



040THV-1

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE SAAD DAHLEB – BLIDA

FACULTE AGRO-VETERINAIRE

DEPARTEMENT DES SCIENCES VETERINAIRES

PROJET DE FIN D'ETUDES

EN VUE DE L'OBTENTION

DU DIPLÔME DE DOCTEUR VETERINAIRE

THEME

Antibiotiques : Utilisation et résistance
en élevage aviaire

Soutenu le : 13/11/2006

Présenté par :

TAREB RAOUF
HAMADACHE HASSEN

Encadré par:

Mr PACHA. B
(maître de conférence)

Jury :

Président : Mr KELANAMEUR. R (maître assistant chargé de cours)
Examineur : Mr YAHIML. A.K (maître assistant chargé de cours)
Examineur : Mr KHELADI. A.H (maître assistant)

Année universitaire : 2005/2006

Remerciment

Nos sincères remerciements s'adressent à notre promoteur Monsieur Pacha Bachir, maître de conférence et enseignant à l'université de Saad Dahlad de Blida, à qui nous exprimons notre gratitude, pour nous avoir accordé sa confiance et nous avoir suivis et dirigés durant toute la période de réalisation de notre présent mémoire de fin d'études.

Nous remercions vivement Monsieur Kélanamer pour l'honneur qu'il nous a fait en présidant le jury, ainsi que Monsieur Yahimi et Monsieur Kheladi, d'avoir accepté d'en faire partie. Comme nous tenons à remercier l'ensemble des enseignants du département des sciences vétérinaires de la faculté des sciences agro-vétérinaires

Enfin nous remercions toutes celles et ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Je dédie ce travail si modeste

Aux êtres qui me sont les plus chère, mes parents, en qui j'ai trouvé un soutien immense et constant dans mes études et ma vie, qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde affection.

A mes chères frères Samir, billal et surtout à mes'adorable petits anges mouhamed lamine (mamou) et amira nesrin (nani).

A mes chères grands mères maternelle et paternelle, mon grand-père paternelle et à la mémoire de mon grand-père maternelle (vava Ahmed).

A mes tantes et mes oncles, mes cousines et cousins chacun son nom (Tareb et Hammoudi).

A mes deux symboles, tentant said et El hadj hammoudi si mouhamed qui m'ont guide et oriente dans mes études

A mes chères voisins :Tata Badra, tentant Dahmane et leur filles surtout samou.

A mes adorables amis de toujours : Redhouane, Fahim, Juba, Mouhouche, Farid, Nassim, Amine Zidane (ami d'enfance), Mustapha elmoustache, chriki Lyes, Hamou le bisounours, Mourad spimpou, Salim sergent, Salah le guitariste, Ramdane, Moussa, kadirou, sid ahmed, Amina (veto 5), Imane (veto 5), Soufiane, Omar, Mouh, Massi, Amel H.....qui m'ont été d'une aide très précieuse.

Sans oublier les étudiant de ma promotion 2005/2006 et aussi des autres promotions (surtout la clique des 2^{ème} et 3^{ème} années)

Pour conclure, je dédie ce travail à mon cher ami et frère Hassen (Beach) et à toute sa famille.

Et A tous ceux qui m'aiment.

Raouf

Je dédie ce travail si modeste
A mes chers parents, qui m'ont soutenus pendant tout mon cursus,
A mes chères grands-mères,
A mes frères Samir et Abd elkarim,
A mon frère Tewfik, sa femme Hassina et leur petite Manel,
A ma sœur Fadila, son mari Aissa et leurs enfants Imane, Imade et Adel,
A ma sœur Farida, son mari Bakir et leurs enfants Amine et Khaled,
A mon oncle Mabrouk, sa femme Nadia et leurs enfants LAMOYAWA,
A toute ma grande famille,
A mes copains de chambre Hamou, Saleh, Mourad, Salim et a mon ami Nadji,
A mes chers collègues Moussa, Ramdane, Kadirou, Sid ahmed, Mustapha,
Imane, Amina, lila..... qui m'ont été d'une aide très précieuse,
A tous les docteurs vétérinaires promotion 2005/2006 de Blida et de Tiaret,
A mon cher frère et ami Raouf et à toute sa famille,
Et à tous ceux et toutes celles qui m'ont aimé et apprécié,
Hassen

RESUME :

Les antibiotiques sont les médicament dont la découverte a le plus bouleversé la médecine humaine et vétérinaire. Leur utilisation chez les animaux dès les années 50, a constitué un des facteurs de développement de l'élevage industriel moderne. L'utilisation des antibiotiques a deux buts, thérapeutique, (préventif, curatif) et zootechnique (facteurs de croissance), mais malheureusement l'usage non réfléchi et massif de ces molécules a abouti au développement d'une résistance bactérienne qui constituée un risque sur la santé animale et humaine (échecs thérapeutiques), et provoque des pertes économiques, cela a conduit à la mise au point de nouvelles alternatives possible à leur utilisation.

Une utilisation raisonnée et réfléchie des antibiotiques en aviculture, une parfaite conduite d'élevage et une surveillance des antibiorésistances constituent par conséquent un impératif à la fois économique et sanitaire.

Mots clés : Antibiotiques, aviculture, facteurs de croissance, résistance bactérienne, Alternatives aux antibiotiques facteurs de croissance.

ملخص:

المضادات الحيوية هي الأدوية التي كان إكتشافها أكبر انقلاب في الطب البشري والبيطري. استعمالها عند الحيوانات منذ سنوات الخمسينيات, شكل أحد عوامل تطور التربية الصناعية الحديثة. استعمال المضادات الحيوية له هدفين, علاجي (شفائي أو وقائي) و كعامل نمو, ولكن مع الأسف الاستعمال غير العقلاني والمكثف لهذه الجزيئات أدى الى تطوير مقاومة بكتيرية, هذه الأخيرة تشكل خطر على الصحة الحيوانية و البشرية (فشل علاجي), و تحدث خسارة اقتصادية, الشيء الذي أدى إلى البحث عن حلول استبدالية لهذه المضادات
الاستعمال العقلاني للمضادات الحيوية, التسيير الحسن لتربية الدواجن و مراقبة المقاومة البكتيرية أمرا حتميا من الجانب الاقتصادي و الصحي.

مفتاح الكلمات: المضادات الحيوية, تربية الدواجن, عوامل النمو, المقاومة البكتيرية, حلول استبدالية.

