de *M. tuberculosis* se fixeraient sur les récepteurs CR3 du macrophage afin de favoriser sa phagocytose et auraient un effet de « scavenging » pour les espèces réactives de l'oxygène. (Sutcliffe *et al.*, 1997)

VapA, et la catalase chromosomiale KatA contribue majoritairement à la survie dans le phagosome. (Bidaud *et al.*, 2012)

La cytotoxicité de *R. equi* repose sur un facteur chromosomique en interaction avec des éléments présents et codés par le plasmide de virulence. (Lührmann *et al.*, 2012)

La majorité des souches isolées chez les poulains cliniquement atteints, possédaient VapA. (Muscatello, 2012)

Au contraire chez les patients immunodéprimés, seulement 21% des souches isolées possédaient un plasmide de virulence. (Yamshchikov *et al.*, 2010) De même, la majorité des isolats non équins ne portent pas le plasmide VapA. (Meijer *et al.*, 2004)

Les auteurs s'accordent pour souligner l'éventuelle différence de mécanisme entre une infection chez un sujet immunodéprimé et chez un sujet immunocompétent. (Yamshchikov *et al.*, 2010)

I.7) Diagnostic et Traitements

Il y a quelques années le clinicien avait affaire à un poulain chez qui l'infection avait eu le temps de progresser ; il présentait alors une forte fièvre, une toux, un jetage mucopurulent et une dyspnée importante. Depuis la mise en place de moyens diagnostiques précoces (échographies systématiques, observation de la respiration des poulains) et de traitements antibiotiques efficaces (association macrolide rifampicine), le profil type du poulain atteint de rhodococcose a changé. L'infection reste le plus souvent infraclinique, avec une légère hyperleucocytose à polynucléaires, une hyperfibrinogénémie et la présence d'abcès pulmonaires. (Von Bargen 2009)

En cas de chronicité l'infection peut évoluer en diarrhées, ulcérations digestives et invasion des lymphatiques mésentériques.

Le traitement chez l'animal et chez l'humain repose sur des associations antibiotiques avec les limites de coût et surtout de légalité chez les espèces animales de production. Nous développerons les traitements envisagés pour les chevaux non destinés à la consommation humaine et chez les êtres humains.

La sensibilité de souches vétérinaires de *R. equi* a été étudiée notamment par Jacks *et al.*, (2003) et Dabbs *et al.*, (2003). Ces résultats sont résumés dans les **Tableaux 2 et 3.**

Ces résultats *in vitro* suggèrent une sensibilité aux fluoroquinolones, aux macrolides, à la rifampicine et de façon inconstante aux bêta-lactamines, notamment au ceftiofur. *R. equi* est également très sensible aux anti-fongiques imidazolés. (Dabbs *et al.*, 2003)

Au vu des résultats *in vitro*, quelques possibilités thérapeutiques sont présentées dans le **Tableau 4.**

Dans un consensus récent (2012), l'association américaine de médecine équine (AVIM) promeut l'utilisation de la clarithromycine et de la rifampicine. En effet du point de vue

pharmacocinétique, les concentrations en clarithromycine dans les macrophages pulmonaires sont supérieures à celles obtenues avec l'azithromycine (Giguère *et al.*, 2012). En France le coût de traitement est identique voire plus favorable à l'utilisation de la clarithromycine. (6,93 euros pour l'azithromycine vs 3,78 euros pour la clarithromycine pour 100kg de poids vif par jour).

Tableau 2 : Sensibilité de *R. equi* aux antibiotiques selon Jacks *et al.*, (2003) (201 souches équines cliniques testées)

Antibiotique	CMI 90 % (en mg/L)	CMI 50 % (en mg/L)	Intervalle (mg/L)
Azithromycine	1	0,5	0,12-2
Clarithromycine	0,12	<0,06	0,06-0,25
Erythromycine	<0,25	<0,25	0,25-0,5
Amikacine	4	<2	2-8
Amoxicilline - Acide clavulanique	8	<2	2-16
Ampicilline	4	1	0,12-8
Céfazoline	16	<2	2-16
Ceftazidime	>32	>32	0,25-32
Ceftiofur	1	<0,5	0,5-2
Chloramphénicol	16	8	4-32
Clindamycine	>2	2	1-2
Doxycycline	1	0,5	0,12-2
Enrofloxacin	1	0,5	0,25-2
Florfenicol	>8	>8	2-8
Gentamicine	<1	<1	<1
Imipénème	<1	<1	<1
Nitrofurane	64	64	32-128
Oxacilline	>4	>4	2-4
Pénicilline G	1	0,25	0,12-2
Rifampicine	<0,5	<0,5	0,5-4
Tétracycline	8	4	2-16
Sulfadiazine- Triméthoprim	2	1	0,25-2

