

République Algérienne Démocratie et Justice
Ministère de l'Enseignement Supérieur



889THV-2

Université SAAD DAHLAD, Blida
Institut des sciences vétérinaires



Mémoire de fin d'études
en vue de l'obtention du diplôme de Docteur
Vétérinaire

Thème

**Antibiotiques et Antibiorésistance en élevage avicole
Etude bibliographique**

Présenté par :

❖ M^{lle} BRAHIMI ASMA

Devant le jury :

Président : **Dr BESBACI M**

Maitre assistant B

ISV Blida

Promoteur : **Dr SALHI O**

Maitre assistant B

ISV Blida

Examineur : **Dr BELABBAS R**

Maitre assistant B

ISV Blida

Promotion : 2013/2014



DEDICACE

JE DÉDIE CE MODESTE TRAVAIL À :
MA TRÈS CHÈRE ET DOUCE MÈRE, MON TRÈS CHER PÈRE
À QUI M'ADRESSE AU CIEL LES VŒUX LES PLUS
ARDENTS POUR LA CONSERVATION DE LEUR SANTÉ ET
DE LEUR VIE.

POUR MES CHERS FRÈRES :

SAAD, TOUATI, HAMOUDA

POUR MES CHÈRES SŒURS :

BAKHTA, FATIMA, ZOULIKHA, HALIMA, ZOHRA, ZIZOU,
SAADIA, OMAIMA

POUR MES GRANDS-MÈRES, PÈRES

POUR MES TRÈS CHERS AMIS :

MANAL, FATIMA GALBI, IMAN, NASSIMA, NAZIHA,
HAYAT, SAFA, SARA, ASSMA, SERINE

..... À TOUTE LA PROMOTION :

2013-2014



Remerciements

Tout d'abord nous tenons à remercier le Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé, la volonté, le courage et la patience nécessaire pour réaliser ce modeste travail.

*A nos parents,
Pour nous avoir toujours entourés d'affection,
Soutenus, rassurés et aidés,
Merci pour tant de patience et de force.*

*A notre promoteur **Dr Salhi Omar**.
A Qui nous a gentiment consacré du temps, de l'attention,
et a suivi et guidé la réalisation de ce travail,
Très sincères remerciements pour ses conseils et sa patience.*

On remercie vivement l'ensemble des membres du Jury qui nous fait grand honneur d'avoir accepter d'évaluer ce travail.

*Et à tous ceux qui ont contribué de loin ou de près aussi bien matériellement que moralement à la réalisation de ce travail
Merci pour votre aide.*

Résumé :

L'objectif de cette étude bibliographique est de faire une synthèse pour avoir une vision générale sur l'utilisation des antibiotiques dans le domaine d'élevage avicole y compris l'état d'antibiorésistance constaté suite à l'utilisation des antibiotiques d'une manière abusive et aléatoire.

Cette étude nous a permis d'instaurer un protocole globale sur les démarches à suivre lors d'un traitement avec les antibiotiques selon les cas constatés et les exigences de la situation afin de mieux choisir l'antibiotique efficace et éviter les résistances consécutives.

Mots clés : antibiotiques, antibiorésistance, élevage avicole.

Abstract:

The purpose of this literature review is to summarize for an overview on the use of antibiotics in poultry farming area including state of antibiotic resistance observed following the use of antibiotics in a reasonable manner and random.

This study has established us a comprehensive protocol on what to do when treated with antibiotics according to the recorded cases and the requirements of the situation to better choose effective and avoid antibiotic resistance in a row.

Keywords: antibiotics, antimicrobial resistance, poultry farming.

الملخص:

الغرض من هذا الاستعراض الأدبي هو تلخيص لمحة عامة عن استخدام المضادات الحيوية في مجال تربية الدواجن بما في ذلك حالة مقاومة المضادات الحيوية الملحوظة بعد استخدام المضادات الحيوية بطريقة معقولة و عشوائية. وقد أنشأت لنا هذه الدراسة بروتوكول شامل حول ما يجب القيام به عندما نتعامل مع المضادات الحيوية وفقاً لحالة مسجلة ومتطلبات الوضع لاختيار أفضل فعالية وتجنب مقاومة المضادات الحيوية على التوالي.

كلمات البحث: المضادات الحيوية، ومقاومة مضادات الميكروبات، وتربية الدواجن

SOMMAIRE

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION.....	1
Chapitre I: Généralités	
1. Environnement et pathologie aviaire	2
2. Pouvoir pathogène et antibiothérapie.....	4
2.1. L'envahissement.....	4
2.2. La toxinogénèse.....	5
2.3. L'endotoxine.....	5
Chapitre II : Antibiotiques	
1. Introduction.....	6
2. Historique.....	6
3. Définition.....	6
4. Caractéristique.....	7
4.1. Toxicité sélective.....	7
4.2. Spectre d'activité.....	7
4.3. Activité antibactérienne.....	7
4.3.1. La bactériostase (effet bactériostatique).....	7
4.3.2. La bactéricide (effet bactéricide).....	8
5. Classification.....	8
6. Mode d'action des principales familles d'antibiotiques.....	8
6.1. Antibiotiques agissant sur la synthèse du peptidoglycane (paroi).....	9
6.1.1. β -lactamines.....	9
6.1.2. Glycopeptides.....	10
6.2. Antibiotiques inhibant la synthèse protéique.....	10
6.2.1. Antibiotiques se fixant sur la sous-unité 30S du ribosome.....	11
6.2.1.1. Aminosides.....	11
6.2.1.2. Tétracyclines.....	11
6.2.2. Antibiotiques se fixant sur la sous-unité 50S du ribosome.....	12
6.2.2.1. Chloramphénicol.....	12
6.2.2.2. Macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS).....	12
6.2.3. Antibiotique inhibant le facteur d'élongation G.....	13

6.3. Antibiotiques agissant sur les acides nucléiques.....	13
6.3.1. Sulfamides et triméthoprime.....	13
6.3.2. Quinolones.....	13
6.3.3. Nitrofuranes et Nitro-imidazoles.....	14
6.4. Antibiotiques agissant sur les membranes.....	14
6.4.1 Les Polymyxines.....	14
7. Antibiotiques en élevages.....	15
8. Utilisation des antibiotiques chez l'animal.....	16
9. Associations d'antibiotiques.....	20
10. Action des antibiotiques in vivo.....	22
10.1. Pénétration de l'antibiotique.....	22
10.1.1. Absorption et bio-disponibilité.....	22
10.1.2. Distribution.....	24
10.1.3. Biotransformations / Élimination.....	24
10.2. Facteurs propres au germe.....	25
10.3. Toxicité des antibiotiques.....	25
10.3.1 Toxicité directe des antibiotiques.....	26
10.3.2 Toxicité indirecte des antibiotiques.....	26
10.3.3 Toxicité des nitrofurannes.....	27
10.3.4 Toxicité des associations avec les additifs antibiotiques.....	27
Chapitre III : Antibiorésistance	
1. Introduction.....	29
2. Historique.....	29
3. Définition.....	29
4. Les différents types de résistance.....	30
4.1. La résistance naturelle.....	30
4.2. La résistance acquise.....	30
5. Biochimie de la résistance.....	30
5.1. Résistance croisée.....	30
5.2. Co-résistance.....	30
6. Mécanismes biochimique de la résistance aux antibiotiques.....	31
6.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique.....	31
6.1.1. β - lactamases.....	31
6.1.2. Enzymes inactivant les aminosides, le chloramphénicol et les macrolides.....	31

6.2. Modification de la cible.....	32
6.3. Diminution de la perméabilité.....	32
6.4. Excrétion de l'antibiotique par efflux.....	32
7. Mécanisme génétique de la résistance.....	33
8. Sélection de bactéries résistantes.....	33
9. Transferts entre réservoirs de résistances.....	35
10. Emergence des bactéries multi-résistantes.....	36
11. Conséquence de la résistance aux antibiotiques.....	41
Chapitre IV: Résidus d'antibiotiques et délai d'attente	
1. Risques posés par les résidus.....	43
2. 'L.M.R' et délai d'attente.....	44
CONCLUSION.....	47
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

Liste des Tableaux et des Figures

Liste des Tableaux

<i>Tableau 1</i> : Principaux antibiotiques utilisés en aviculture.....	16
<i>Tableau 2</i> : Classification d'antibiotiques suivant leur mode d'action.....	19
<i>Tableau 3</i> : Principaux antibiotiques dose-dépendants et temps-dépendants.....	20
<i>Tableau 4</i> : Antibiorésistance pour chaque famille d'antibiotiques.....	40

Liste des Figures

<i>Figure 1</i> : Différent mode d'action des antibiotiques.....	09
<i>Figure 2</i> : Action des antibiotiques sur la synthèse protéique.....	12
<i>Figure 3</i> : Action des sulfamides sur les métabolismes intermédiaires.....	14
<i>Figure 4</i> : Inactivation enzymatique des antibiotiques par les β -lactamases.....	31
<i>Figure 5</i> : Excrétion de l'antibiotique par efflux actif.....	33
<i>Figure 6</i> : Co-sélection thérapeutique.....	35
<i>Figure 7</i> : Échanges connus de gènes de résistance entre différentes espèces bactériennes...	36

Liste des abréviations :

ACSSUT : AMPICILLIN.CHLORAMPHENICOL.STREPTOMYCIN.

AMM : AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ARN : ACIDE RIBONUCLEIQUE.

ATB : ANTIBIOTIQUE.

C : CHLORAMPHENICOL.

C.E.E : Central and Eastern Europe.

E.C : ESCHERICHIA COLI .

EMEA : EUROPE, MOYEN-ORIENT ET AFRIQUE (ZONES DE MARCHE/AFFAIRES).

E.S.B : ENCEPHALOPATHIE SPONGIFORME BOVIN .

G⁻: GRAMME NEGATIF.

HACCP: HAZARD ANALYSIS AND CRITICAL CONTROL POINT.

IM : INJECTION INTRAMUSCULAIRE

M.L.S : MACROLIDES LINCOSAMIDES ET STREPTOGRAMINES.

P.L.P: PHOSPHO-LIPID-POLYMERASE.

QRDR : QUINOLONE RESISTANCE DETERMINING REGION.

S : STREPTOMYCINE.

T : TETRACYCLINE.

UG : MICROGRAM.

Introduction

L'intensification de la production en élevages avicoles a augmenté considérablement le risque d'apparition de pathologies d'origine diverse ; maladies virales et bactériennes en particulier. La conséquence de telle situation est, le besoin de plus en plus croissant aux méthodes de prévention, ainsi qu'aux moyens de traitement. La thérapeutique antibiotique ou, *Antibiothérapie* constitue un des moyens les plus souvent mis en œuvre.

Depuis les années 50, les antibiotiques continuent à être utilisées pour prévenir et traiter des maladies infectieuses pouvant entraîner une morbidité importante et être associées à de la mortalité. L'usage des antibiotiques (comme tout médicament vétérinaire) a pour objectif de maintenir les animaux en bonne santé et de contribuer à leur bien-être. Outils indispensables, ces médicaments permettent de contrôler le niveau sanitaire et d'assurer la qualité et la productivité dans les élevages (Dehaumont et Moulin, 2005).

Néanmoins, l'usage de ces molécules, s'il est justifié, du fait de leur efficacité remarquable dans la lutte contre les maladies infectieuses, doit s'effectuer de manière rationnelle (Fontaine et Cadoré, 1995 ; Martel *et al.*, 2001).

Notre travail comporte une partie, correspondant à une synthèse bibliographique dans laquelle sont abordés des généralités sur les antibiotiques et leur usage en élevages de rentes, les conséquences de cet usage et les conditions requis pour que leur utilisation soit raisonnée. Des rappels sur les pathologies aviaires dominantes ainsi qu'une étude détaillant les caractéristiques des principales molécules antibiotiques couramment employées en thérapeutique anti-infectieuse aviaire, sont également abordées.

Le travail a pour but d'analyser, à travers les réponses recueillies, les modalités de mise en œuvre des traitements à base d'antibiotiques suivies par les vétérinaires, et de vérifier leur conformité aux principes de l'antibiothérapie rapportés par la littérature, pour sortir avec une liste de recommandations indiquant les principes à suivre pour que le recours aux antibiotiques soit rationnel.

Les antibiotiques, outil indispensable dans les élevages à production intensive, peuvent en effet, si leur utilisation n'est pas conduite de manière raisonnable, être une source de nombreux risques pour la santé publique (Chaslus-Dancla, 2003).

Chapitre I

Généralités

1. Environnement et pathologie aviaire :

L'industrialisation en aviculture représente un excellent exemple d'un environnement artificiel, créé pour l'accroissement de la production animale. Cet avantage s'accompagne souvent, par manque de maîtrise dans la conduite de l'élevage, de nombreux inconvénients affectant la santé des animaux (Brugere-Picoux, 1992), ce qui aboutit fréquemment à compromettre le principal objectif de ce type d'activité qui est «la rentabilité »

En élevage, les flores microbiennes des sphères respiratoire et digestive jouent un rôle majeur sur l'état sanitaire des animaux et leurs performances zootechniques. Un rapport étroit existe entre ce qu'il est convenu d'appeler le *microbisme* ambiant de l'élevage, ces microflore, et la santé des animaux (Bories et Louisot, 1988 ; Anonyme 2, 2000).

Dans de bonnes conditions, l'organisme animal est habituellement capable de contrôler ces germes grâce à ses défenses naturelles ; il se trouve dans ce cas dans un état d'équilibre. Néanmoins, si ses mécanismes de défense se trouvent affectés, l'équilibre est rompu, et la maladie se déclare.

Toute maladie, infectieuse ou parasitaire, a son «histoire naturelle», c'est-à-dire qu'elle possède un agent causatif responsable, une écologie particulière, un terrain environnemental favorable, qui conditionne son apparition voire son expansion au sein des populations d'hôtes (Guégan et Renaud, 2005).L'apparition de maladies est liée à l'intervention de nombreux facteurs agissant le plus souvent en synergie avec l'agent infectieux primaire, considéré souvent comme le principal responsable. Peuvent être cités parmi ces facteurs :

- Des conditions d'élevages défectueuses : variations brutales de température, excès d'humidité et de gaz nocifs, densité trop élevée, etc.. ;
- Un parasitisme important : helminthoses, protozooses,... ;
- Effet immunodépresseur de certains virus (Marek, Gumboro,...), qui favorisent le déclenchement des maladies bactériennes ;
- Une alimentation défectueuse, déséquilibrée (Lesbouyrie, 1965 ; Brugere-Picoux, 1992 ; Chirol, 1992 ; Anonyme 2, 2000 ; Anonyme 1, 2005).