Sommaire

I. TABLE DES MATIERES

1 INTRODUCTION.....	1
----------------------------	----------

Chapitre I : Les antibiotiques et leur utilisation en élevage aviaire

A. LES ANTIBIOTIQUES.....	3
A.1. Historique.....	3
A.2. Définition.....	3
A. 3. Classification des antibiotiques.....	3
A.4. Mécanismes d'action des antibiotiques.....	6
A.4.1. Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne.....	6
A.4.1.1. Blocage de l'étape de transpeptidation.....	8
A.4.1.2. Blocage de l'étape de transglycosylation.....	9
A.4.1.3. Blocage de la synthèse des précurseurs de peptidoglycane.....	10
A.4.1.4. Inhibiteur de transfert des précurseurs de paroi bactérienne.....	10
A.4.2. Antibiotiques agissant sur les membranes.....	10
A.4. 3. Antibiotiques inhibiteurs de l'acide nucléique.....	11
A.4. 3.1. Inhibiteur de l'ARN polymérase.....	11
A.4. 3.2. Inhibiteur de l'ADN-gyrase et de la topoisomérase IV.....	11
A.4. 3.2. Inhibiteur de métabolisme de l'acide folique.....	12
A.4.4. Antibiotiques inhibant la synthèse protéique.....	13
B. Utilisation des antibiotiques en aviaire (poulet de chair).....	16
B.1. Justification de l'usage des antibiotiques en élevage.....	16
B.1.1. Usage thérapeutique des antibiotiques.....	16
B.1.1.1. Les antibiotiques utilisés en thérapeutique aviaire.....	16
B.1.2. usage zootechnique des antibiotiques (facteurs de croissance).....	17
B.1.2.1. Législation relative aux coccidiostatiques.....	18
B.1.2.2. Législation relative aux antibiotiques.....	18
B.2. Utilisation pratique des antibiotiques en élevage aviaire filière chair.....	18
B.2.1. Rappel sur l'élevage du poulet de chair.....	18
B.2.2. Mode d'administration des antibiotiques.....	19
B.3. Objectifs de la thérapeutique anti-infectieuse et choix des molécules antibiotiques.....	19
B.3.1. Les maladies bactériennes aviaires.....	19
B.3.2. Impact sanitaire de certaines pathologies aviaires.....	29

Chapitre II : Les risques liés à l'utilisation des antibiotiques

A.	Risque lié aux résidus d'antibiotiques.....	31
B.	La résistance.....	32
B.1	Historique.....	32
B.2.	Définition.....	32
B. 3.	Origine des résistances.....	33
	B. 3.1. La résistance naturelle (intrinsèque).....	33
	B. 3.2. La résistance acquise.....	34
	B. 3.2.1. Support génétique des résistances.....	34
	B. 3.2.1.1. La résistance par mutation chromosomique.....	34
	B. 3.2.1.2. La résistance véhiculée par les plasmides, transposons et intégrons.....	34
	B. 3.2.2. Mécanismes de transfert de gènes.....	36
	B. 3.3. Mécanismes des résistances acquises.....	38
B.4.	Epidémiologie et résistance.....	44
	B.4.1. Formes de résistance.....	44
	B.4.2. Transfert de résistance.....	44
B.5.	Impact de la résistance des bactéries d'origine animale sur la santé publique....	46

Chapitre III : La lutte contre la résistance bactérienne

III.1.	Surveillance des résistances aux ATB.....	48
III.2.	Guide des bonnes pratiques de l'antibiothérapie en élevage aviaire.....	50
	III.2.1. le choix d'un bon antibiotique.....	50
	III.2.2. Utilisation de l'antibiotique choisi.....	54
	III.2.3. Enregistrer les utilisations d'antibiotiques.....	57
	III.2.4. Formation des utilisateurs d'antibiotiques.....	57
III.3.	Les alternatives.....	58
	III.3.1. Probiotiques.....	58
	III.3.2. Prébiotique.....	59
	III.3.3. Les acides organiques.....	59
	III.3.4. Enzymes.....	60
	III.3.5. Huiles essentielles.....	61

<u>CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS</u>	63
---	-----------

<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	69
-----------------------------------	-----------

III. LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les différentes classes d'antibiotiques.....	4
Tableau 2 : Liste des antibiotiques utilisés en thérapeutique aviaire homologués en Algérie.....	16
Tableau 3 : Les autres infections bactériennes aviaires.....	28
Tableau 4 : Historique de l'identification des premières résistances observée pour certains antibiotiques.....	32
Tableau 5 : Quelques exemples de résistance naturelle.....	33
Tableau 7 : Les mécanismes et le support génétique de la résistance bactérienne acquise aux antibiotiques.....	43
Tableau 8 : Traitement et approche diagnostique.....	50
Tableaux 9 : Orientation du traitement (tissus visés).....	52
Tableau 10 : Orientation du traitement (bactéricide ou bactériostatique selon le statut immunitaire).....	53
Tableau 11 : Orientation du traitement : la voie d'administration.....	54
Tableau 12 : Orientation du traitement : mode d'administration.....	55
Tableau 13 : Évaluation de l'importance des preuves scientifiques sur conséquences de la résistance sur la santé humaine pour des médicaments choisis.....	63
Tableau 14 : Au Danemark, changement des taux de résistance dans certains organisme isolés provenant de poulets à griller et de porcs, à la suite du déclin de l'utilisation d'antimicrobiens.....	66

III. LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Mécanismes d'action des antibiotiques.....	6
Figure 2 : Principales étapes de la synthèse du peptidoglycane chez les cocci à Gram positif.	7
Figure 3 : Niveaux d'action des antibiotiques inhibant la synthèse du peptidoglycane.....	8
Figure 4 : Action des bêta-lactamines.....	9
Figure 5 : Action des glycopeptides.....	9
Figure 6 : Action des fosfomycines.....	10
Figure 7 : Action des quinolones.....	11
Figure 8 : Action des fluoroquinolones.....	11
Figure 9 : Antibiotiques actifs sur la synthèse de l'acide folique.....	12
Figure 10 : Action des aminosides.....	13
Figure 11 : Action des tétracyclines.....	14
Figure 12 : Action des Phénicoles.....	15
Figure 13 : Action des macrolides.....	15
Figure 14 : Structure générale des intégrons.....	36
Figure 15 : Mécanismes de transfert de gènes.....	38
Figure 16 : Mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques.....	39
Figure 17 : La pompe à efflux chez Les bactéries Gram négatif.....	41
Figure 18 : Cycle de résistance.....	45
Figure 19 : Effet direct : résistance adventive survenant chez un agent zoopathogène entérique à la ferme, avec un transfert aux humains par les aliments ou l'eau, par exemple, <i>Campylobacter jejuni</i> résistant aux fluoroquinolones chez des poulets à griller.....	47
Figure 20 : Exemple de phénotype " céphalosporinase inductible" chez une souche d'entérobactérie.....	49
Figure 21 : Au Danemark, tendance de l'utilisation d'antimicrobiens pour la stimulation de la croissance et la thérapie chez des animaux destinés à l'alimentation et utilisation pour la thérapie chez les humains (reproduit avec autorisation).....	65