Tableau 3 : Sensibilité de *R. equi* aux antibiotiques selon Prescott *et al.*, 2000 (36 souches humaines et 66 souches équines)

Agent antibactérien	CMI 90% (en mg/L)	CMI 50 % (en mg/L)	Intervalle (en mg/L)
Epérezolide	16	16	4-16
Linézolide	2	2	0,5-2
Prémalfloxacine	0,13	0,13	0,0078-0,25
Enrofloxacin	1	1	0,03-2
Sarafloxacin	2	1	0,06-8
Danofloxacin	1	1	0,03-4
Ceftiofur	8	0,5	0,03-32
Tétracycline	8	4	0,25-8
Florfénicol	32	16	2-32
Tilmicosine	>32	16	2-32

Tableau 4 : Traitements standards chez l'homme et l'animal

Poulin	Traitement de référence (Consensus AVIM)	Alternative (Giguere 2012)	A Etudier (Euzéby 2012)	Inefficaces (Giguere 2012)
	Azithromycine (10 mg/kg Po q24h) OU Clarithromycine (7.5 mg/kg Po q12h) + Rifampicine (10mg/kg Po q12h)	Erythromycine (37.5mg/kg Po q12h) + Rifampicine (10mg/kg Po q12h)	Marbofloxacin (2mg/kg IV ou inhalation q24h) + Ceftiofur (2.2 mg/kg IM ou inhalation q24h)	Sulfamide + Triméthoprime Gentamicine + Pénicilline G
Humain	(El Karoui <i>et al.</i> , 2009)	(Guerrero <i>et al.</i> , 2011)	(Rallis <i>et al.</i> , 2012)	(Moretti, 2002)
	Imipénème + Teicoplanine	Vancomycine + Imipénème	Linézolide	Lévofoxacin + rifampicine

L'administration de sérum hyperimmun est souvent réalisée que ce soit en prophylaxie ou en traitement curatif. Cependant il faut signaler que les résultats sont contrastés notamment du fait de la composition qualitative des différents sérums. La présence d'anticorps anti Vap A et Vap C semble cruciale. (Tamsin *et al.*, 2010)

L'administration de façon prophylactique de maltolate de Gallium, par voie parentérale pendant les premières semaines de vie, n'a pas montré une efficacité suffisante *in vivo* terrain alors que les essais *in vitro* étaient très concluants. Il permettait de diminuer l'incidence des infections précoces en empêchant chez le poulain la population de *R. equi* d'être trop importante et ainsi contribuer à la mise en place d'une bonne immunité vis-à-vis de ce pathogène. En curatif, le maltolate de Gallium aurait une action synergique avec le traitement antibiotique. (Martens *et al.*, 2007)

Des vaccins, vectorisés (salmonelles) ou non vectorisés sont en développement, reposant sur la protéine Vap A, mais les essais sont encore peu concluants et loin de pouvoir remplir à l'heure actuelle les exigences de biosécurité attendues par les agences d'enregistrement occidentales. (<http://www.google.com/patents/EP1769065A1?cl=fr>)

I.8) Résistances

L'observance du traitement de référence est lourde et souvent mauvaise. De plus l'association d'un macrolide avec la rifampicine n'est pas dénuée d'effets secondaires pour le poulain ou sa mère (un unique cas de réaction idiosyncratique rapportée Giguère *et al.*, 2010). L'usage en monothérapie de la rifampicine engendre l'apparition de résistance diffusible au sein des actinomycétales.