Il paraît que la plupart des maladies sont dues au surpeuplement, au manque d'hygiène et à des erreurs commises dans l'alimentation. La prévention est de ce fait, le meilleur moyen de conserver des volailles en bonne santé (Anonyme 7, 2005).

Les maladies sont généralement faciles à prévenir, difficiles à guérir ; l'hygiène, avec ses principes constitue le moyen le plus efficace et le plus économique à mettre en application pour atteindre les objectifs économiques de tout élevage de rente. Elle ne consiste pas uniquement en la propreté et la décontamination mais concerne bien la prophylaxie sanitaire dont l'objectif premier est la prévention de l'introduction des pathogènes à l'élevage.

Deux types de mesures se distinguent dans l'hygiène :

- **Mesures zootechniques**, qui concernent la prévention des facteurs de risques non biotiques (sous-ventilation, écart de température, déséquilibres alimentaires,..) favorisant l'apparition de pathologies, dues à des agents pathogènes ou non, du fait du stress qu'ils engendrent ;

- **Mesures de biosécurité**, qui concernent la prévention de l'introduction et la propagation des agents pathogènes biotiques.

Pour plus de valeur, les différentes mesures de l'hygiène doivent s'appliquer suivant une méthodologie bien efficace. La méthode de l'analyse des risques et de la maîtrise des points critiques du type "HACCP" se révèle actuellement la mieux adaptée. Ces mesures contribuent énormément au maintien de l'état sanitaire des animaux, donc réduisent le recours aux moyens de traitement, anti-infectieux notamment (Drouin, 2000 ; Drouin *et al.*, 2000).

Par ailleurs, il faut signaler que l'application des mesures hygiéniques préventives dans un élevage si elle contribue largement à diminuer l'incidence des maladies infectieuses, elle ne peut pas les éradiquer ; il y aura toujours des cas pathologiques d'apparition occasionnelle et qui nécessiteront des moyens de traitement adaptés. Lorsque l'agent responsable des désordres est une bactérie, on utilise diverses substances appartenant à la classe des antibiotiques.

2. Pouvoir pathogène et antibiothérapie :

L'introduction de nouveaux germes dans l'élevage ou très virulents, pourrait être suffisante, à elle seule, pour déclencher une pathologie. Ces germes, ayant une affinité différente pour les organes, exercent leur pathogénicité, qui dépend principalement de leur virulence et leur toxicité. Les perturbations organiques engendrées vont s'exprimer par différents symptômes observables sur l'animal vivant ou après avoir été autopsié (Villate, 2001).

2.1. L'envahissement :

Une fois dans l'organisme, les bactéries ayant pu franchir les barrières de défense de l'hôte s'adhèrent aux différentes surfaces de l'organisme. C'est une fixation de haute affinité des bactéries à des récepteurs cibles de la cellule hôte par le biais des pili qui n'adhèrent qu'à certaines cellules (Villate, 2001).

Certaines bactéries ont la possibilité de se multiplier, notamment sur les muqueuses et les séreuses. Elles doivent cependant, contourner tous les mécanismes de défense spécifiques et non spécifiques. Ils donnent des micro-colonies qui forment un biofilm à la surface du support qu'elles colonisent ; c'est la colonisation. Au sein d'un biofilm la croissance est ralentie et les bactéries deviennent plus résistantes aux agents antibactériens. La résistance est due à la difficulté d'accès et à l'état physiologique de défense dans lequel se trouvent les bactéries (Anonyme 8, 2000).

Certaines bactéries peuvent, dans les suites de cette fixation, envahir les cellules, s'y multiplier ou diffuser dans les liquides de l'organisme. C'est le fait de bactéries dites virulentes. Les bactéries capables de cette pénétration ont une vie intracellulaire qui modifie l'action des antibiotiques (Anonyme 8, 2000 ; Villate, 2001 ; Berche, 2002a).

2.2. La toxinogénèse :

C'est la production de toxines : protéiques sécrétées par les bactéries (exotoxines). Ces toxines peuvent agir localement sur les épithéliums (*Vibriocolerae*, *E. coli* entéropathogènes) ou à distance par diffusion sanguine et fixation sur des tissus et organes cibles (Berche, 2002a).

La production de toxine est limitée ou supprimée par les antibiotiques mais la toxine antérieurement sécrétée n'est pas inactivée : les antibiotiques n'ont pas d'effet sur la toxine (Anonyme 8, 2000 ; Villate, 2001).

2.3. L'endotoxine :

C'est un des composants essentiels (membrane externe) de la paroi de tous les germes à Gram négatif. Le lipide A est le déterminant de la toxicité. L'effet toxique est caractérisé par des manifestations hémodynamiques conduisant au collapsus cardio-vasculaire et à l'état de choc, ainsi que par l'apparition de diarrhée et d'hémorragies intestinales. D'autres effets biologiques sont notables : effet leucopéniant, effet pyrogène (indirect) (Berche, 2002b).

L'endotoxine est libérée par les bactéries lors de la croissance mais elle est surtout relâchée lors de la lyse bactérienne (Berche, 2002b). Certains antibiotiques sont capables d'induire cette lyse (bactéricidie) et peuvent provoquer l'apparition des symptômes. La lyse fréquente lors de l'emploi de certains antibiotiques bactéricides (phénicolés, pénicillines) dans le traitement de certaines affections bactériennes. Les polymyxines peuvent au contraire se lier à l'endotoxine pour en limiter les effets (Anonyme 8, 2000).

Les antibiotiques, qui sont des composés ayant une activité toxique sur la plupart des agents infectieux bactériens, aident l'organisme à lutter efficacement contre l'infection. L'exploitation correcte de ces médicaments est basée sur la connaissance des diverses substances, de leurs caractères physico-chimiques essentiels et surtout de leurs propriétés biologiques dans l'organisme (Fontaine et Cadoré, 1995).

Chapitre II

Antibiotiques

1. Introduction :

Les pathologies infectieuses bactériennes entraînaient souvent la mort : la peste au Moyen-âge est un exemple. Avec la découverte des sulfamides et, plus tard, de la pénicilline, on est passé à l'ère antibiotique qui représente une véritable révolution dans le domaine de la médecine et des maladies infectieuses, permettant ainsi de sauver un grand nombre de vies, à croire que les maladies infectieuses seraient un jour toutes jugulées (Alami *et al.*, 2005 ; Abdennebi, 2006).

2. Historique :

En 1877, Pasteur et Joubert observent qu'un micro-organisme se multiplie mal dans un liquide envahi de moisissures. Ernest Duchesne, en 1897 remarque que les palefreniers enduisent de moisissures, recouvrant ainsi, les cuirs placés dans des endroits chauds, humides et sombres des écuries, pour éviter que les plaies de leurs chevaux ne s'infectent. Il décrit ainsi l'inhibition de la croissance des micro-organismes par une moisissure, un *Penicillium*.

En 1929, Fleming découvre un *Penicillium* sur une boîte de Pétri. Il met en évidence l'inhibition du staphylocoque doré par cette culture de *Penicillium*. En 1940, Chain obtient une forme stable et utilisable *in vivo* (essais sur des souris) de la pénicilline, qui permettra l'élaboration du premier antibiotique. En 1942, production à l'échelle industrielle de la pénicilline qui sera utilisée et bénéfique pendant la 2^{ème} guerre mondiale.

3. Définition :

Les antibiotiques (ATB), au sens strict, sont des molécules élaborées par certains micro-organismes, bactéries ou champignons, comme *Streptomyces*, *Bacillus*, *Penicillium*, *Cephalosporium*, mais on inclut généralement parmi eux les dérivés semi-synthétiques et les produits entièrement synthétiques. Ces molécules, à faibles doses, ont le pouvoir d'inhiber sélectivement certaines voies métaboliques des bactéries, sans exercer habituellement d'effets toxiques pour les organismes supérieurs (Euzeby, 2005 ; Nauciel et Vildé, 2008).

4. Caractéristiques :**4.1. Toxicité sélective :**

L'action d'un antibiotique est le résultat des interactions organisme-antibiotique d'une part et antibiotique-bactéries d'autre part. Pour être actif, un antibiotique doit :

- Pénétrer jusqu'à sa cible bactérienne ;
- Ne pas être inactivé ;
- Être capable de se lier à sa cible.

Ce sont là les conditions nécessaires à l'activité antibactérienne (Alami *et al.*, 2005).

4.2. Spectre d'activité :

Pour un antibiotique donné, l'activité antibactérienne ne s'exerce que vis-à-vis de certaines espèces bactériennes, ce qui définit son spectre d'activité (Nauciel et Vildé, 2008).

Les espèces constamment résistantes possèdent ce qu'on appelle une résistance naturelle.

Lorsque, dans une espèce jusque-là sensible à un antibiotique, des souches résistantes apparaissent, on utilise le terme de résistance acquise (Alami *et al.*, 2005 ; Nauciel et Vildé, 2008).

4.3. Activité antibactérienne :

C'est l'effet de l'ATB sur une bactérie, allant de l'inhibition de la croissance bactérienne (bactériostase) à la mort de la bactérie (bactéricidie) (Nauciel et Vildé, 2008).

4.3.1. La bactériostase (effet bactériostatique) :

C'est l'inhibition ou le ralentissement temporaire de la croissance bactérienne par l'ATB.

L'effet est réversible : dès l'arrêt de l'antibiothérapie, la croissance des micro-organismes reprend (Helali, 2002 ; Nauciel et Vildé, 2008).

4.3.2. La bactéricide (effet bactéricide) :

C'est l'effet d'un ATB qui tue les bactéries. Il se traduit par la réduction du nombre initial des bactéries (Yeni, 2003 ; Nauciel et Vildé, 2008).

5. Classification :

L'abondance des molécules a rendu nécessaire leur classification selon plusieurs critères, en prenant d'abord en compte la structure chimique, en familles et sous-familles.

Toutefois, pour un praticien, les critères les plus importants sont le mode d'action, bactéricide ou bactériostatique, et le spectre d'activité (Alami *et al.*, 2005 ; Abdennebi, 2006).

6. Mode d'action des principales familles d'antibiotiques :

La plupart des antibiotiques inhibent des voies métaboliques de la bactérie, entraînant ainsi la perturbation de diverses réactions métaboliques. Cette action est propre à chaque famille d'antibiotiques (Page *et al.*, 1999 ; Poyart, 2003 ; Nauciel et Vildé, 2008).

On distingue quatre grands modes d'action (figure 2) :

- Action sur la synthèse de la paroi bactérienne ;
- Action sur la synthèse protéique ;
- Action sur la synthèse des acides nucléiques ;
- Action inhibitrice sur la membrane cytoplasmique (Alami *et al.*, 2005).

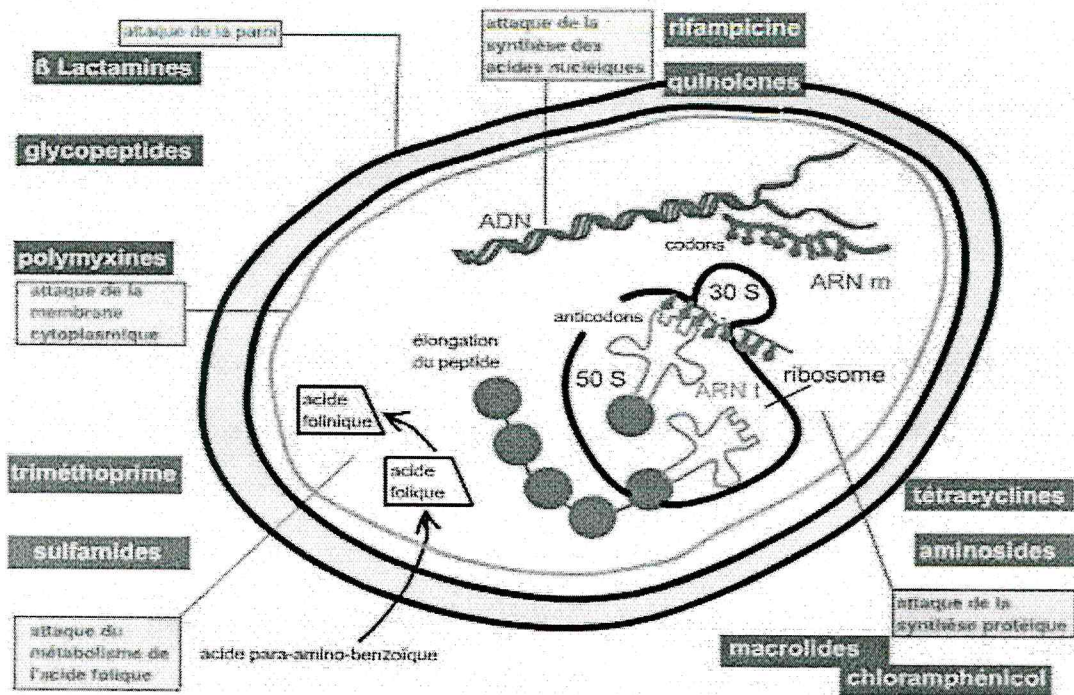


Figure 1 : Différent mode d'action des antibiotiques (Lavigne, 2007)

6.1. Antibiotiques agissant sur la synthèse du peptidoglycane (paroi) :

Le peptidoglycane est un polymère réticulé fait de chaînes polysaccharidiques reliées par des peptides. Cette molécule n'existe que chez les bactéries et assure la rigidité de la paroi. Les précurseurs du peptidoglycane sont synthétisés dans le cytoplasme et assemblés à l'extérieur de la membrane cytoplasmique (Neal, 2007 ; Nauciel et Vildé, 2008).

Lorsque les bactéries sont en phase de croissance, il existe simultanément des phénomènes de synthèse et de destruction du peptidoglycane. L'équilibre entre ces deux phénomènes est rompu par les antibiotiques inhibant la synthèse du peptidoglycane. Il en résulte une altération de la paroi ayant un effet létal pour la bactérie (Neal, 2007 ; Nauciel et Vildé, 2008).

6.1.1. β -lactamines :

Il existe de nombreuses variétés de β -lactamines qui se distinguent par leur spectre d'activité et leurs propriétés pharmacologiques : pénicillines, céphalosporines et autres. Elles ont en commun un noyau β -lactame présentant une analogie structurale avec la terminaison D-ala-D-ala du précurseur du peptidoglycane. Elles se fixent de manière

covalente sur des protéines membranaires, appelées protéines de liaison à la pénicilline (PLP). Ces protéines sont des enzymes impliquées dans la phase finale de la synthèse du peptidoglycane, c'est-à-dire l'étape de polymérisation à partir de sous-unités faites d'un disaccharide-peptide.