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN** : acide désoxyribonucléique
- AFC** : antibiotique facteur de croissance
- AFSSA** : agence française de sécurité sanitaire des aliments
- AMM** : autorisation de mise sur le marché
- ARN** : acide ribonucléique
- ARNM** : acide ribonucléique messenger
- ARNR** : acide ribonucléique ribosomal
- ARNT** : acide ribonucléique de transfert
- ATB** : antibiotique
- CMI** : concentration minimale inhibitrice
- DANMAP** : Danish Integrated Anti-microbial Resistance Monitoring and Research Programme
- DHFR** : dihydrofolate réductase
- DHPS** : dihydroptéroate synthétase
- DSV** : direction des services vétérinaires
- ERV** : entérocoques résistantes à la vancomycine
- FDA** : The Food and Drug Administration
- FVE** : federation of veterinarians of europe
- GMQ** : gain moyen quotidien
- IC** : indice de consommation
- INMV** : Institut National de la Médecine Vétérinaire
- INVS** : institut de veille sanitaire
- LMR** : limite maximale de résidus
- LPS** : lipopolysaccharide
- MADR** : ministère de l'Agriculture et du développement rural
- MATE** : multidrug and toxic compound extrusion
- MFC** : major facilitator superfamily
- MLS** : Macrolides, lincosamides, streptogramines :
- MRC** : maladie respiratoire chronique
- OIE** : office international des épizooties
- OMS** : organisation mondiale de la santé
- PABA** : Para-aminobenzoic acide
- PLP** : Protéines Liant les Pénicillines
- PPLO** : Pleuro-Pneumonia-Like-Organism
- RND** : resistance-nodulation-division
- TIAC** : toxi-infections alimentaires collectives

Introduction

INTRODUCTION

L'antibiotique est le médicament dont la découverte a le plus bouleversé la médecine humaine et vétérinaire. son utilisation chez les animaux dès les années 50, à des fins thérapeutiques, a constitué un des facteurs de développement de l'élevage industriel moderne/en réduisant les aléas sanitaires au sein des groupes d'animaux. Son utilisation a aussi permis la maîtrise de nombreuses pathologies, parfois transmissibles à l'homme (directement ou via l'alimentation), l'amélioration du statut sanitaire du cheptel ayant aussi un objectif majeur de préservation de la santé publique (GAUTHIER. E, 1993).

L'industrie agro-alimentaire s'est mise à utiliser régulièrement des antibiotiques dans l'alimentation animale comme facteur de croissance pour accroître sa productivité. Cette pratique relève d'une observation qui date du début de l'utilisation des antibiotiques : si de faibles quantités d'antibiotiques étaient incorporées dans l'aliment pendant la période de croissance des animaux, on obtenait une amélioration du gain de poids/Ceci a permis une meilleure valorisation des aliments, une réduction de l'indice de consommation et par conséquent une baisse des coûts de production.

La réglementation (limite déjà le nombre) d'antibiotiques utilisables comme additifs avec une liste positive qui ne présente pas de risques pour l'animal et l'homme de par leur mode d'action et leur non utilisation en thérapeutique. Ces antibiotiques utilisés actuellement ne posent aucun problème en terme toxicologique ou allergique.

intervient en limitant l'alimentation

Pendant que ces AB utilisés ne posent aucun problème en terme toxicologique ou allergique, la réglementation

La découverte des facteurs de transmission des résistances par la voie plasmidique (R-factors) entre bactéries appartenant à des familles différentes, et les premières enquêtes épidémiologiques sur la fréquence des entérobactéries résistantes dans les élevages, ont amené une première crise en 1969. Le rapport du Comité Swann, en Angleterre, a mis en évidence les dangers (risques potentiels) pour la santé humaine associés à l'augmentation des résistances dans les élevages intensifs (BORIES. M et LOUISOT. P, 1998).

Pour remédier à ce problème, la Commission Européenne a décidé d'interdire les antibiotiques comme facteur de croissance à partir du 1^{er} janvier 2006 (DECISION A5-0373/2002 du PARLEMENT EUROPEEN)

Ceci laisse penser que cette interdiction aura des conséquences sur les résultats économiques pour les éleveurs. C'est pourquoi de nombreux essais sont menés pour débusquer des produits aux propriétés équivalentes à celles des activateurs de croissance antibiotiques. Plusieurs molécules potentiellement intéressantes ont été identifiées mais leurs effets restent néanmoins inférieurs comparés à ceux des antibiotiques.

Sans oublier l'implication de l'usage thérapeutique non réfléchi et massif des antibiotiques, dans le développement de la résistance bactérienne d'origine animale. Ce qui exige l'adoption de nouvelles stratégies thérapeutiques et une standardisation des programmes de surveillance des résistances.

L'objectif de notre mémoire bibliographique est d'étudier la résistance bactérienne d'origine aviaire, son impact sur la santé humaine et les différents moyens de lutte contre cette résistance.

Pour cela on présenté dans une première partie, les différentes classes, les mécanismes d'action et l'usage des antibiotiques dans les élevages aviaires (poulet de chair). En suite l'explicité du phénomène de résistance bactérienne d'origine animal et son impact sur la santé humaine sera dévoilée dans une deuxième partie. Puis des moyens de lutte contre la résistance et des alternatives qui seront proposés dans une troisième partie. En fin notre travail sera clôturé par une conclusion et des recommandations sur la rationalisation de l'usage des antibiotiques en thérapeutique vétérinaire mais également humaine afin de diminuer la pression sélective des antibiotiques. Notre principale recommandation est la création de réseaux nationaux de surveillance pour les espèces bactériennes pathogènes pour l'homme et l'animal.

Chapitre I

Les antibiotiques et leur utilisation en élevage aviaire

A. LES ANTIBIOTIQUES

A.1. Historique :

La pénicilline, le tout premier antibiotique, a été découverte en 1928 par Alexander Fleming (1881-1955), à Londres, en Angleterre. Fleming a fait sa découverte en remarquant que les bactéries n'arrivaient pas à survivre lorsqu'elles étaient placées sur une assiette contenant une moisissure commune au pain. Divers chercheurs ont ensuite consacré de nombreuses années de recherche afin de déterminer comment extraire la pénicilline de la moisissure et la purifier. C'est ainsi que vers le début des années 1940, la pénicilline est devenue largement répandue. Peu de temps après, d'autres antibiotiques ont été découverts, tels que la Streptomycine qui est le premier antituberculeux efficace (1943). C'est à ces médicaments suivis par de nouvelles familles d'antibiotiques que l'on doit l'immense succès thérapeutique de l'antibiothérapie (BERCHE et al, 2000).

