
Résistance aux antibiotiques chez *Mycoplasma bovis* : mécanismes moléculaires et évolution en France

Dima KHALIL

Résumé

Mycoplasma (M.) bovis est une bactérie pathogène des bovins, à l'origine de signes cliniques divers, comme des mammites, des arthrites, des otites et des bronchopneumonies, ces dernières étant majoritaires en France. Les mycoplasmoses à *M. bovis* ont un fort coût économique et leur contrôle impose une importante mobilisation sanitaire et un recours très fréquent à l'antibiothérapie. Peu de données étaient disponibles jusque récemment concernant le typage moléculaire et l'antibiosensibilité des souches françaises de *M. bovis*. Deux études antérieures à ce travail et réalisées au sein de l'UMR « Mycoplasmoses des ruminants » ont montré que les isolats cliniques de *M. bovis* collectés en France après 2000 appartiennent à un sous-type moléculaire majoritaire (ST2), très homogène et sont par ailleurs multirésistants à la plupart des familles antibiotiques à l'exception des fluoroquinolones. Ces résultats suggèrent la diffusion sur le territoire national d'un clone unique multirésistant.

Le premier objectif de cette étude était de déterminer les mécanismes à la base de la perte de sensibilité aux antibiotiques des isolats français. Dans un deuxième temps, les liens entre les différents sous-types moléculaires, les profils d'antibiosensibilité, les maladies associées et le polymorphisme des gènes cibles des antibiotiques ont été investigués. Cette approche a été déployée pour trois familles d'antibiotiques très utilisées en pratique vétérinaire: les macrolides, les tétracyclines et également les fluoroquinolones, récemment classées critiques.

De façon générale, les mutations identifiées dans les cibles des antibiotiques expliquent à elles seules les phénotypes de résistance observés. Des mutations dans les ARNs ribosomiaux, cibles des macrolides et des tétracyclines, ont été observées sur des isolats cliniques dès 1978 et sont devenues systématiques sur tous les isolats collectés après 2000 et appartenant au sous-type ST2 majoritaire. En ce qui concerne les fluoroquinolones, la faible augmentation des CMI (concentrations minimales inhibitrices) mesurée chez la plupart des isolats cliniques récents n'a pas été associée à des mutations

des QRDR (« Quinolones Resistance-Determining Regions »). Par contre, des altérations cumulées de façon séquentielle dans ces QRDR, associées à une hausse des CMI, ont été mises en évidence lors d'expériences de sélection *in vitro* et majoritairement pour des souches appartenant à un sous-type récent minoritaire, ST3, apparemment plus variable et plus apte à fixer les mutations. En 2013, le premier isolat clinique présentant une CMI augmentée aux fluoroquinolones a été isolé: il appartient à ce sous-type ST3. L'ensemble des résultats obtenus montrent que les différents sous-types de *M. bovis* n'évoluent pas de la même façon vers la résistance. Ce constat ajouté à celui de la multirésistance des isolats récents (ST2 ou ST3) met en exergue l'intérêt de la surveillance (sous-typage et antibiosensibilité) et le suivi de l'évolution des isolats de *M. bovis* circulant en France. Ce suivi permettrait notamment d'anticiper une éventuelle émergence de la résistance aux fluoroquinolones.

Mots clés : M. bovis, sensibilité, CMI, sous-typage, fluoroquinolones, macrolides, tétracyclines