L'activité enzymatique des PLP est inhibée par leur liaison avec les β -lactamines. Une bactérie contient plusieurs variétés de PLP. L'affinité des β -lactamines pour les PLP peut varier selon les β -lactamines et selon les PLP (Nauciel et Vildé, 2008).

Les Aminopénicillines (ampicilline et amoxicilline) peuvent être prescrites chez la volaille en cas de colibacillose, de pasteurellose. Les doses quotidiennes sont de 20-40 mg/kg *per os* ou 10-20 mg/kg en injection IM ou SC pendant 3 à 5 jours (Villate, 1997 ; Mogenet et Fedida, 2004).

6.1.2. Glycopeptides :

Les molécules se lient au dipeptide terminal D-ala-D-ala du peptidoglycane. Cette fixation de type clé-serrure empêche le fonctionnement normal des transpeptidases et des transglycosylases, entraînant l'arrêt de la synthèse du peptidoglycane et secondairement la mort de la bactérie. Leur volume important les empêche d'emprunter les porines de la membrane externe et ne peuvent donc atteindre le peptidoglycane par voie de polymérisation, ce qui explique qu'ils soient inactifs contre les bactéries Gram négatif (Alami *et al.*, 2005 ; Nauciel et Vildé, 2008).

6.2. Antibiotiques inhibant la synthèse protéique :

Plusieurs familles d'antibiotiques peuvent inhiber, par différents mécanismes, l'élongation de la chaîne polypeptidique chez les bactéries (figure 3). Cependant, la grande majorité de ces antibiotiques est bactériostatique, à l'exception des aminosides qui sont bactéricides (Page *et al.*, 1999 ; Nauciel et Vildé, 2008).

6.2.1. Antibiotiques se fixant sur la sous-unité 30S du ribosome :

6.2.1.1. Aminosides :

Le premier antibiotique de cette famille est la streptomycine. Les plus employées actuellement sont la gentamicine et la netilmicine.

Ces antibiotiques se distinguent par leur capacité à résister aux différentes enzymes pouvant les inactiver. Ils peuvent être toxiques pour les fonctions auditives ou vestibulaires et pour les fonctions rénales (Nauciel et Vildé, 2008).

Ils inhibent l'initiation de la réplication de l'ADN et interviennent à plusieurs stades de la synthèse protéique, en se fixant sur des sites divers des sous-unités 30S des ribosomes bactériens et induisent des erreurs de lecture du codon et la synthèse de protéines anormales. Ils inhibent aussi la fixation du complexe ARNt-AA au complexe ribosome-ARNm (Moulin et Coquerel, 2002).

6.2.1.2. Tétracyclines :

Elles sont éliminées par voie biliaire et urinaire, et restent actives sur certaines bactéries à développement intracellulaire comme les *Brucella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* et *Rickettsia* (Nauciel et Vildé, 2008).

Elles inhibent la synthèse protéique (figure 3) en se liant de façon réversible à la sous-unité 30S du ribosome. Cette fixation inhibe celle de l'aminoacyl-ARNt et bloque l'étape de reconnaissance de la phase d'élongation de la chaîne peptidique (Moellering, 1995 ; Page *et al.*, 1999).

Les tétracyclines sont utilisées contre les maladies respiratoires chroniques, la colibacillose, la mycoplasmosse (Villate, 1997 ; Mogenet et Fedida, 2004).

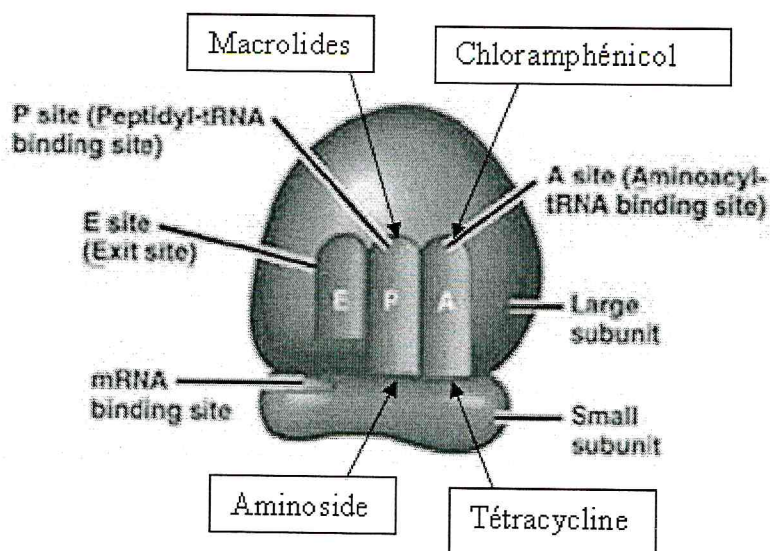


Figure 2 : Action des antibiotiques sur la synthèse protéique (Lavigne, 2007)

6.2.2. Antibiotiques se fixant sur la sous-unité 50S du ribosome :

6.2.2.1. Chloramphénicol :

Il est très actif pour le traitement de la fièvre typhoïde. En raison de sa toxicité (risque d'aplasie médullaire mortelle), il n'est plus commercialisé (Nauciel et Vildé, 2008).

Il perturbe la synthèse protéique en inhibant la peptidyl-transférase dans la sous-unité 50S. Il entraîne ainsi un blocage de l'élongation de la chaîne peptidique et donc du cheminement des ribosomes le long de l'ARNm. La libération du polypeptide synthétisé en fin de lecture de l'ARNm est également bloquée (Tortura *et al.*, 2003 ; Neal, 2007).

6.2.2.2. Macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS) :

Les MLS inhibent la synthèse protéique en se fixant sur l'ARN ribosomal 23S de la sous-unité 50S. Ils provoquent la dissociation du peptidyl-ARNt, ce qui inhibe l'étape de transpeptidation des chaînes peptidiques en croissance (Tenson *et al.*, 2003 ; Neal, 2007 ; Nauciel et Vildé, 2008).

Les Streptogramines sont formées de deux molécules agissant de manière synergique, ce qui leur permet d'exercer une action bactéricide (Nauciel et Vildé, 2008).

Chez le poulet, ces molécules sont très bien tolérées et sont indiquées lors de MRC, mycoplasmoses, coryza infectieux et arthrites staphylococciques chez les poules futures reproductrices (Diffou, 1997 ; Villate, 1997 ; Mogenet et Fedida, 2004).

6.2.3. Antibiotique inhibant le facteur d'élongation G :

C'est le mode d'action de l'acide fusidique, actif sur les cocci et les bacilles à Gram positif. Il est utilisé principalement dans les infections à staphylocoques (Nauciel et Vildé, 2008).

La synthèse protéique serait inhibée par la formation d'un complexe stable avec le facteur d'élongation diphosphate et le ribosome. La phase d'élongation est ainsi bloquée et par voie de conséquence la translocation est arrêtée (Tankovic et Duval, 1997).

6.3. Antibiotiques agissant sur les acides nucléiques :

6.3.1. Sulfamides et triméthoprimine :

Ce sont des analogues de l'acide para-amino-benzoïque. Ils inhibent la synthèse des folates en inhibant la dihydroptéroate synthétase (figure 4). Le triméthoprimine est surtout utilisé en association avec un sulfamide, en agissant à deux niveaux différents de la synthèse des folates (figure 4), ce qui leur assure un effet synergique (Nauciel et Vildé, 2008).

Le triméthoprimine inhibe la synthèse des folates en inhibant la dihydrofolate réductase bactérienne, conduisant à l'arrêt de la biosynthèse de l'ADN bactérien (Sköld, 2001 ; Neal, 2007).

6.3.2. Quinolones :

Elles inhibent des topoisomérases, enzymes intervenant dans la conformation de l'ADN, et plus particulièrement la topoisomérase II (ou ADN gyrase) et la topoisomérase IV, qui permettent le déroulement local de l'ADN. Elles se fixent sur le complexe formé par la topoisomérase et l'ADN, s'opérant lors de la traduction en ARNm (Higgins *et al.*, 2003 ; Nauciel et Vildé, 2008).

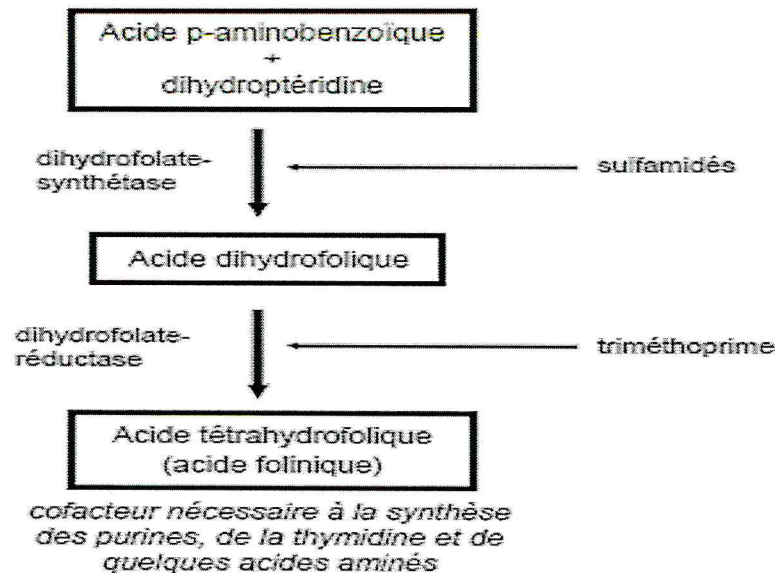


Figure 3 : Action des sulfamidés sur les métabolismes intermédiaires

(Lavigne, 2007)

En empêchant le "supercoiling" du chromosome bactérien, les quinolones altèrent rapidement la réplication de l'ADN, induisant la mort de la bactérie (Tankovic et Duval, 1997 ; Neal, 2007).

6.3.3. Nitrofuranes et Nitro-imidazoles :

Ils ont le même mode d'action, leur activité nécessite la réduction du groupement NO_2 . Cette dernière est effectuée au niveau du cytoplasme par des nitro-réductases des bactéries anaérobies et micro-aérophiles, libérant ainsi des radicaux libres toxiques capables d'oxyder l'ADN bactérien et de le couper (Alami *et al.*, 2005 ; Neal, 2007 ; Nauciel et Vildé, 2008).

6.4. Antibiotiques agissant sur les membranes :

6.4.1 Les Polymyxines :

L'antibiotique le plus utilisé est la Colistine. Elle n'agit que sur les bacilles à Gram négatif en se fixant sur les membranes, et elle les désorganise, provoquant ainsi une perméabilité membranaire. La bactérie se vide de ses composants cytoplasmiques vitaux et meurt (Garnacho-Montero *et al.*, 2003 ; Alami *et al.*, 2005).

7. Antibiotiques en élevages :

Depuis les années 50, les antibiotiques continuent à être utilisées pour prévenir et traiter des maladies infectieuses pouvant entraîner une morbidité importante et être associées à de la mortalité. L'usage des antibiotiques (comme tout médicament vétérinaire) a pour objectif de maintenir les animaux en bonne santé et de contribuer à leur bien-être. Outils indispensables, ces médicaments permettent de contrôler le niveau sanitaire et d'assurer la qualité et la productivité dans les élevages (Dehaumont et Moulin, 2005).

En élevage de rente, les antibiotiques ont tout d'abord une utilisation thérapeutique visant l'éradication d'une infection présente - antibiothérapie curative - ou la prévention d'une infection possible, à un moment de la vie de l'animal où l'apparition d'infections bactériennes est considérée comme très probable ou, à l'occasion d'un transport, vaccination, stress, etc.,...- antibiothérapie prophylactique - (Brudere, 1992 ; Chaslus-Dancla, 2003 ; Dehaumont et Moulin, 2005).

A côté de cette utilisation thérapeutique, on trouve une utilisation propre à l'élevage de rente au cours de laquelle les antibiotiques sont utilisés comme promoteurs ou facteurs de croissance ; c'est l'*usage zootechnique* (Bories et Louisot, 1998 ; Chaslus-Dancla, 2003).

On estime que 90% des antibiotiques produits dans le monde et destinés aux animaux (27.000 t/an) seraient distribués par l'aliment, tous usages confondus (facteurs de croissance, préventif, curatif). Ils sont utilisés à 20% chez les volailles (Bories et Louisot, 1998).

Tableau 1: Principaux antibiotiques utilisés en aviculture (Mogenet et Fedida, 1998)

Famille	Exemples
Bêta-lactamines	Aminopénicillines : Ampicilline et Amoxicilline Céphalosporines : Ceftiofur
Aminosides et apparentés	Dihydrostreptomycine (DHS), Gentamycine, Néomycine, Spectinomycine, Framycétine
Quinolones	Acide oxolinique, Fluméquine, Enrofloxacin, Difloxacin, etc
Tétracyclines	Chlortétracycline, Oxytétracycline, Doxycycline
Polypeptides	Colistine (polymyxine E)
Macrolides et apparentés	Érythromycine, Josamycine, Lincomycine, Spiramycine, Tylosine, Tilmicosine Tiamuline (pleuromutiline)
Sulfamides	Sulfadiazine, Sulfadimidine, Sulfadiméthoxine, Sulfaquinoxaline
Diaminopyrimidines	Triméthoprime

8. Utilisation des antibiotiques chez l'animal :

Du point de vue réglementaire, la distribution d'antibiotiques aux animaux dans le cadre de la médecine vétérinaire est autorisée par la réglementation communautaire sous deux types de statuts :

- En tant que médicament vétérinaire dans un *aliment médicamenteux* : pour un traitement préventif (le plus fréquent) ou curatif ;

- En tant qu'additif dans un *aliment supplémenté* : pour un effet facteur de croissance (catégorie "antibiotiques") ou en vue d'une prophylaxie anticoccidienne chez certains groupes d'animaux (catégorie "coccidio-statiques ou autres substances médicamenteuses") (Bories et Louisot, 1998).

L'encadrement et le contrôle de l'utilisation des antibiotiques en élevage diffèrent selon leur statut :

- Dans le cadre de l'additif, les modalités d'emploi sont strictement limitées par la réglementation (molécules utilisées, taux d'incorporation, etc,..). Il a été vérifié au préalable que le respect de ces conditions garantit l'innocuité de leur utilisation pour le consommateur;

- Dans le cadre du médicament, les conditions d'emploi sont beaucoup moins standardisées ; le contrôle se fait essentiellement *a posteriori*, par l'analyse des résidus dans les denrées d'animaux (Bories et Louisot, 1998).