A.2. Définition :

Le terme « antibiotique » fut créé en 1939 par Paul Vuillemin. Un antibiotique est un dérivé produit par un métabolisme des micro-organismes possédant une activité antibactérienne en faible concentration et dénué de toxicité pour l'homme. Cette notion est étendue aux molécules obtenues par hémisynthèse (BRYSKIER, 1999). L'ATB se distingue d'un antiseptique qui détruit tout germe et parfois même la cellule, de manière non ciblée.

Antibiotique : substance antimicrobienne produite à l'origine par des organismes vivants (bactéries, champignons et moisissures) qui arrête la croissance bactérienne (**bactériostatique**) ou tue les bactéries (**bactéricide**) par une action spécifique. On peut aujourd'hui parler d'antibiotiques naturels, semi-synthétiques (dérivés des naturels après modification chimique due à l'homme) et synthétiques (correspondant à des antibiotiques naturels qu'il est possible actuellement de synthétiser par voie chimique).

A.3. Classification des antibiotiques :

La diversité des molécules d'antibiotiques, qu'elle soit naturelle, synthétique ou hémisynthétique rend nécessaire leur classification selon : la structure chimique, l'étendue de leur spectre, en fonction de leur concentration et du temps de contact avec les bactéries. Ils peuvent avoir un effet bactéricide ou bactériostatique. Les ATB, en fonction de leur structure chimique, sont regroupés en grandes familles.

Dans chaque famille on retrouve :

- Une structure chimique voisine, plus ou moins homogène,
- des caractères physiques et chimiques voisins, déterminant un devenir dans l'organisme en général assez proche,
- Une activité antibactérienne du même ordre (FAMTAINE et CADORE, 1995).

Tableau 1 : Les différentes classes d'antibiotiques (WITCHITZ, 1984 ; LELERC et al, 1995 ; BRYSKIER, 1997 ; TANCOVIC et DUVAL, 1997 ; SINGLETON, 1999 et ICSA, 2005).

Famille	Groupe	Origine	Cible	Spectre d'action	Effet
B-lactamines	- Pénames (penicillines) - pénèmes (carbapénèmes) - céphèmes - monobactames	- Penicillium/Semi synthèse -Céphlosporium Semi-synthèse -Streptomyces semi-synthèse	Paroi	Large (Gram-surtout)	Bactéricide
Glycopeptides	-Vancomycine -Teicoplanine	Streptomyce	Paroi	Etroit (Gram+)	Bactéricide
Fosfomycine	Fosfomycine	Streptomyce	Paroi	Large	Bactéricide
Polypeptides	-bacitracine -Colistine	Bacillus	Membrane	Etroit (Gram-)	Bactéricide
Aminosides	- streptomycine ; - kanamycine ; -Neomycine...	-Streptomyce - Micromonospora. -Bacillus circulans -Semi-synthèse	Ribosome	Gram+ et mycoplasmes	Bactériostatique ou bactéricide
-Macrolide -Lincosamide - Streptomycine (MLS)	-Spiramycine -Erythromycine -Lincomycine -Tylosine	Streptomyce	Ribosome	Large	Bactériostatique bactéricide
Phénicolés	- Chloramphénicol -Thiomphénicol	-Streptomyce -Synthèse	Ribosome	Large	Bactériostatique
Tétracyclines	-Tetracycline -Doxycycline -Minocycline	Streptomyce semi-synthèse	Ribosome	Large	Bactériostatique

Acide fusidique		Bacillus fusidium.	Ribosome	Limité aux staphylocoque	Bactériostatique
Rifamycine	-Rifamycine -Rifampmycine	Streptomyce semi-synthèse	Blocage de L'ARN polymérase	Large	Bactériostatique
Quinolones	-Acide naldixique -Fluméquine -Enrofloxine	Synthèse	ADN	Etroit	Bactéricide
Produits nitrés	-Oxyquinolones -Nitrofuranes -Nitro-imdazolés	Synthèse	ADN	Large	Bactéricide
Novobiocine		Streptomyce	ADN	Large	Bactériostatique
Sulfamides Trimethoprime	-Sulfamithiosol -Trimithoprime	Synthèse	Synthèse de L'acide folique	Large	Bactériostatique

A.4. Mécanismes d'action des antibiotiques :

Quelque soit leur origine naturelle, semi-synthétique ou synthétique les antibiotiques se caractérisent par une toxicité sélectivement dirigée contre les bactéries et qui s'exerce à faible concentration, en fonction de la concentration d'antibiotique et du temps de contact entre celui-ci et la bactérie, l'effet peut être simplement bactériostatique ou bactéricide la toxicité sélective des antibiotiques s'explique par l'inhibition spécifique d'une étape précise d'une fonction bactérienne, on peut aussi les classer en quatre catégories :

- les inhibiteurs de synthèse de la paroi bactérienne
- les inhibiteurs du fonctionnement des membranes
- les inhibiteurs de synthèse ou de fonction des acides nucléiques
- les inhibiteurs de synthèse protéique (DUVAL. J, 1989).