En France, une étude menée dans le cadre d'une thèse d'exercice vétérinaire en 2009 sous l'égide de l'Anses montre que les souches de terrain sont encore majoritairement sensibles à l'érythromycine et à la rifampicine. (**Tableau 5**)

Tableau 5: Sensibilités des 1609 souches équine de *R. equi* isolées en France entre 1986 et 2006 au cours d'un examen nécropsique d'après (Mauger, 2009)

R. equi	Ampicilline	Amoxicilline	Céfalosine	Chloramphénicol	Erythromycine	Kanamycine	Oxacilline	Pénicilline	Spiramycine	Streptomycine	Sulfamides forts	Tétracycline	Triméthoprim sulfamides	Rifampicine
Total	126	133	131	129	132	120	131	133	122	132	124	130	133	126
Nb R	17	11	104	36	0	35	131	48	80	17	108	102	102	1
Nb S	70	69	15	47	130	52	0	1	16	110	9	17	20	125
Nb I	39	53	12	46	2	33	0	84	26	5	7	11	11	0
% R	13,4	8,2	79,3	27,9	0	29,1	100	36,0	65,5	12,8	87,0	78,4	76,6	0,7
% S	55,5	51,8	11,4	36,4	98,4	43,3	0	0,7	13,1	83,3	7,2	13,0	15,0	99,2
% I	30,9	39,8	9,1	35,6	1,5	27,5	0	63,1	21,3	3,7	5,6	8,4	8,2	0

Tableau 6 Evolution de la résistance des souches de *R. equi* présentes au sein d'une ferme du Kentucky d'après Giguère *et al.*, 2013

Table 1. Macrolide- and rifampin-resistant *Rhodococcus equi* on horse breeding farm, Kentucky, USA*

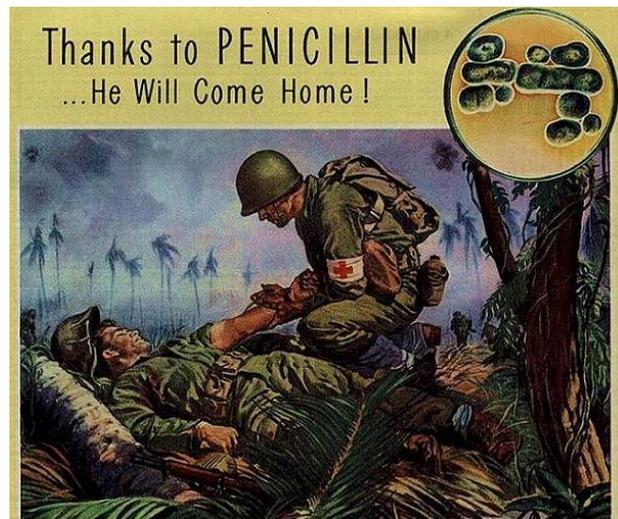
Year	No. foals born	No. (%) foals with lesions treated	No. foals tested	No. foals with positive <i>R. equi</i> culture	No. (%) foals with macrolide- and rifampin-resistant <i>R. equi</i>
2001	95	30 (32)	30	30	0
2002	117	53 (45)	0	NA	NA
2003	148	58 (32)	2	?	?
2004	181	88 (49)	28	19	0
2005	168	70 (42)	30	?	?
2006	170	42 (41)	5	2	0
2007	181	93 (51)	4	?	?
2008	171	52 (30)	21	16	4 (25)†
2009	162	50 (31)	30	22	5 (23)†
2010	138	45 (33)	28	22	9 (41)†
2011	132	24 (18)	27	25	9 (36)†

*NA, not applicable; ?, data missing from farm records.
†Includes pretreatment and posttreatment isolates.

L'expérience nord-américaine, avec la mise en place de programme de détection précoce au moyen de l'échographie et de traitement prophylactique à base de macrolides et de rifampicine, permet d'étudier la survenue de résistance à ces mêmes antibiotiques. Giguère *et al.* (2010 et 2013) rapportent des cas au sein d'une ferme suivie sur le plan sanitaire de façon prolongée depuis plus de 7 ans : alors qu'il n'y avait aucune souche virulente résistante aux macrolides, depuis 2008 la prévalence de ces souches atteint désormais 9 % dans cet élevage ; 5 % des souches sont résistantes à la rifampicine et aux macrolides. La résistance aux

macrolides, bien que problématique serait surmontable: en effet, pour Giguère *et al.* (2013) les souches résistantes devraient avoir une croissance ralentie comparée aux autres souches, si l'on considère les données sur *Campylobacter jejuni*. Chez *C.jejuni*, la résistance aux macrolides limite fortement la capacité à coloniser le milieu extérieur et les hôtes. Ce coût biologique élevé entraînerait la disparition des populations résistantes en l'absence de macrolides *a contrario* des phénomènes de résistance à la rifampicine. (Luangtongkum *et al.*, 2012).

« C'est la pénicilline qui guérit les hommes, mais c'est le bon vin qui les rend heureux »
Alexander Fleming



<http://textbookofbacteriology.net/resantimicrobial.html>