- Antibiotiques facteurs de croissance :

A toujours était constatée une amélioration du gain de poids (2 à 5 %), si de faibles quantités d'antibiotiques sont incorporées dans l'aliment pendant la période de croissance des animaux. Les antibiotiques, administrés à faibles doses dans l'alimentation animale ont un effet préventif sur certaines infections bactériennes et modifient la composition de la microflore intestinale entraînant une meilleure assimilation des aliments par les animaux (Bories et Louisot, 1998 ; Sanders, 2005).

Les doses utilisées - de quelques milligrammes à 50 mg/kg d'aliment - ne sont ni bactéricides ni bactériostatiques, mais elles exercent un effet métabolique, chez certaines espèces bactériennes vivant en symbiose, qui se traduit par une modification des conditions de compétition au sein de ces flores complexes. Plusieurs avantages peuvent être observés et qui ont pour résultat global l'amélioration du rendement du système symbiotique au profit de l'animal (Bories et Louisot, 1998).

Néanmoins, l'utilisation d'antibiotiques en tant que facteurs de croissance, parce qu'elle n'a pas le caractère occasionnel de l'antibiothérapie curative ou prophylactique, et qu'elle possède une justification strictement économique, continue à être considérée comme facteur de risque pour la santé humaine, et ceci depuis la mise en évidence des facteurs de transmission des résistances plasmidiques (R-factors) entre bactéries appartenant à des familles différentes en particulier le gène commun à l'avoparcine, réservée à l'alimentation animale, et à la vancomycine, utilisée en dernier recours dans les maladies nosocomiales humaines (Bories et Louisot, 1998 ; Chaslus-Dancla, 2003 ; Sanders, 2005).

Dans l'union européenne, très peu de molécules antibiotiques restent maintenant autorisées en tant qu'additifs ou facteurs de croissance (avilamycine de la famille des orthosomycines, flavophospholipol de la famille des glycophospholipides, salinomycine et monensin sodium de la famille des ionophores) et cette autorisation devrait être suspendue au 1er janvier 2006 (Sanders, 2005). En Algérie, depuis Mai 2003, et selon une décision ministérielle portant sur l'utilisation des additifs dans l'alimentation animale, les substances autorisées étaient fixées suivant l'annexe (2).

L'utilisation de ces substances dans ce cadre chez les animaux sains n'est pas soumise à une prescription vétérinaire préalable, mais leur liste est fixée par arrêté avec des conditions d'emploi rigoureuses.

· **Antibiotiques médicaments vétérinaires :**

Contrairement aux additifs, c'est le vétérinaire qui à travers sa prescription, fixe les conditions d'emploi de ces médicaments. Les doses prescrites sont généralement plus élevées que celles des additifs (Bories et Louisot, 1998 ; Chaslus-Dancla, 2003).

➤ **Antibiothérapie préventive**

Ce type d'antibiothérapie part du principe de prescrire un traitement antibiotique avant qu'une infection se déclare chez des sujets se trouvant dans une situation pathologique les exposant à un risque infectieux important (Duval et Soussy, 1990). Elle peut être mise en œuvre durant certaines périodes dites de risque, lorsque la probabilité de développement d'une infection est élevée ; période de démarrage lorsque les conditions générales d'hygiène sont médiocres ou, dans les cas où les réactions post-vaccinales sont relativement sévères (Brudere, 1992 ; Chaslus-Dancla, 2003).

Le traitement sera dirigé contre les principaux germes pouvant être rencontrés selon la situation ; colibacilles et/ou salmonelles au démarrage, clostridies après un traitement anticoccidien. Il peut être complété par un supplément alimentaire (électrolytes, agents hépatoprotecteurs, etc,...) (Mogenet et Fedida, 1998).

Comportant un inconvénient majeur (par le large usage des antibiotiques qu'elle entraîne, elle devient une cause essentielle du développement de la résistance bactérienne), l'antibiothérapie préventive, souvent mise en œuvre pour masquer les défauts de

l'élevage, ne peut, en aucun cas, être systématiquement envisagée (Richard *et al.*, 1982 ; Mogenet et Fedida, 1998).

➤ **Antibiothérapie curative**

En élevages avicoles, l'antibiothérapie curative est presque constamment métaphylactique. Elle consiste en l'administration d'antibiotiques à l'ensemble des animaux d'un lot lorsqu'une partie d'individus sont malades et que l'agent pathogène suspecté est connu comme infectieux (Sanders,2005).

Son objectif est l'éradication d'une infection pouvant être primaire (*Pasteurella multocida* agent du choléra aviaire), et/ou secondaire (complications bactériennes associées à la rhino-trachéite infectieuse). Les germes de surinfection peuvent devenir la principale cause de mortalité et des baisses de performances dans un élevage (Mogenet et Fedida, 1998).

Des traitements curatifs peuvent également être administrés aux cheptels reproducteurs afin d'éliminer d'éventuelles infections mycoplasmiques ou salmonelliques asymptomatiques. Néanmoins, ces mesures tendent à disparaître au profit de l'élimination complète des troupeaux infectés par ces agents (Mogenet et Fedida, 1998).

Tableau 2 : Classification d'antibiotiques suivant leur mode d'action

(Mogenet et Fedida, 1998).

Action bactériostatique		<ul style="list-style-type: none"> - Tétracyclines -Macrolides - Sulfamides
Action bactéricide	<p>Actifs uniquement sur les germes en voie demultiplication (septicémie, infections aiguës)</p> <p>Actifs sur les germes au repos (infectionschroniques), et en voie de multiplication.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bêta-lactamines - Aminosides - Colistine - Quinolones

Tableau 3: Principaux antibiotiques dose-dépendants et temps-dépendants (Martel, 1996 ; Mogenet et Fedida, 1998).

Antibiotiques dose-dépendants	
- Aminosides	vis-à-vis de la plus part des bactéries
- Amoxicilline	vis-à-vis d' <i>Esherichia coli</i> , et certains streptocoques.
- Fluoroquinolones	vis-à-vis des bactéries à Gram-
Antibiotiques temps-dépendants	
- PénicillineG	vis-à-vis de la plus part des bactéries
- Céphalosporines	vis-à-vis de la plus part des bactéries
- Fluoroquinolones	vis-à-vis des bactéries à Gram+
-Macrolides et apparentées	vis-à-vis de la plus part des bactéries

9. Associations d'antibiotiques :

Théoriquement, l'utilisation en thérapeutique d'une association d'antibiotiques peut renfermer plusieurs avantages :

L'élargissement du spectre d'activité ; réalisé en combinant deux antibiotiques avec des spectres complémentaires. Ceci est en particulier justifié :

- Dans le traitement des infections polymicrobiennes ;
- Dans le traitement des infections sévères, n'ayant pas pu être diagnostiquées avec précision ;
- Comme traitement de première intention en l'attente des résultats de l'antibiogramme (Duval et Soussy, 1990 ; Brudere, 1992).

L'obtention d'un effet synergique ; l'effet synergique résulte d'une interaction positive entre deux antibiotiques dont l'action antibactérienne conjointe est supérieure à la somme de l'action de chacun des deux antibiotiques pris isolément. Cet effet est justifié :

- Dans le traitement des infections dues aux germes bactériens peu sensibles et dont les valeurs des CMI se situent à la limite des concentrations critiques ;
- Dans le traitement des infections sévères affectant des animaux immunodéprimés ;

• Dans le traitement des infections dont le siège se situe à un endroit difficilement atteignable par les antibiotiques (Duval et Soussy, 1990 ; Brudere, 1992).

La diminution de l'émergence de souches bactériennes résistantes ; la probabilité de deux mutations simultanées est égale au produit des deux taux de mutation : elle est très faible, donc statistiquement, il est très improbable qu'une bactérie acquière *simultanément* par mutation la résistance à deux antibiotiques, a fortiori à plusieurs (Duval et Soussy, 1990).

La prescription d'associations d'antibiotiques peut-être légitime notamment pour les antibiotiques dont le risque de sélection de mutants est relativement élevé (Triméthoprim, Quinolones) (Duval et Soussy, 1990 ; Alfandariet *al.*, 2002).

La complémentarité des modes de diffusion tissulaires ; les difficultés de diffusion tissulaire d'un antibiotique peuvent être compensées par l'autres, ce qui permet d'atteindre l'agent infectieux dans les différents endroits de l'organisme. C'est le cas d'association d'un antibiotique faiblement absorbable par voie orale avec un autre diffusible par voie générale (Mogenet et Fedida, 1998).

La diminution de la toxicité ; pour réduire leur toxicité rénale, l'association de deux sulfamides, de solubilité et de vitesse d'élimination différentes, s'avère moins dangereux que la dose double de l'un d'eux. Cette association prévient leur cristallisation dans les voies urinaires (Duval et Soussy, 1990 ; Martel, 1996).

Les mécanismes responsables de la synergie ou de l'antagonisme sont les suivants :

➤ **L'effet synergique est obtenu par:**

- Facilitation de la pénétration dans la bactérie d'un antibiotique par le second (l'association bêta-lactamine-aminoside)
- Blocage d'une même voie métabolique à deux niveaux successifs (l'association triméthoprim-sulfamide)
- Inhibition par un antibiotique d'une enzyme bactérienne qui inactiverait l'autre (l'association amoxicilline-acide clavulanique) (Duval et Soussy, 1990 ; Mogenet et Fedida, 1998).

➤ **L'effet antagonique est obtenu par :**

- Inhibition, par un antibiotique, de la synthèse des protéines bactérienne, tandis que l'autre exige un niveau élevé de cette synthèse (l'association d'un macrolide ou tétracycline avec un bêtalactamine ou un quinolone de 1ère ou 2ème génération) ;
- Inhibition du transport actif d'un antibiotique par l'autre (l'association tétracyclineaminoside)
- Induction, par un antibiotique, d'enzymes inhibant l'action du second (l'association descéphalosporines entre eux : synthèse de bêta-lactamases) (Duval et Soussy, 1990).

10. Action des antibiotiques in vivo :

L'excellente corrélation observée, dans la plupart des cas, entre les tests *in vitro* et les résultats cliniques laisse souvent penser que les modalités de l'action antibactérienne des antibiotiques sont les mêmes *in vitro* et *in vivo*. Cependant, à l'intérieur de l'organisme infecté, d'autres facteurs interviennent à côté de la sensibilité bactérienne :

- Facteurs conditionnant la pénétration de l'antibiotique au sein du foyer infectieux ;
Facteurs, propres au germe infectant lui-même (Duval et Soussy, 1990).

10.1. Pénétration de l'antibiotique :

Les concentrations en principe actif que peut atteindre un antibiotique après son administration sont étroitement liées à son métabolisme dans l'organisme. On désigne par métabolisme d'un médicament l'ensemble des phénomènes physico-chimiques et biochimiques qui régissent son cheminement dans l'organisme : absorption, distribution, biotransformations et élimination (Fontaine et Cadoré, 1995).

10.1.1. Absorption et bio-disponibilité :

Afin de pouvoir gagner les organes et les tissus où aura lieu l'action pharmacologique, le médicament doit, dans un premier temps, être absorbé, c'est-à-dire pénétrer dans la circulation générale. Le recours se fait souvent à deux principales voies :

➤ La voie orale

C'est la voie d'administration la plus rapide pour traiter un grand nombre d'animaux. Chez les oiseaux, l'absorption des médicaments comme des produits de la digestion s'effectue principalement dans le jabot et l'intestin. Par voie orale, l'absorption est fonction de la capacité de l'antibiotique de traverser la muqueuse digestive, ainsi que de sa stabilité dans la lumière. La stabilité, donc la biodisponibilité, de certains antibiotiques administrés par voie orale peut être affectée dans diverses situations :

- *Inactivation* « pénicilline G, érythromycine » et *précipitation* « chlortétracycline », du fait de la forte acidité du proventricule ;

- *Chélation* « tétracyclines » par les ions divalents (Ca^{++} , Mg^{++}) (Brugere, 1992 ; Fontaine et Cadoré, 1995).

Le médicament peut être administré sous deux formes :

• **Dilué dans l'eau de boisson**, ce qui facilite son absorption. Une substance donnée ne peut être absorbée que si elle est dissoute. Aussi, sous cette forme l'absorption est homogène car indépendante de l'état de réplétion du jabot. Les pics de concentration plasmatiques sont atteints généralement en 1.5 à 5 heures après ingestion.

• **Incorporé dans l'aliment**, du fait de l'irrégularité de l'activité motrice du jabot, l'absorption est fortement moins homogène que lorsque le médicament est dilué dans l'eau. L'atteinte des pics plasmatiques est souvent retardée.

➤ La voie parentérale

Représentée essentiellement par les injections par voie sous-cutanée et intramusculaire, cette voie permet l'utilisation, avec plus d'efficacité (doses exactes, action rapide), de produits très actifs ne traversant pas la paroi intestinale (colistine, aminosides). Cependant, elle est souvent difficile à mettre en œuvre.

L'injection des produits pharmaceutiques doit se faire dans les muscles pectoraux et non pas dans les cuisses. L'élimination est plus rapide après dépôt dans les régions postérieures car l'irrigation de celles-ci est assurée par des vaisseaux participant à l'irrigation rénale ; un produit directement éliminé par le rein qui serait injecté dans la cuisse sera éliminé avant qu'il soit distribué à l'ensemble de l'organisme.

Comparés à leur taille, les volumes injectés aux oiseaux sont généralement excessifs : 1 ml injecté à une poule équivaut à 250 ml injectés au même point à une vache. Même avec des produits faiblement irritants, de graves lésions peuvent apparaître aux points d'injections (tétracyclines, sulfamides) (Brugere, 1992 ; Fontaine et Cadoré, 1995).

10.1.2. Distribution :

Les concentrations sanguines atteintes varient en fonction, des doses prescrites, de la voie d'administration, du rythme des prises ou des injections et de la rapidité d'élimination. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques conditionne la durée d'action des médicaments administrés (Duval et Soussy, 1990 ; Fontaine et Cadoré, 1995).

Certains antibiotiques possèdent une très forte affinité pour certains tissus dans lesquels les concentrations atteignables sont souvent supérieures aux concentrations plasmatiques (affinité des macrolides aux tissus pulmonaire). D'autres, au contraire, ont une diffusion très difficile dans certains tissus (liquide synovial, humeur aqueuse) (Villemin *et al.*, 1984 ; Duval et Soussy, 1990 ; Fontaine et Cadoré, 1995).

Des concentrations en antibiotiques, généralement élevées, sont enregistrées souvent :

- Dans les organes richement vascularisés (poumons, foie, reins, cerveau et cœur), en particulier pour les substances à fixation tissulaire (macrolides, tétracyclines) ;

- Dans les tissus où siège une inflammation aiguë, sous l'effet de l'hyperhémie, mais aucun obstacle ne doit s'opposer à la diffusion (fibrine, pus, nécrose) (Duval et Soussy, 1990 ; Fontaine et Cadoré, 1995).