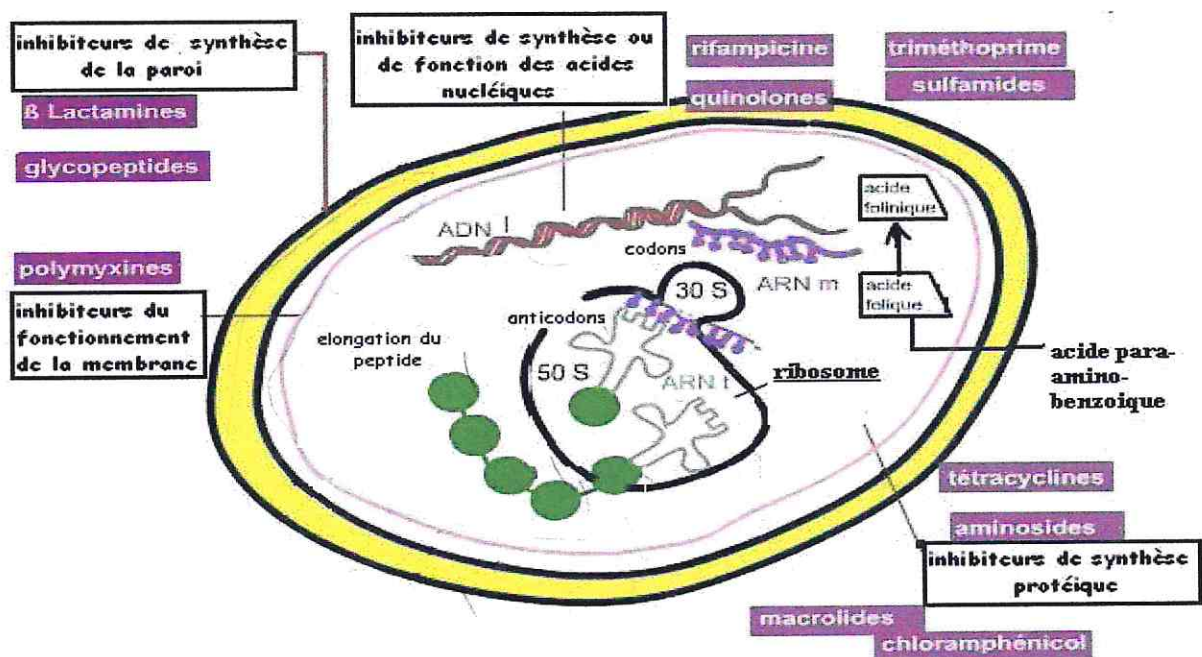


Figure 1 : Mécanismes d'action des antibiotiques (GERMAIN BESSAR, 2000).

A.4.1. Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne :

Contrairement aux cellules animales, les bactéries possèdent une enveloppe extérieure rigide : la paroi. C'est elle qui lui donne sa forme, et la protège des perturbations osmotiques que pourrait lui imposer le milieu environnant. Cette structure est tout à fait originale, puisque unique dans le monde vivant. Ainsi, tout antibiotique agissant spécifiquement sur cette paroi, aura une grande sélectivité d'action et sera dépourvu d'effet sur les cellules animales.

La paroi est constituée essentiellement de peptidoglycane, ou mucopeptides, qui est une macromolécule polysaccharidique constituée par une succession régulière d'acétylglucosamine et N-acétylmuramique. Ces acides aminés sont attachés en petit peptide

et ceux-ci sont reliés entre eux par des ponts peptidiques conférant une grande rigidité à l'ensemble.

La biosynthèse du peptidoglycane fait intervenir de nombreuses réactions que l'on peut regrouper en trois étapes :

- élaboration des précurseurs peptidoglycane au niveau du cytoplasme
- transport de ces précurseurs au travers de la membrane cytoplasmique
- incorporation des unités de disaccharide-pentapeptide sur les squelettes du péptidoglycane existant à la face externe de la membrane cytoplasmique.

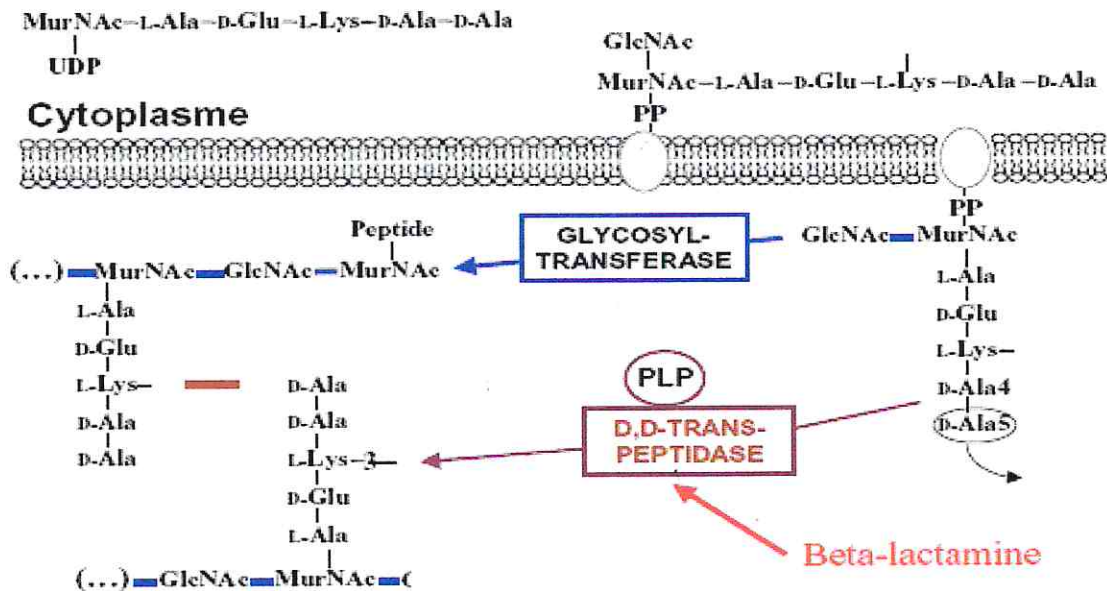


Figure 2 : Principales étapes de la synthèse du peptidoglycane chez les cocci à Gram positif (GUTMANN. L et POYART. C, 2006).

Plusieurs classes d'antibiotique ont pour cibles les enzymes intervenants dans la synthèse de cette paroi dans cette catégorie on trouve : les β -lactamine, glycopeptides, et quelques molécules d'intérêt mineur (fosfomycine, cyclosérine, bacitracine) (TULKENS. P et SPINOWISE. A, 2002).

Les antibiotiques agissant sur des cibles extracellulaires ne sont actifs que sur les germes en croissance, les cellules en repos ne sont pas perturbées par l'action de ces molécules.