10.1.3. Biotransformations / Élimination :

L'activité métabolique générale chez les oiseaux est plus intense que chez les mammifères. Entre mammifères et oiseaux, l'importance quantitative de certaines réactions métaboliques et le lieu de leur déroulement font la seule différence. L'activité des réactions de biotransformation varient en fonction de l'âge (l'élimination est plus rapide chez les jeunes sujets) et de l'état sanitaire des oiseaux (insuffisance hépatique, cachexie,..). Les stresses perturbent également cette activité (Villemin *et al.*, 1984 ; Brugere, 1992).

L'élimination rénale constitue de loin la principale voie d'élimination des composés chimiques ou de leurs métabolites. Les médicaments à forte fixation protéique (sulfamides-retards, doxycycline) ont une durée d'action plus longue car, la forme liée aux protéines ne filtre pas et reste dans le liquide circulant. La voie biliaire intervient d'une manière secondaire, et certains composés (Fluméquine, amoxicilline) ont un cycle entéro-hépatique (Fontaine et Cadoré, 1995).

10.2. Facteurs propres au germe :

L'état des bactéries elles-mêmes peut être responsable d'anomalies dans l'action des antibiotiques *in vivo*, de l'échec de traitement antibiotique théoriquement adapté. Dans certains cas, des populations bactériennes paraissent manifester une *indifférence* vis-à-vis de concentrations élevées d'antibiotique. Ce phénomène peut être expliqué par :

- Les bactéries se trouvent, très souvent, dans les lésions groupées en microcolonies. Il faut noter qu'*in vitro*, on étudie habituellement des bactéries dispersées dans un milieu liquide, or quelques études *in vitro* ont mis en évidence une plus grande résistance de ces microcolonies aux antibiotiques et une action bactéricide plus lente ;

- Des états anatomiques et physiologiques particulier : au niveau des lésions la population bactérienne est hétérogène et il existe des bactéries différentes des bactéries normales.

Dans le premier cas, des traitements prolongés sont nécessaires (Duval et Soussy, 1990).

10.3. Toxicité des antibiotiques :

Les antibiotiques exercent leur action sur les bactéries, tandis qu'en même temps induisent des effets secondaires ou, causent une toxicité pour l'animal. Comme tout médicament actif, ils sont susceptibles de provoquer des accidents plus ou moins graves (Duval et Soussy, 1990 ; Rice et Erickson, 1997).

La toxicité décrit l'action défavorable qu'un produit ou un de ses métabolites peut induire sur un organisme animal. Elle peut être *aiguë* suite à une unique administration du produit, ou bien *chronique* résultants d'administrations répétées. Sa gravité dépend de plusieurs facteurs (l'espèce animal considérée, la voie d'administration,..) (Fontaine et Cadoré, 1995).

10.3.1 Toxicité directe des antibiotiques :

- **La toxicité hépatique** : observée surtout avec les antibiotiques dont le lieu du métabolisme est principalement hépatique ou, ceux dont l'élimination est surtout biliaire (tétracyclines, macrolides). L'insuffisance hépatique augmente la toxicité de ces produits.

- **La toxicité rénale** : l'administration par voie parentérale des aminosides et de la colistine, peut être à l'origine de modifications fonctionnelles au niveau des néphrons ; diminution de la filtration glomérulaire, augmentation de l'albuminurie. De même, l'administration des sulfamides, généralement très peu solubles dans l'eau, pendant plusieurs jours consécutifs peut conduire à leur précipitation dans les tubules rénaux, induisant ainsi la formation de cristaux. Les volailles, du fait de la précipitation d'acide urique, sont particulièrement sensibles à ces accidents rénaux.

- **La toxicité neuromusculaire** : peut être observée lors de l'administration parentérale de la streptomycine à une dose de 100 mg/kg (dose habituelle 50 mg/kg/jour en deux administrations). Toutes les espèces de volailles semblent être sensibles (Fontaine et Cadoré, 1995 ; Mogenet et Fedida, 1998).

10.3.2 Toxicité indirecte des antibiotiques :

➤ **Intolérance locale**

Après injection intramusculaire, certains médicaments avec leur nature irritante, sont à l'origine de réactions inflammatoires d'intensité variable (oedème, sclérose, formation d'abcès ou nécrose) au point de l'injection ;

➤ **Incidents d'origine microbiologique**

• **Choc endotoxinique** : les antibiotiques bactéricides peuvent, suite à une lyse soudaine et massive des bactéries, induire la libération des endotoxines contenues dans leur paroi générant ainsi différents désordres (hyperthermie, tachycardie, tachypnée voire état de choc). De tous les antibiotiques bactéricides, ce phénomène est plus intense avec les bêta-lactamines et les céphalosporines qui agissent sur la paroi bactérienne (Villate, 2001).

• **Déséquilibre de la flore intestinale** : l'administration per os d'antibiotiques a, en général, pour résultat de perturber ou de détruire les barrières microbiologiques dans le tube

digestif. Cela peut favoriser la prolifération de bactéries pathogènes ou opportunistes, éventuellement résistantes aux antibiotiques (Richard et al., 1982 ; Corpet et Brugere, 1995).

- *Carence vitaminiques* : les vitamines du groupe B et la vitamine K sont synthétisées chez la volaille par la flore cœcale (Larbier et Leclercq, 1992). Une synthèse insuffisante se produit à l'occasion d'administrations prolongées d'antibiotiques (tétracyclines administrées dans l'aliment) (Mogenet et Fedida, 1998).

➤ **Incidents d'origine allergique (hypersensibilité) :**

Le choc anaphylactique apparaît dans les minutes suivant la réadministration de l'antigène (l'antibiotique), surtout après administration parentérale de ce dernier. C'est la raison pour laquelle il est recommandé d'injecter le médicament à une vingtaine d'oiseaux, et prévoir vingt minutes environ, avant de poursuivre le traitement (Rice et Erickson, 1997).

10.3.3 Toxicité des nitrofurannes :

Les nitrofurannes, actuellement interdits chez les espèces dont les productions sont destinées à la consommation humaine par absence de LMR (Gognyet al., 1999), sont à l'origine d'intoxication chez les animaux domestiques (après administrations sur dosées ou prolongées). Sur le plan clinique deux types de troubles peuvent être observés : nerveux, et sanguins. Sont rencontrées également, une dégénérescence cardiaque « coeur rond », et une chute de ponte ou baisse de la permato-genèse lors d'intoxications subcliniques (Fontaine et Cadoré, 1995).

10.3.4 Toxicité des associations avec les additifs antibiotiques :

Des interactions entre certains anticoccidiens ionophores ajoutés à l'aliment et certains antibiotiques sont à l'origine de réactions défavorables chez la volaille :- Des traitements avec le chloramphénicol, en présence de monensin causent des paralysies avec mort chez le dindon (Mogenet et Fedida, 1998)

- Chez le poulet, l'utilisation de tiamuline en présence de monensin, salinomycine ou narasin provoque des accidents plus ou moins aigus (Brudere, 1992 ; Gognyet al., 1999).

Finalement, il convient de signaler que l'utilisation intensive des antibiotiques, particulièrement en médecine vétérinaire, pose des problèmes sérieux que chaque utilisateur de ces médicaments doit connaître. Étant encore trop souvent faite sans antibiogramme

préalable, l'antibiothérapie animale continue à constituer un risque pour la santé humaine. Ce risque peut être de deux ordres : l'un dû à la contamination de l'Homme par des bactéries zoonotiques résistantes à des antibiotiques utilisés en médecine humaine, et l'autre posé par les résidus persistants dans les denrées alimentaires de consommation (Chaslus-Dancla, 2003).

Chapitre III

Antibiorésistance

1. Introduction :

Après plus de 50 ans d'utilisation massive des antibiotiques, nous arrivons maintenant à une période plus délicate, où les bactéries reprennent l'avantage en développant des stratégies de résistance à leurs vis-à-vis, et certains parlent déjà de possible ère post-antibiotique (Alami *et al.*, 2005)

2. Historique :

Le phénomène des résistances est connu depuis l'apparition du premier antibiotique.

En 1940, avant même que la pénicilline n'ait été largement utilisée en thérapeutique, Abraham et Chain attirent l'attention sur le fait que *Bacterieum coli* inactive la pénicilline G en produisant une enzyme dénommée la pénicillinase (Abraham et Chain, 1940).

Ensuite, chaque fois qu'a été mise au point une nouvelle substance, les bactéries s'y sont adaptées plus ou moins vite.

3. Définition :

Aujourd'hui, la définition de la résistance d'une bactérie est variable selon le point de vue (bactériologique, pharmacologique, clinique, épidémiologique) :

La résistance à un ATB est considérée comme étant la capacité d'une bactérie de survivre à une concentration définie de cette molécule (Nauciel et Vildé, 2008).

Selon Schwarz et Chaslus-Dancla (2001), une bactérie est considérée comme résistante à un antibiotique quand la concentration de ce dernier au site de l'infection n'est pas suffisamment élevée pour inhiber la multiplication de cette bactérie ou pour la tuer.

Cette définition n'attribue pas la résistance seulement au problème microbiologique, mais aussi aux aspects pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et cliniques (Abdennebi, 2006).

4. Les différents types de résistance :

La résistance aux ATB peut être naturelle ou acquise :

4.1. La résistance naturelle :

C'est une insensibilité aux ATB, existant naturellement chez tous les membres d'une même espèce ou d'un même genre bactérien, et fait partie de son patrimoine génétique (Yalla *et al.*, 2001 ; Courvalin, 2008) ;

4.2. La résistance acquise :

Résistance qui apparaît chez des bactéries jusqu'alors sensibles aux ATB, elle résulte d'une modification du patrimoine génétique chromosomique ou plasmidique. Elle ne concerne que quelques souches au sein de l'espèce considérée mais peut s'étendre (Alami *et al.*, 2005 ; Courvalin, 2008 ; Lavigne, 2007).

5. Biochimie de la résistance :

5.1. Résistance croisée :

La résistance croisée correspond à la résistance à tous les membres d'une classe d'antibiotiques, due à un seul mécanisme de résistance (Courvalin, 2008).

On peut citer les mutations dans l'ADN gyrase (topoisomérases de type II) et topoisomérase IV au niveau de la région appelée Quinolone Resistance Determining Region (QRDR) des gènes *gyrA* et *parC* cibles des quinolones et qui sont composées de 2 fois 2 sous-unités codées respectivement par les gènes *gyrA*, *gyrB* et *parC*, *parE* qui confèrent la résistance aux fluoroquinolones (Boucheron *et al.*, 2003). Ou la résistance aux 4-6-desoxystreptamines par méthylation de l'ARN 16S (Galimand *et al.*, 2005).

5.2. Co-résistance :

Dans la co-résistance, plusieurs mécanismes de résistance sont associés chez la même bactérie, parfois stabilisés par intégration dans le chromosome. Chacun confère (par résistance croisée) la résistance à une classe d'antibiotiques, ce qui entraîne *in fine* un large phénotype résistant de la bactérie hôte (Courvalin, 2008).

6. Mécanismes biochimique de la résistance aux antibiotiques :

On peut classer les mécanismes de résistance aux antibiotiques en 4 groupes :

6.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique :

La bactérie résistante produit une enzyme capable d'induire une modification de la molécule d'antibiotique par l'ajout de groupements acétyle, adéninyle ou phosphorique, aboutissant ainsi à son inactivation ou à sa destruction (Abdennebi, 2006 ; Doucet, 2006).

C'est le mécanisme le plus important quantitativement et qualitativement (Alami *et al.*, 2005).

6.1.1. β -lactamases :

Les β -lactamases inactivent les β -lactamines, par ouverture du noyau β -lactame. Elles sont excrétées dans l'espace périplasmique des bactéries à Gram négatif ou dans le milieu de culture des bactéries à Gram positif (figure 5). On peut les classer suivant les β -lactamines qu'elles hydrolysent de manière préférentielle, par exemple céphalosporinase (Poyart, 2003 ; Nauciel et Vildé, 2008).

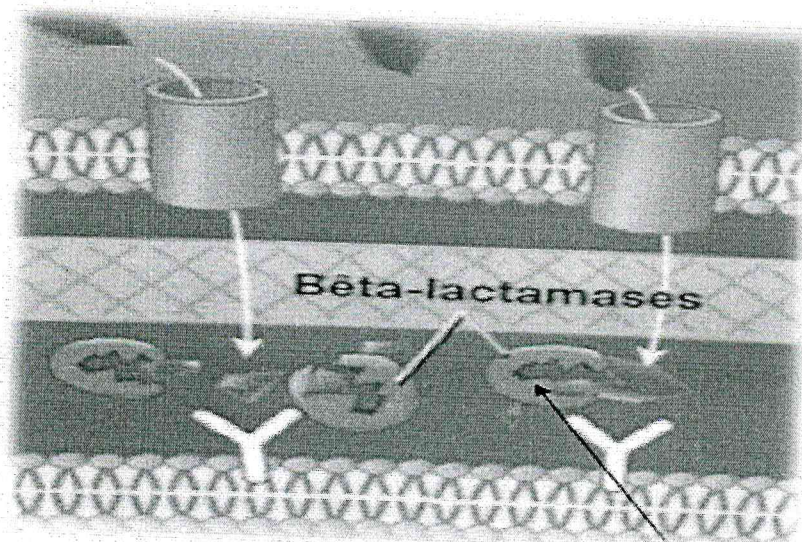


Figure 4 : Inactivation enzymatique des antibiotiques par les β -lactamases (Archambaud, 2009)

6.1.2. Enzymes inactivant les aminosides, le chloramphénicol et les macrolides :

On connaît 3 classes d'enzymes pouvant inactiver les aminosides : les acétyl-transférases, les nucléotidyl-transférases et les phosphotransférases. Le chloramphénicol peut être inactivé par une chloramphénicol-acétyltransférase. Diverses enzymes peuvent aussi

inactiver les macrolides (Nauciel et Vildé, 2008).

Le chloramphénicol et les aminosides sont inactivés dans le cytoplasme de la bactérie par des enzymes qui demeurent intracellulaires. Les gènes codant ces enzymes sont le plus souvent plasmidiques (Poyart, 2003).

6.2. Modification de la cible :

La liaison de l'antibiotique à sa cible est inhibée par une reprogrammation ou camouflage de cette dernière. La molécule ne la reconnaît plus et devient inactive. Ce phénomène est dû à des bactéries qui ont la capacité de mutation d'un gène responsable de la biosynthèse de la protéine sur laquelle agit l'antibactérien (Abdennebi, 2006 ; Paquet-Bouchard, 2006).

La résistance par modification de PLP, par exemple, est due à la présence d'une PLP ayant une très faible affinité pour les β -lactamines. Cette nouvelle PLP est due à l'acquisition d'un gène chromosomique appelé *mecA* ou à l'acquisition de fragments d'ADN étranger au niveau des gènes des PLP, donnant naissance à des gènes mosaïques (Nauciel et Vildé, 2008).

6.3. Diminution de la perméabilité :

Les porines sont des protéines formant des pores dans la membrane externe des bactéries à Gram négatif et permettant le passage de certaines molécules hydrophiles (Nauciel et Vildé, 2008).

Des mutations peuvent entraîner la perte de certaines porines ou les altérer et de ce fait entraver la pénétration de l'ATB (Pages, 2004 ; Nauciel et Vildé, 2008).

Ces mutations peuvent entraîner la résistance à plusieurs familles d'antibiotiques simultanément : β -lactamines, aminosides, et quinolones (Pages, 2004 ; Denyer et Maillard, 2002 ; Nauciel et Vildé, 2008).

6.4. Excrétion de l'antibiotique par efflux :

Il existe chez les bactéries des systèmes permettant la non-accumulation à l'intérieur de la bactérie : c'est l'excrétion ou efflux actif (Alami, 2005). L'efflux actif est un mécanisme de transport membranaire nécessitant de l'énergie qui pompe l'antibiotique de l'intérieur vers

l'extérieur plus vite qu'il ne rentre (figure 6). Les ATB exerçant leur action sur des cibles cytoplasmique seront les plus touchés (Croize, 2005).

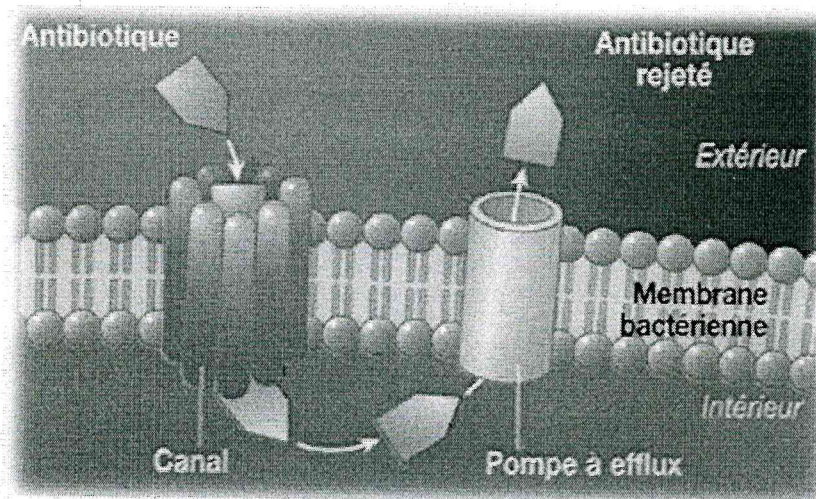


Figure 5 : Excrétion de l'antibiotique par efflux actif (Archambaud, 2009)

7. Mécanisme génétique de la résistance :

La résistance peut être acquise par deux voies totalement distinctes (Courvalin, 2008) :

- Mutations dans le génome. On parlera alors de transmission verticale à la descendance ;
- Acquisition d'information génétique étrangère, en provenance d'autres bactéries, par transfert horizontal.

8. Sélection de bactéries résistantes :

Toute utilisation d'antibiotiques conduit tôt ou tard à la sélection de bactéries résistantes. On ne connaît pas d'exemple qui échappe à cette règle (Chaslus-Dancla, 2003). L'utilisation d'antibiotiques dans les différents écosystèmes (plantes, animaux et homme) conduit à la sélection de souches bactériennes résistantes par l'élimination de la population sensible dans chacun de ces écosystèmes (Bories et Louisot, 1998 ; Sanders, 2005). Le développement et l'émergence de la résistance chez les bactéries pathogènes pour l'homme et l'animal sont le résultat d'usage de ces molécules avec une mauvaise compréhension de

l'impact écologique de leur usage sur la microflore bactérienne (Sanders, 2005). L'émergence est observée quel que soit l'antibiotique et quels que soient le mécanisme biochimique et le support génétique de la résistance (Bories et Louisot, 1998).

Les traitements antibiotiques sont un facteur capital de sélection de souches résistantes :

- Par sélection directe de la résistance mais, ces souches résistantes à l'antibiotique utilisé peuvent être également résistantes à d'autres antibiotiques par phénomène de sélection croisée (même gène de résistance à plusieurs antibiotiques) ;

- Par co-sélection (plusieurs gènes de résistance sur un même support génétique) (Bories et Louisot, 1998).

Cet effet de sélection croisée est dû à la présence, quasi constante chez tout animal traité, de bactéries porteuses de multirésistances plasmidiques. Les germes qui présentent une résistance à l'antibiotique utilisé seront sélectionnés et leur incidence s'accroîtra (sélection directe). Mais toutes les autres résistances, portées par le même plasmide ou par d'autres plasmides dans la même souche, seront du même coup indirectement sélectionnées (Richard *et al.*, 1982 ; Blancouet *et al.*, 2005).

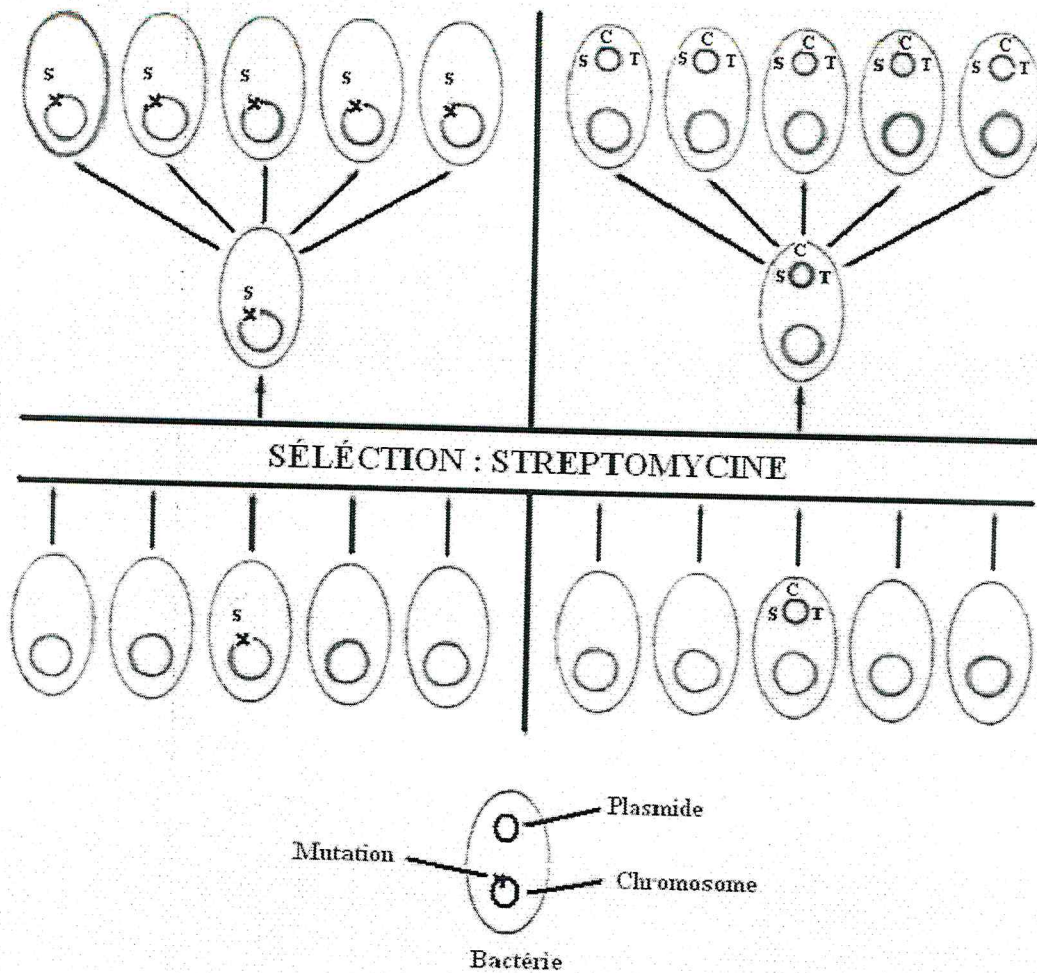


Figure 6 : Co-sélection thérapeutique (Richard *et al.*, 1982)(S : streptomycine, C : Chloramphénicol, T : Tétracycline)

9. Transferts entre réservoirs de résistances :

Il n'existe pas de barrière stricte entre l'Homme et les animaux d'élevage. Des échanges sont observés qui concernent d'une part les bactéries, et d'autre part les gènes, et notamment des gènes de résistance (Bories et Louisot, 1998 ; Velgeet *al.*, 2005). L'extension de ces résistances est possible car les plasmides sont échangeables en totalité ou en partie avec d'autres bactéries de la même espèce, ou d'espèces différentes (Richard *et al.*, 1982 ; Bories et Louisot, 1998). Par conséquent le transfert concerne également le(s) gène(s) de résistance porté(s) éventuellement par ce plasmide, qui vont conférer à des bactéries sensibles cette nouvelle propriété, ou accroître l'éventail des résistances de bactéries déjà résistantes à un ou plusieurs antibiotiques (Bories et Louisot, 1998 ; Velgeet *al.*, 2005).

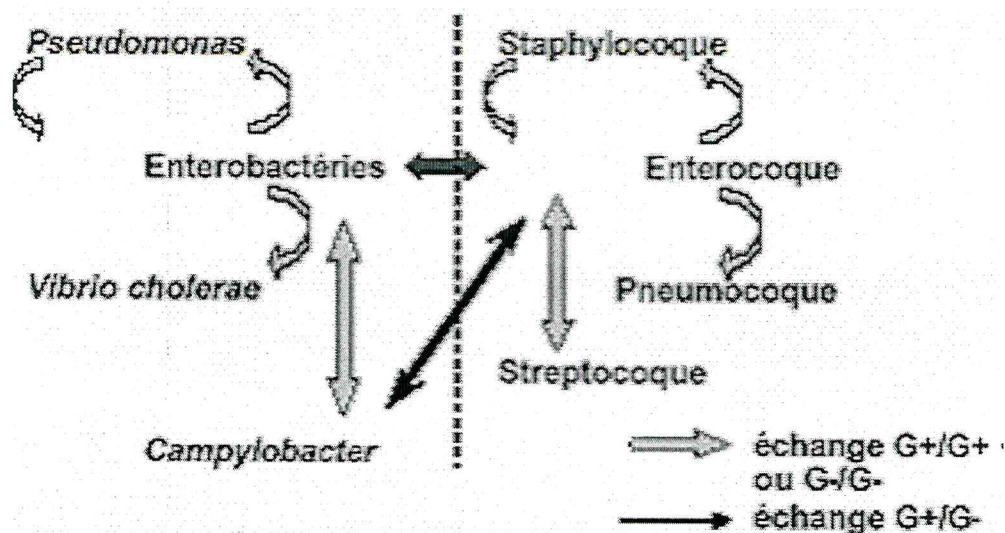


Figure 7 : Échanges connus de gènes de résistance entre différentes espèces bactériennes
(Alfandariet *al.*, 2002)

10. Emergence des bactéries multi-résistantes :

L'arrivée des antibiotiques en médecine humaine et en élevage a considérablement amélioré l'état sanitaire des populations humaines et des animaux (Chalus-Dancla, 2003 ; Blancou, 2005). Certaines molécules antibiotiques utilisées chez les animaux, en thérapeutique ou en supplémentation alimentaire (facteurs de croissance), sont également employées en thérapeutique antibactérienne chez l'Homme.

On sait que l'utilisation d'antibiotiques mène à la sélection de bactéries résistantes dans l'écosystème où ils sont utilisés. Le passage de bactéries ayant acquis une ou plusieurs résistances, ou le transfert de gènes de résistance, depuis le réservoir où s'exerce la pression de sélection par l'antibiotique, vers un autre réservoir, fait craindre la contamination d'autres animaux mais également de l'Homme par des bactéries multi-résistantes, avec la perspective de situations où toute antibiothérapie deviendrait inefficace (Bories et Louisot, 1998 ; Blancou, 2005 ; Velgeet *al.*, 2005).

Il est considéré actuellement qu'en ce qui concerne beaucoup d'agents pathogènes pour l'Homme, le développement de la résistance est dû à l'usage médical des antibiotiques.

Néanmoins, pour les agents bactériens incriminés dans l'induction d'infections d'origine alimentaires, l'usage vétérinaire des antibiotiques est le plus souvent mis en cause (Sanders, 2005).

La sélection des bactéries résistantes chez les animaux a pour conséquences :

- Une augmentation de la prédominance de bactéries résistantes chez les animaux, avec possibilité de transfert des germes pathogènes résistants aux humains (par contact direct avec les animaux, ou après consommation de denrées ou d'eau contaminée)
- Le transfert de gènes de résistance aux bactéries pathogènes pour l'Homme
- Une augmentation de l'incidence des infections humaines provoquées par des germes pathogènes résistants

Bien qu'il est actuellement admis que le risque est relativement bas, les résidus des agents antimicrobiens persistants à des niveaux supérieurs aux niveaux minimums acceptables (L.M.R) dans les denrées d'animaux traités peuvent contribuer à l'émergence de la résistance bactérienne chez l'Homme.

Plusieurs agents bactériens zoonotiques ont développé des résistances multiples, et sont devenus de plus en plus préoccupants à l'heure actuelle :

- **Les salmonelles :**

Les oiseaux domestiques et sauvages, volaille en particulier, constituent un réservoir majeur de ces micro-organismes (Pninet *al*, 2005). Ces bactéries peuvent se transmettre à l'homme par contact direct avec les animaux infectés ou par le biais de la consommation de leurs denrées (Trevejoet *al*, 2005 ; Velgeet *al*, 2005).

L'utilisation des antibiotiques chez les animaux mène à la sélection de sérotypes antibiorésistants de *Salmonella* non typhiques. L'antibiorésistance limite les choix thérapeutiques aux vétérinaires comme aux médecins à l'encontre de formes cliniques de salmonelles non typhiques exigeants un traitement antibactérien (Trevejoet *al*, 2005 ; Velgeet *al*, 2005).