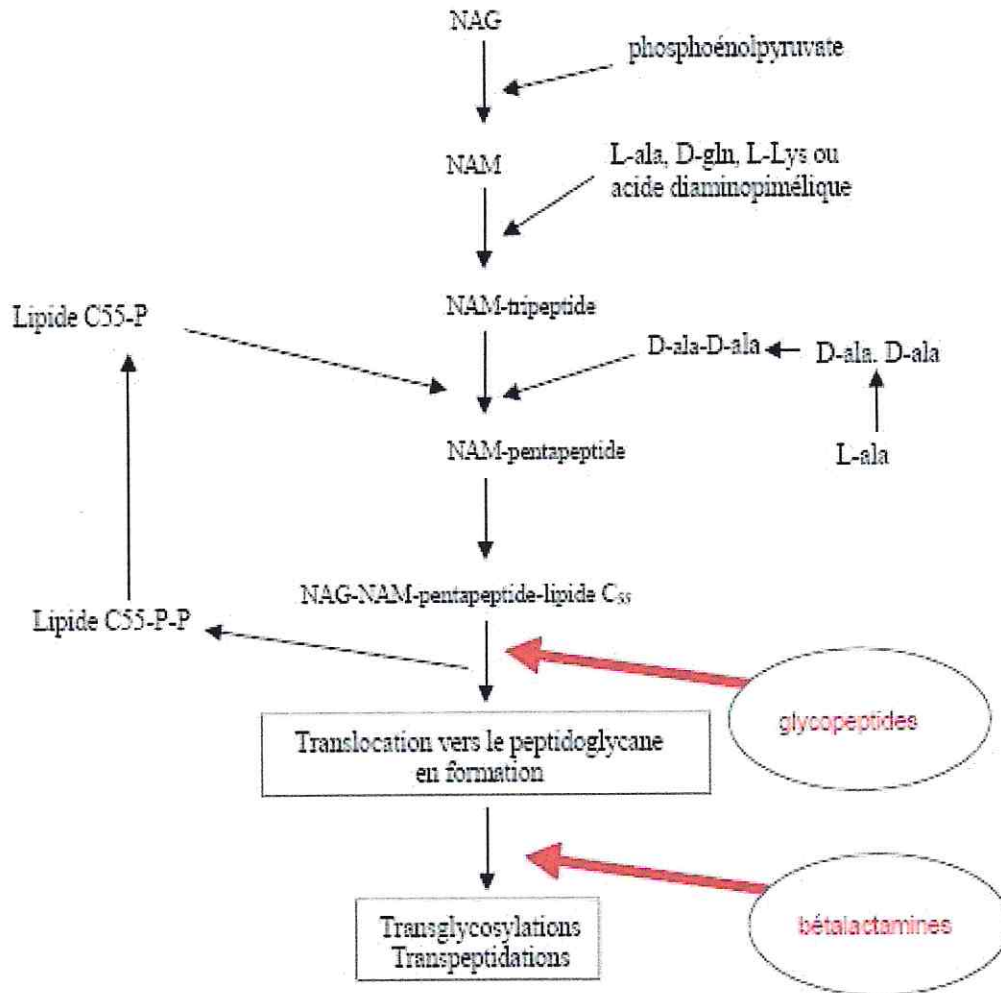


Figure 3 : Niveaux d'action des antibiotiques inhibant la synthèse du peptidoglycane (D'après GREENWOOD, 1995)
 NAG= N-acétylglucosamine, NAM= acide N-acétylmuramique

A.4.1.1. Blocage de l'étape de transpeptidation :

β -lactamines : Inhibent la dernière étape de la synthèse des péptidoglycane, plus précisément la formation des ponts inter peptidiques, les antibiotiques présentent une analogie avec le dipeptide terminal D-ala-D-ala faisant partie du pentapeptide. De ce fait il se comporte comme des substrats (suicide) pour la transpeptidase et DD peptidase (PLP), leurs liaisons spécifiques aux sites actifs (ils interagissent avec les sites) de ces enzymes, impliquées dans le pontage du peptidoglycane, aboutissant à la formation irréversible d'un complexe acyl-enzyme-covalent, qui est physiologiquement inactif.

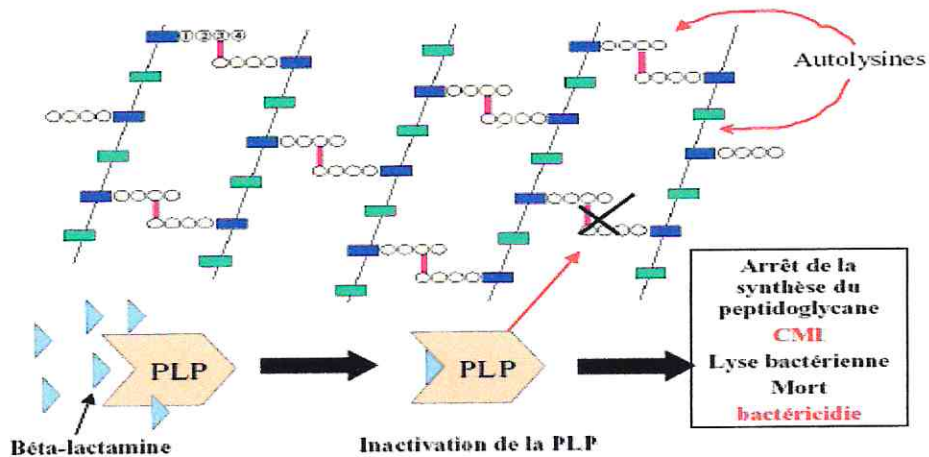


Figure 4 : Action des bêta-lactamines (GUTMANN. L et POYART. C, 2006)

Les β -lactamine n'ont pas à traverser la membrane cytoplasmique pour accéder a leurs cibles car elles sont à la face externe de la membrane cytoplasmique, par ailleurs, la plupart d'entre elles ont un degré d'hydrophilie et une taille leur permettant de passer la membrane externe des bactéries gram- par la voie des porines (TANKOVIC. J, DUVAL. J, 1997).

A.4.1.2. Blocage de l'étape de transglycosylation :

Glycopeptide : Comme la vancomycine et teicoplanine, agissent sur la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane, en effet leur action se fait à la surface bactérienne en formant un complexe avec l'extrémité Dalanyl-Dalanine terminal du pentapeptide au niveau du précurseur du peptidoglycane situés sur cette surface par l'intermédiaire de liaison hydrogène. Les glycopeptides sont des molécules dont leur conformation en forme de poche permet de masquer les groupements cibles des peptidoglycane selon un modèle (clé-serrure), ce que empêchent bien sur également l'action de transpeptidase, il y'a donc double blocage de la polymérisation de peptidoglycane (LECLERCQ. R, 1997 ; TONKOVIC. J et DUVAL. J, 1997).

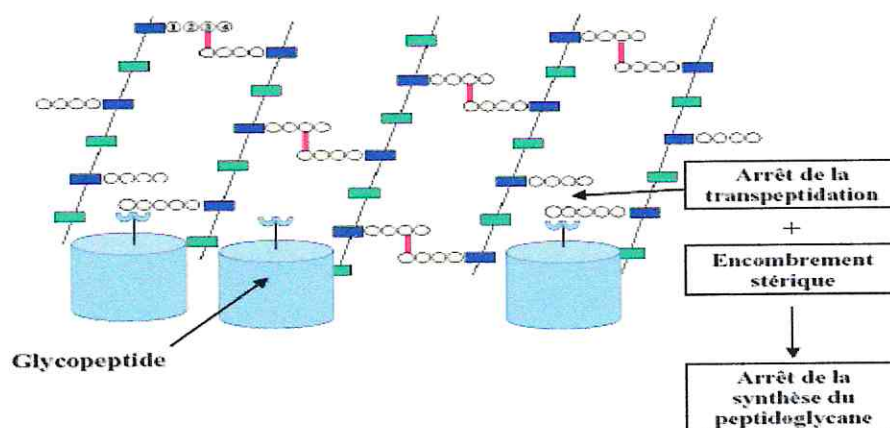


Figure 5 : Action des glycopeptides (Gram +uniquement)(GUTMANN. L et POYART. C, 2006)

La taille des glycopeptides explique aussi pourquoi ces antibiotiques sont inactifs sur les bactéries à gram négatif (molécules hydrophiles et trop volumineuses pour emprunter les porines de la membrane externe et ne peuvent donc atteindre leur cible).