Récemment, des souches de *Salmonella typhimurium* de lysotype 104 (= DT104) comportant une résistance chromosomique à l'ampicilline, au chloramphénicol, à la streptomycine, aux sulfamides et à la tétracycline (phénotype : ACSSuT) sont devenues de plus en plus fréquentes chez l'homme en de nombreux pays du monde (Angleterre, Pays de Galles, Allemagne, U.S.A,..) (Reboul-Salze, 1998 ; Velgeet *al*, 2005). Dans ces pays, l'émergence et la propagation des isolats présentant une résistance supplémentaire à la

ciprofloxacine, qui est actuellement le médicament de choix pour le traitement des salmonelloses humaines invasives, sont apparues après l'autorisation de commercialisation de l'enrofloxacine pour l'usage vétérinaire (Reboul-Salze, 1998).

- **Les Campylobacter :**

Même si elle est probablement sous-estimée, l'incidence des infections intestinales par des bactéries du genre *Campylobacter* est actuellement très élevée. L'infection par *Campylobacter* est une zoonose alimentaire dont la transmission principale se fait par l'ingestion d'aliments contaminés, insuffisamment cuits, principalement de volailles, mais aussi d'autres denrées (Gallayet *al.*, 2005 ; Garenaux *et al.*, 2005 ; Lehours, 2005 ; Moore *et al.*, 2005 ; Trevejo *et al.*, 2005).

Un traitement à base d'antibiotiques n'est pas systématique dans toutes les infections intestinales. Néanmoins chez les nourrissons, les sujets fragilisés ou immunodéprimés, les femmes enceintes, une antibiothérapie s'impose devant toute bactériémie à *Campylobacter*, d'autant plus que le taux de mortalité des infections systémiques à *Campylobacter fetus* n'est pas négligeable (Lehours, 2005 ; Moore *et al.*, 2005 ; Trevejo *et al.*, 2005).

Les *Campylobacter* ont développé des résistances acquises à diverses familles d'antibiotiques d'intérêt thérapeutique chez l'homme, dont les fluoroquinolones (Lehours, 2005 ; Moore *et al.*, 2005).

Une augmentation rapide du nombre de souches résistantes aux quinolones, a été constatée dans les pays européens, depuis le début des années 1990. En Europe, des enquêtes de type écologiques ont lié l'évolution de la résistance aux quinolones à l'augmentation de l'utilisation de ces antibiotiques en médecine vétérinaires. L'apparition rapide de souches résistantes a été mise en évidence chez les poulets recevant de quinolones en supplément nutritionnel (Gallayet *al.*, 2005 ; Moore *et al.*, 2005).

L'utilisation dans l'alimentation animale, de dérivés proches des fluoroquinolones utilisés en clinique humaine comme l'enrofloxacine, a probablement exercé une pression de sélection chez des réservoirs animaux (Lehours, 2005). Après l'autorisation des fluoroquinolones pour l'usage vétérinaire dans la filière avicole, cela a été rapidement suivi d'une élévation importante de la prévalence de *Campylobacter jejuni*, fluoroquinolone-résistant, isolé des volailles vivantes et de leurs denrées, ainsi que des humains infectés. Avant leur introduction pour l'usage médical chez la volaille, aucune souche résistante n'a été

identifiée chez les individus n'ayant jamais eu exposition aux quinolones au préalable. Les traitements des infections dues à *Campylobacter jejuni* fluoroquinolone-résistant chez l'Homme aboutissent souvent aux échecs thérapeutiques.

- **Les Entérocoques :**

Chez les animaux, la sélection d'entérocoques résistants à la vancomycine du fait de l'utilisation de l'avoparcine comme facteur de croissance, et la sélection d'entérocoques, surtout d'*Enterococcus faecium*, résistants aux streptogramines du fait de l'utilisation de la virginiamycine ont fait l'objet de nombreux travaux (Sanders, 2005). La possibilité de transfert de ces souches résistantes des animaux à l'homme, via l'alimentation a été analysée et discutée.

Bien qu'il n'est pas été mis en évidence de liens directs entre ces souches issues des animaux et les souches pathogènes responsables d'infections nosocomiales à l'hôpital, le transfert de gènes de résistances entre les différentes populations d'entérocoques ne peut pas être exclu (Bories et Louisot, 1998, Sanders, 2005).

La vancomycine est un antibiotique utilisé couramment à l'hôpital contre les staphylocoques multirésistants et apparaissant souvent comme l'ultime antibiotique efficace. Cette molécule est très proche de l'avoparcine (Chaslus-Dancla, 2003).

- **Les *Escherichia coli* :**

Escherichia coli fait partie de la flore endogène des mammifères et des oiseaux. Certaines souches pathogènes sont souvent associées, tant chez l'homme que chez les animaux, à des troubles digestifs (Caprioli et al., 2005). La première souche pathogène isolée était O157 : H7 en 1982 et depuis cette date *E. coli* continue à être impliquée dans les infections d'origine alimentaires. Des souches multirésistantes sont devenues de plus en plus fréquentes (Trevejo et al., 2005).

La sélection d'*Escherichia coli* multirésistantes a été la conséquence de l'utilisation accrue d'antibiotiques à large spectre chez l'Homme et chez les animaux. Le développement de l'antibiorésistance chez *E. coli* crée des problèmes dus à leur propension élevée de disséminer leurs gènes d'antibiorésistance : il a été possible de "tracer" des plasmides de résistance transmis de *E. coli* animaux à des entérobactéries humaines (Bories et Louisot, 1998).

Tableau 4 : Antibiorésistance pour chaque famille d'antibiotiques (Courvalin et Philippon, 1989 ;Duval, 1989a).

Antibiotique	Observations
Aminosides	<ul style="list-style-type: none"> - Résistance intrinsèque : anaérobies - Résistance plasmidique : dans certains cas, croisée avec d'autres aminosides, mais aussi avec d'autres antibiotiques (ampicilline, amoxicilline, tétracyclines, sulfamides, macrolides)
Bêta-lactamines	<ul style="list-style-type: none"> - Résistance intrinsèque : micro-organismes dépourvus de paroi : Mycoplasmes, Chlamydie, Rickettsies. - Résistance acquise : habituellement due à une inactivation enzymatique (synthèse de bêta-lactamases), Plasmidique ou chromosomique
Colistine	<ul style="list-style-type: none"> - Résistance intrinsèque : bactéries Gram+ - Résistance acquise : chromosomique uniquement. Leur faible fréquence serait due à leur faible viabilité comparée à celle des souches sensibles.
Quinolones	<ul style="list-style-type: none"> - Résistance intrinsèque : peu de bactéries sont naturellement résistantes. Cependant, les bactéries Gram+ et les mycoplasmes ne sont que légèrement sensibles aux quinolones de 1ère et de 2ème génération - Résistance acquise : exclusivement par mutation chromosomique - Les germes résistants aux quinolones de 3ème génération sont généralement résistants aux quinolones de 1ère et de 2ème génération. Au contraire, les germes résistants aux quinolones de 1ère et de 2ème génération peuvent rester sensibles aux quinolones de 3ème génération. - La communauté structurale entre les quinolones facilite la résistance croisée entre les composés des différentes générations - La résistance croisée avec d'autres

	antibiotiques (pénicillines, tétracyclines) pourrait être due aux mutations qui seront à l'origine d'une réduction de la pénétration des bactéries aux quinolones, et du phénomène d'expulsion hors de la cellule bactérienne.
Tétracyclines	<ul style="list-style-type: none"> - Résistance intrinsèque : peu de bactéries sont naturellement résistantes (large spectre). <i>Pseudomonas</i> est résistant car ses membranes sont imperméables. - Résistance acquise : principalement plasmidique : très fréquente en élevages avicoles suite à un usage abusive des tétracyclines - Résistance croisée avec les pénicillines (réduction de la perméabilité). - La résistance à la doxycycline est généralement moins fréquente qu'aux autres tétracyclines (usage plus récent, meilleure liposolubilité, moins de résistances croisées avec les tétracyclines naturelles).
Triméthoprim-Sulfamides	<ul style="list-style-type: none"> - Résistance intrinsèque : mycoplasmes, <i>Pseudomonas</i>, <i>Clostridium</i>, <i>Streptococcus</i> - Résistance acquise : identique à celle des sulfamides et de la triméthoprim

11. Conséquence de la résistance aux antibiotiques :

On considère que pour de nombreux agents pathogènes pour l'homme et l'animal, le développement de la résistance est dû à l'usage médical des antibiotiques (Sanders, 2005).

C'est le résultat de la pression de sélection des antibiotiques. En effet, l'administration d'un antibiotique chez un individu entraîne la disparition des bactéries sensibles et favorise de ce fait la prolifération des bactéries ayant acquis des gènes de résistance (Nauciel et Vildé, 2008).

Cette résistance a des conséquences médiates et immédiates :

➤ L'échec thérapeutique est la conséquence pratique majeure de l'antibiorésistance chez l'animal dû à la résistance des bactéries pathogènes (Sanders, 2005 ; Abdennebi, 2006) ;

- Diffusion de la résistance. Chez les bactéries, les gènes de résistance sont transmis à la descendance par transmission verticale ou horizontale (Nauciel et Vildé, 2008) ;
- L'apparition de souches multi-résistantes aux antibiotiques chez des bactéries pathogènes pour l'animal peut devenir un problème de santé publique, car elles peuvent ensuite être transmises à la population humaine (Sanders, 2005 ; Nauciel et Vildé, 2008) ;
- Apparition de souches de bactéries transmises par les aliments et résistantes aux antimicrobiens et qui peuvent causer des infections au sein de groupes de populations sensibles (Abdennebi, 2006).

Chapitre IV

*Résidus d'antibiotiques
et délai d'attente*

On entend par *résidus de médicaments vétérinaires*, toutes les substances pharmacologiquement actives, qu'il s'agisse de principes actifs, d'excipients ou de produits de dégradation, ainsi que leurs métabolites restant dans les denrées alimentaires obtenues à partir d'animaux auxquels le médicament vétérinaire en question a été administré (Laurentie et Sanders, 2002).

Les médicaments antibiotiques vétérinaires peuvent en effet, si leur utilisation est suivie d'un délai d'attente insuffisant, laisser dans les aliments d'origine animale des résidus qui conservent une activité antibiotique pouvant occasionner des accidents d'hypersensibilité ou des intoxications, tout en favorisant la sélection de bactéries résistantes à des traitements ultérieurs. La sélection de bactéries résistantes chez les animaux, peut favoriser la dissémination de gènes de résistance à des bactéries autochtones des flores de l'homme (Corpet et Brugere, 1995 ; Laurentie et Sanders, 2002 ; Chaslus-Dancla, 2003 ; Bada-Alamedjiet *al.*, 2004).

1. Risques posés par les résidus :

La persistance des résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires destinées à la consommation humaine est dangereuse, d'abord du point de vue sanitaire, mais aussi du point de vue économique.

Pour le consommateur, deux types de risques peuvent exister :

- **Risques directs**, représentés par les effets toxiques sur certains organes (aplasie médullaire due au chloramphénicol), les allergies alimentaires (effet des pénicillines), et les effets tératogènes, mutagènes et cancérigènes (furannes) (Chaslus-Dancla, 2003).

- **Risques indirects**, liés à la sélection et le transfert de bactéries pathogènes résistantes, pouvant se transmettre à l'homme (salmonelles) et être difficilement contrôlables. Quatre situations potentielles, sont théoriquement possibles dans ce cadre :

- (1) La sélection directe des bactéries résistantes chez l'homme par les résidus antibiotiques présents dans les denrées alimentaires ;

- (2) Bouleversement de la flore intestinale par les résidus ;

- (3) La sélection dans le tube digestif de l'animal de bactéries pathogènes résistantes aux antibiotiques, pouvant contaminer les denrées alimentaire, et les conséquences de leur ingestion par le consommateur (salmonelles résistantes aux quinolone) ;

- (4) La sélection chez l'animal de bactéries résistantes non pathogènes, pouvant contaminer les denrées alimentaires, se transmettent aux consommateurs et conduire finalement à la transmission de leur plasmides de résistance aux bactéries de la flore intestinales humaine (Chaslus-Dancla, 2003 ; Mogenet et Fedida, 1998).

Il convient de signaler que si le risque microbiologique est théoriquement possible, il a peu de chances de se produire (1), en raison du niveau réel des résidus trouvés dans les aliments. Aussi, même si la flore est légèrement modifiée par des résidus, cet effet est probablement sans incidence directe pour la santé (2) (Corpet et Brugere, 1995).

Cependant, la contamination de l'homme par des bactéries pathogènes résistantes d'origine animale a été démontrée par les nombreuses manifestations de la salmonellose (3), dont l'origine est la consommation de la viande hachée insuffisamment cuite. C'est la raison pour laquelle les résistances aux quinolones de 3ème génération sont étroitement surveillées en médecine humaine (Sanders, 2005 ; Velgeet *al.*, 2005).

Quant au risque (4), il est théoriquement possible (Entérocoques résistants aux antibiotiques à spectre Gram+), bien qu'il soit extrêmement difficile de prouver que les plasmides de résistance identifiés chez l'homme viennent de bactéries d'origine animale (Chaslus-Dancla, 2003 ; Sanders, 2005).

Concernant la répercussion économique d'une éventuelle existence de résidus, il existe un risque élevé pour l'altération des ventes de denrées animales. A la lumière des diverses crises (ESB, listériose, dioxines,..), des mesures systématique de contrôle sont de plus en plus appliquées dans le domaine de l'hygiène alimentaire (Drouin, 2000).

2. 'L.M.R' et délai d'attente :

Pour faire face aux problèmes posés par les résidus de médicaments vétérinaires, la législation actuelle a conduit, en élevage de rente, depuis le 1er janvier 1997, à la définition des Limites Maximales de Résidus -LMR- pour chaque produit vétérinaire (Chaslus-Dancla, 2003).

La limite maximale de résidus (LMR) est la concentration maximale en résidus, résultant de l'utilisation d'un médicament vétérinaire (exprimée en mg/Kg ou en ug/Kg de poids vif), que la Communauté Européenne considère sans risque sanitaire pour le consommateur et qui ne doit pas être dépassée dans ou sur les denrées alimentaires (Laurentie et Sanders, 2002 ; Dehaumont et Moulin, 2005).

Le délai d'attente est le temps entre la dernière administration de la spécialité à des animaux sous les conditions normales d'emploi et la production de denrées alimentaires issues de ces animaux, afin de garantir que ces denrées ne contiennent pas de résidus en quantité supérieures aux (LMR) Limites Maximales de Résidus (Dehaumont et Moulin, 2005).

La fixation des LMR de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale et le temps d'attente sont des conditions préalables, mais non suffisantes, pour l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché -A.M.M-. Les procédures de fixation des LMR sont établies par le règlement (CEE) n° 2377/90 (règlement LMR).