A.4.1.3. Blocage de la synthèse des précurseurs de peptidoglycane :

Fosfomycine: Est un antibiotique qui agit au début de la synthèse du peptidoglycane, il inhibe une enzyme, la pyruvyl transférase empêchant la synthèse de précurseur, NAMP en se liant à elle de façon covalente ; cette réaction se produit dans le cytoplasme bactérien.

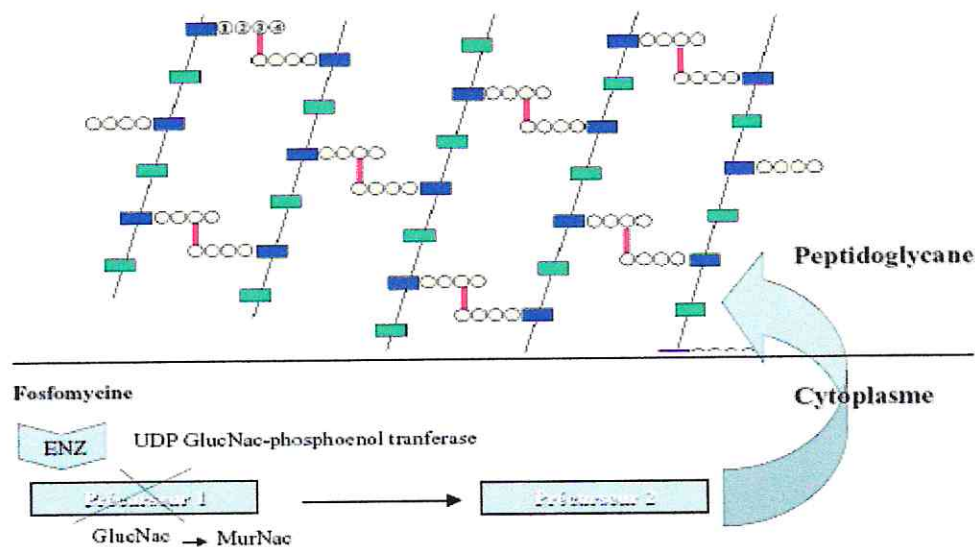


Figure 6 : Action des fosfomycines (GUTMANN. L et POYART. C, 2006)

Molécule hydrophile, elle ne traverse pas la membrane cytoplasmique de façon passive, mais elle emprunte deux systèmes de transport : celui de L- α -glycerophosphates et celui des hexoses phosphates; ce dernier est activé par la présence de glycose-6-phosphatase (LEON LE MINOR et MICHEL VERON, 1989).

A.4.1.4. Inhibiteur du transfert des précurseurs de paroi bactérienne

Bacitracine : inhibe la synthèse du peptidoglycane par son interférence dans le transport transmembranaire des précurseurs du peptidoglycane en se combinant avec le lipide transporteur, dont elle empêche la déphosphorylation. Ce transport se trouve aussi bloqué, non régénère, ceci pourrait aussi créer des lésions de cette membrane cytoplasmique (le lipide transporteur est un constituant de la membrane cytoplasmique) (LEON LE MINOR et MICHEL VERON, 1989).

A.4.2. Antibiotiques agissant sur les membranes :

Les polypeptides tel que les polymyxine B et polymyxine E ou colistine ne sont actifs que sur les bactéries à gram-, leurs cibles sont les membranes lipidiques (membrane externe et cytoplasmique).

Le spectre s'explique par leur action première au niveau de la membrane externe, présente seulement chez les bactéries à gram -, à ce niveau les polymyxine se combinent avec les lipopolysaccharides et phospholipides, désorganisent ainsi la membrane, ce qui provoque l'inhibition de croissance et de la respiration bactérienne, l'action bactéricide de polymyxine semble secondaire à la destruction de la membrane cytoplasmique, ceci entraînant la fuite des composants intracytoplasmique et la libération d'enzyme lytique (sortie des constituants intracellulaires). (TANKOVIC. J et DUVAL. J, 1997 ; DUVAL. J, 1989)

A.4.3. Antibiotique inhibiteur de l'acide nucléique :

A.4.3.1 Inhibiteur de l'ARN polymérase :

Les rifamycines SV : ne sont actifs que sur les bactéries à gram+ et les coques gram-, l'action bactériostatique s'explique par une inhibition de la transcription de l'ADN en ARN messager (ARNm), ceci en se fixant sur l'ARN polymérase AND-dépendante (transcriptase) des bactéries, et bloque la synthèse des ARN messager, au stade d'initiation.

Elles ne se fixent pas sur l'ARN polymérase déjà liée à l'ADN, elles n'ont donc pas d'action sur la phase d'élongation de la transcription (TANKOVIC. J et DUVAL. J, 1997).

A.4.3.2. Inhibiteur de l'ADN-gyrase et de la topoisomérase IV :

Les quinolones et fluoroquinolones : entraînent une inhibition de la synthèse de l'ADN suivie rapidement par la mort de la bactérie (TANKOVIC. J et DUVAL. J, 1997).

Les molécules pénètrent dans le cytoplasme bactérien par diffusion passive et vont agir sur leur cibles spécifique, l'ADN gyrase enzyme qui modifiée la topologie de l'ADN, soit par un surenroulement ou une relaxation de la double hélice d'ADN, cette enzyme est essentielle pour le déroulement de la réplication et de la transcription de l'ADN (coupure et recollage).

En présence des ces molécules le super enroulement de l'ADN ne peut se faire et les brins d'ADN coupés ne peuvent plus se souder. (LARPENT et SANGLIER 1989).