Afin d'obtenir la fixation d'une LMR, pour une substance pharmaco-logiquement active, les entreprises pharmaceutiques, déposent un dossier auprès des autorités compétentes (EMEA) qui formulent un avis à destination de la Commission, en vue de modifier le règlement 2377/90, pour inclure la substance dans un de ces annexes :

Annexe I : Sont inscrites en annexe I, les substances pharmaco-logiquement actives pour lesquelles des limites maximales de résidus ont été fixées de manière définitive

Annexe II : S'il n'apparaît pas nécessaire, pour la protection de la santé publique, de fixer une limite maximale de résidus pour une substance pharmaco-logiquement active, alors celle-ci est incluse dans la liste faisant l'objet de l'annexe II.

Annexe III : Les substances pharmaco-logiquement actives pour lesquelles des limites maximales provisoires de résidus ont été fixées, font l'objet de l'annexe III.

Une limite provisoire de résidus peut être fixée pour une substance pharmaco-logiquement active, à condition qu'il n'y ait pas de raison de penser que les résidus de la substance en question, au niveau proposé, présente un risque pour la santé du consommateur. Une LMR provisoire s'applique pour une durée ne dépassant pas cinq ans. Elle ne peut être prolongée qu'une seule fois, exceptionnellement, pour une période ne dépassant pas deux ans, si cela se révèle utile pour l'achèvement d'études scientifiques en cours.

Annexe IV : S'il apparaît qu'une limite maximale de résidus ne peut être fixée pour une substance pharmaco-logiquement active, utilisée dans les médicaments vétérinaires parce que les résidus de la substance en question, quelle que soit leur concentration dans les denrées alimentaires d'origine animale, constituent un risque pour la santé du consommateur, cette substance est incluse dans la liste faisant l'objet de l'annexe IV.

Depuis le 1er janvier 2000, ne peuvent être présents sur le marché, que les médicaments contenant des substances pharmaco-logiquement actives qui ont été incluses dans les annexes I, II, III dudit règlement (Laurentie et Sanders, 2002 ; Dehaumont et Moulin, 2005).

Conclusion

L'emploi intensif et anarchique des antibiotiques, tant en médecine humaine que vétérinaire, est directement relié à l'augmentation des résistances et à la perte d'intérêt d'un grand nombre de molécules. Nous sommes au temps où une utilisation plus raisonnable de ces molécules, plus réfléchie et plus restreinte, est absolument nécessaire.

Pour cela, la connaissance des antibiotiques, de leur mode d'action, de leur spectre d'activité, des modes de résistance et des modes d'émergence de la résistance est un préalable à la bonne utilisation de ces molécules.

Références bibliographiques

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Abdennebi EH., 2006:

- Antibactériens en médecine vétérinaire. Actes Editions Maroc, 303 pages

2. Abraham EP., Chain E., 1940:

- An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. Letters to the Editors, Lancet, Dec. 5th.

3. Alami M., Barret R., Brion JD., Enguehard-Gueiffia C., Foliot P., Gaudy C., Gerondeau N., Gueffier A., 2005:

- Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique. Collection pharma Elsevier. Page 269

4. Anonyme 2. 2000 :

- La conduite hygiénique en élevage. Page 17-32.

- Edition : Sciences et technologies avicoles (Hors série).

5. Anonyme 7. 2005 :

- Environnement et les maladies des volailles.

- Edition : Copyright Avicol'club

6. Anonyme 8. 2000 :

- Microbiologie générale.

- Source : <http://www.poultrymed.com/files/ibdatlas2.html>.

7. Archambaud M., 2009 :

- Les antibiotiques. Laboratoire bactériologie et hygiène CHU Rangueil Toulouse.

8. Bada-Alamedji R., Cardinal E., Biagui C et Akakpo A.J. 2004 :

- Recherche de résidus de substances à activité antibactérienne dans la chair de poulet consommée dans la région de Dakar (Sénégal).

- Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, 2004, 175, n°2, 67-70.

9. Berche P. 2002a :

- Le conflit hôte-bactéries.

- Bactériologie générale, édition : Faculté de médecine Necker – Enfants-Malades 2002-2003.

10. Berche P. 2002b :

- Survie des bactéries extracellulaires : toxines bactériennes et variation antigénique.

- Bactériologie générale, édition : Faculté de médecine Necker – Enfants-Malades 2002-2003.

11. Blancou J., Chomel B.B., Belotto A et Meslin F.X. 2005 :

- Emerging or re-emerging bacterial zoonoses : factors of emergence, surveillance and control.

12. Bories G., Louisot P. 1998 :

- Rapport concernant l'utilisation d'antibiotiques comme facteurs de croissance en alimentation animale. Février 1998

- Veterinary Research, 2005, 36 (3), 507-522.

13. Brudere C. 1992 :

- La thérapeutique aviaire.

- Manuel de pathologie aviaire, édition : Jeanne Brugere-Picoux et Amer Silim, 365-367.

14. Brugere-Picoux J. 1992 :

- Environnement et pathologie chez les volailles.

- Manuel de pathologie aviaire, édition : Jeanne Brugere-Picoux et Amer Silim, 77-84.

15. Caprioli A., Morabito S., Brugère H et Oswald E. 2005 :

- Entérohaemorrhagic *Escherichia coli* : emerging issues on virulence and modes of transmission.

- Veterinary Research, 2005, 36 (3), 289-311.

16. Chaslus-Dancla E. 2003 :

- Les antibiotiques en élevage : état des lieux et problèmes posés.

- Source : INRA. <http://www.tours.inra.fr/urbase/internet/equipes/abr.htm>

17. Corpet D.E., Brugere H.B. 1995 :

- Résidus des antibiotiques dans les aliments d'origine animale : conséquences microbiologiques, évaluation de la dose sans effet chez l'homme.

- Revue de la Médecine Vétérinaire, 146, 73-82.

18. Courvalin P., Philippon A. 1989 :

- Mécanismes biochimiques de la résistance bactérienne aux agents antibactériens. Page : 332-355

- Bactériologie médicale, édition : Leminor Léon et Véron Michel.

19. Courvalin P., 2008:

- La résistance des bactéries aux antibiotiques: Combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. Bull. Acad Vét. France. Tome 161 - N°1.

20. Croize J., 2005:

- La résistance par Efflux, 1-33.

21. Dehaumont P., Moulin G. 2005 :

- Evolution du marché des médicaments vétérinaires et de leur encadrement réglementaire : conséquences sur leur disponibilité.

Références Bibliographiques

- Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, 2005, 158, n°2, 125-136.

22.Denyer SP., Maillard JY., 2002:

-Cellular impermeability and uptake of biocide and antibiotics in Gram-negative bacteria. J. Appl. Microbiol. Symposium (Suppl.) 92, 35S-45S.

23.Diffou H., 1997:

-Contribution à l'étude pharmacocinétique de la tilcosine chez le poulet avec un essai clinique sur un cas de l'arthrite staphylococcique. These Doct. Vet. I.A.V. Hassan II, Rabat Maroc. Diseases, 36, 398-402.

24.Doucet N., 2006:

-Mutagenèse semi-aléatoire et analyse dynamique de la β -lactamase TEM-1 d'Escherichia coli. Thèse Doctorat en biochimie, Université de Montréal, Canada.

25.Drouin P. 2000 :

- Les principes de l'hygiène en productions avicoles. Page : 10-14.
- Edition : Sciences et technologies avicoles. Hors série – Septembre 2000.

26.Duval J. 1989a :

- Classification et mécanisme d'action des agents antibactériens. Page : 273-296.
- Bactériologie médicale, édition : Leminor Léon et Véron Michel.

27. Duval J., Soussy C.J. 1990 :

- Antibiothérapie. Masson, 4ème édition.

28.Euzeby JP., 2005:

-Dictionnaire de bactériologie vétérinaire. <http://www.bacterio.cict.fr/bac-deco/index.html>.

29.Fontaine M., Cadoré J.L. 1995 :

- Vade-mecum du vétérinaire. Vigot, 16ème édition.

30.Gallay A., Prouzet-Mauléon V., De Valk H., Vaillant V., Labadi L., Desenclos J.C et Mégraud F. 2005

- Les infections à *Campylobacter* chez l'homme en France : bilan des trois années de surveillance 2001-2003.

- Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, 2005, 158, n°4.

31.Garnacho-Montero J., Ortiz-Leyba C., Jimenez-Jimenez FJ., Barrero-Almodovar AE, Garcia-Garmendia JL., Bernabeu-Wintell M., Gallego-Lara SL., Madrazo-Osuna J., 2003:

-Treatment of multdrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin : a comparison with imipenem-susceptible VAP. Clin. Infect

Dis. 36 (9), 1111-1118.

32.Gogny M., Puyt J-D., Pellerin J-L. et al 1999 :

- Classification des principes actifs. L'arsenal thérapeutique vétérinaire : Antibactériens et antiseptiques.

- Edition : Point vétérinaire.

33.Helali A., 2002 :

-Pharmacologie fondamentale et clinique à l'usage des étudiants en Médecine, Edition ENAG, Alger, pages 135-171.

34.Higgins PG., Fluit AC., Schmitz FJ., 2003:

-Fluoroquinolones: structure and target sites. Curr. Drug Targets 4 (2), 181-190.

35.Larbier M., Leclercq B. 1992 :

- Nutrition et alimentation des volailles.

- Edition : INRA, Paris, 1992.

36.Laurentie M., Sanders P. 2002 :

- Résidus de médicaments vétérinaires et temps d'attente dans le lait.

- Groupements Techniques Vétérinaires. Avril-Mai / Juin 2002. N° 15. 51-55.

37.Lavigne JP., 2007 :

-Effets des antibiotiques et Mécanismes de résistances, Facultés de Médecine Montpellier, p: 1-3.

38.Lehours Ph. 2005 :

- Les *Campylobacter* : diagnostic biologique et surveillance de la résistance aux antibiotiques en France.

- Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, 2005, **158**, n°4.

39 .Martel J.L. 1996 :

- Critères de choix d'un antibiotique.

- Epidémiologie et surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes chez l'animal.

- *EPIDEM. SANTE. ANIM.* 1996, **29**, 107-120.

40 Martel J.L., Tardy F., Sanders P et Boisseau J. 2001 :

- New trends in regulatory rules and surveillance of antimicrobial resistance in bacteria of animal origin.

- Veterinary Research, 2001, **32**, 381-392.

41.Moellering RCJr., 1995:

-Pharmacokinetics of vancomycin. J. Antimicrob. Chemother. 14 (Suppl.D): 43-52.

42.Mogenet L., Fedida D. 1998 :

- Rational antibiotherapy in poultry farming.
- Edition : CEVA.

43.Mogenet L., Fedida D., 2004:

- Rational antibiotherapy in poultry against atypical Mycobacteria. J Infect Dis,123 (2), 216-219.

44.Moore J.E., Corcoran D., Dooley J.S.G., Fanning S et al. 2005 :

- *Campylobacter*.
- Veterinary Research, 2005, **36**, (3), 351-382.

45.Moulin M., Coquerel A., 2002 :

- Pharmacologie Connaissance et Pratiques. 2^{ème} édition. Edition Masson. Paris, pages 845.

46.Nauciel C., Vildé JL., 2008 :

- Bactériologie médicale. 2^{ème} éditions. Editions Masson. Page 257.

47.Neal M., 2007 :

- Pharmacologie médicale. 3^{ème} éditions. De Boeck. Paris, pages 80-85.

48.Page C., Curtis M., Sutter M., Hoffman B., 1999:

- Traduction de la 1^{ère} édition anglaise par Cheymol G. Pharmacologie intégrée De Boeck. Paris. p : 419-460.

49.Pages J., 2004 :

- Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques. Medecine/Sciences, 346-51.

50.Panin A.N., Lenyov S.V., Malakhov Y.A et Svetoch E.A. 2005 :

- Salmophage : une nouvelle préparation pour le traitement et la prévention vaccinale de la salmonellose chez les volailles.
- Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, 2005, 158, n°4.

51.Poyart C. 2002 :

- Origine et évolution de la résistance aux antibiotiques.
- Bactériologie générale, édition : Faculté de médecine Necker – Enfants-Malades 2002-2003.

52.Reboul-Salze F. 1998 :

- Incidence croissante de la résistance au triméthoprime et à la ciprofloxacine de *Salmonella typhimurium*.
- Edition : <http://www.invs.sante.fr/beh/1997/index.html>.

53.Rice D.N., Erickson E.D. 1997 :

- Antibiotic use in Animals.
- Source : <mailto:pubs@unl.edu?subject=Comments from G795>.

Références Bibliographiques

54. Richard Y., Guillot J.F., Lafont J.P., Chaslus-Dancla E et Oudra J. 1982 :

- Antibiothérapie : Antibiorésistance et écologie microbienne.

- Revue de la Médecine Vétérinaire, **133**, n° 3, 153-167.

55. Sanders P. 2005 :

- L'antibiorésistance en médecine vétérinaire : enjeux de santé publique et de santé animale.

- Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, 2005, **158**, n°2, 139-145.

56. Sköld O., 2001:

- Résistance to trimethoprim and sulphonamides. *Vet Res*, **32** (3-4), 261-273.

57. Tankovic J., Duval J., 2007:

- Mécanismes d'action des antibiotiques in Médecine thérapeutique, Vol 3, hors série, p : 37-69.

58. Tenson T., Lovmar M., Ehrenberg M., 2003:

- The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. *J Mol Biol*, **330** (5), 1005-1014.

59. Tortura GJ., Funke BR., Case CL., 2003:

- Introduction à la Microbiologie. Adaptation française par Louis Martin, 7^{ème} édition. Canada : Bibliothèque nationale du Canada, p : 945.

60. Villate D., 1997 :

- Maladies des volailles, Manuelle pratique, Edition France agricole, Paris, France.

61. Villate D., 2001:

- Maladies des volailles. Manuel pratique. 2^{ème} édition. Editions France Agricole. 399 pages.

62. Villate D. 2001 :

- Généralités sur les bactéries et virus.

- Les maladies des volailles, édition. France agricole, 142-146.

63. Villemin P., Brugere H et Brugere-Picoux J. 1984

- Le traitement des infections respiratoires des volailles.

- Recueil de la Médecine Vétérinaire, **160** (11), 1117-1128.

64. Yalla D., Merad AS., Mohamdi D., Ouarkorich MN., 2001 :

- Résistance bactérienne aux antibiotiques. Médecine du Maghreb. **91**, 1-11.

65. Yeni P., 2003 :

- Pathologie Infectieuse. Médecine Science, 3^{ème} édition, Flammarion. Paris, p : 237-246.