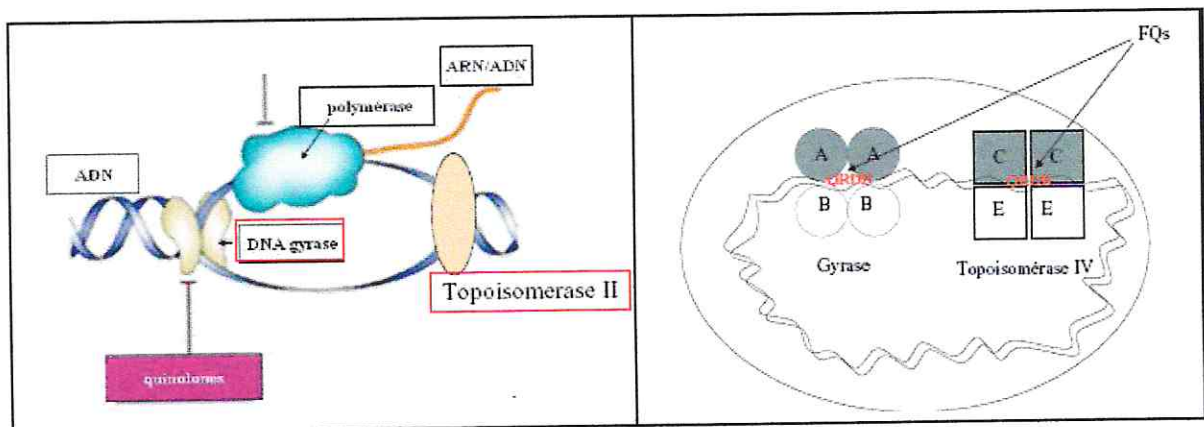


Figure 7 : Action des quinolones

Figure 8 : Action des fluoroquinolones
(GUTMANN. L et POYART. C, 2006)

A.4.3.2. Inhibiteur de métabolisme de l'acide folique :

Sulfamide et triméthopime (diaminopyrimidine) :

Les folates, en particulier l'acide tétrahydrofolique, sont nécessaires à la synthèse des acides nucléiques, car la plupart des bactéries ne peuvent pas utiliser les folates exogènes et doivent donc les synthétiser, cette synthèse s'effectue schématiquement en deux étapes : synthèse des dihydrofolates les quelles sont convertis en tétrahydrofolates par l'intermédiation de la dihydrofolate réductase (VEUSSIÉ. P in BRYSKIER. A, 1999)

La synthèse de l'ADN peut être antagonisée à deux étapes :

- Inhibition de la synthèse de la dihydrofolate
- Inhibition de dihydrofolate réductase (DHFR)

Les sulfamides : sont des bactériostatiques qui inhibent la croissance bactérienne, ce sont des analogues structuraux du PABA (Para-aminobenzoic acide) et il entrent en compétition avec lui au niveau de l'action de dihydroptéroate synthétase (DHPS), ils réalisent un complexe dihydroptéridine –sulfamide, sur lequel l'enzyme ne peut plus agir, ils sont plus efficaces au stade précoce des infection aigues lorsque les mono-organismes se multiplient rapidement (BOURIN. M et al 1993 ; BRYSKIER. A, 1999).

Les diaminopyridines : sont des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase bactérienne, cette inhibition enzymatique empêche la transformation de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique qui est indispensable pour la synthèse des bases purique ,puis des acides nucléique (BOURIN. M et al 1993)

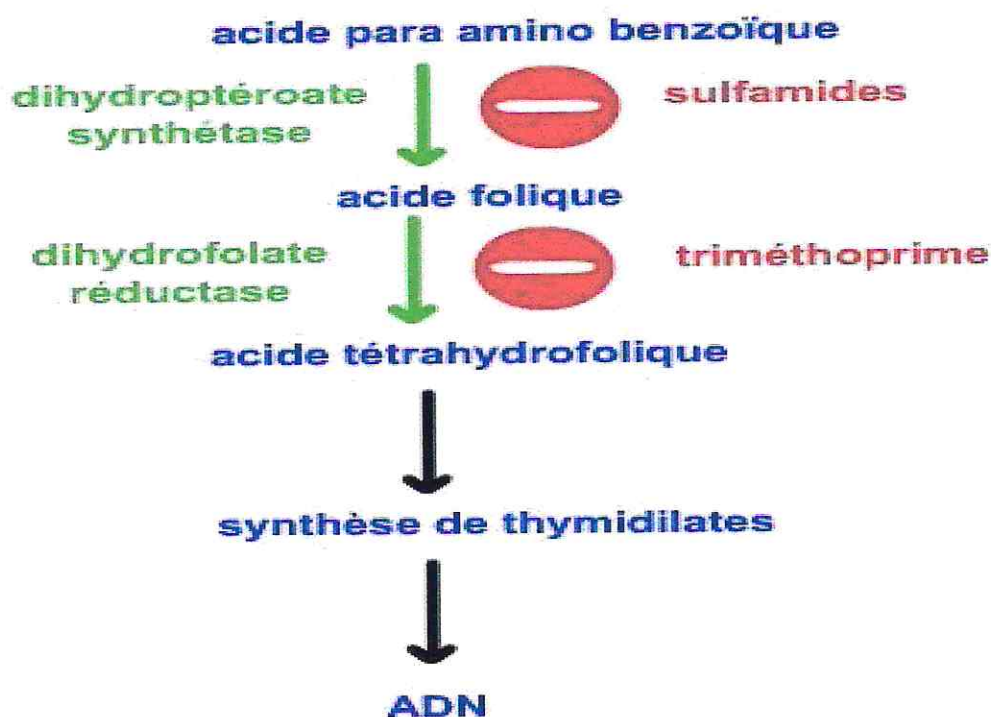


Figure 9 : Antibiotiques actifs sur la synthèse de l'acide folique (ARMSTRONG et COHEN, 1999).

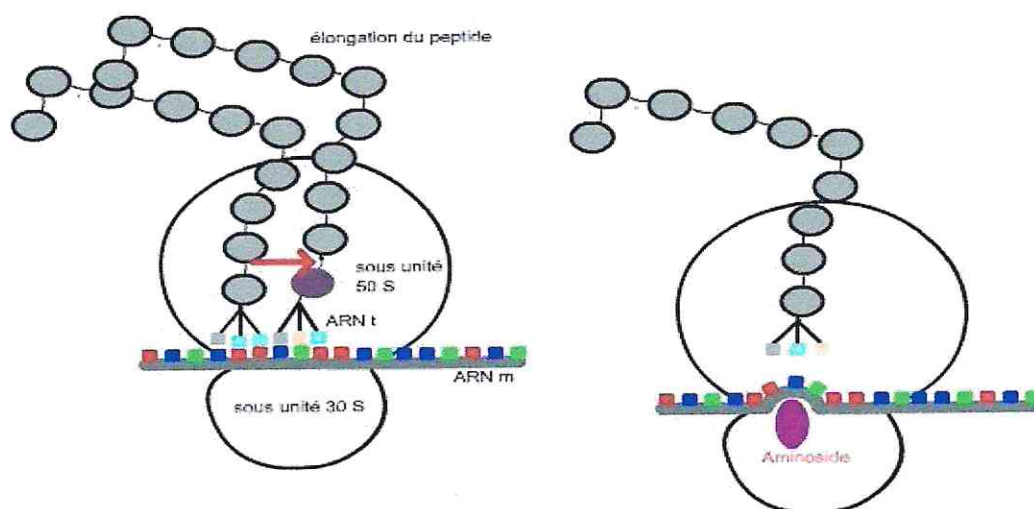
A.4.4. Antibiotique inhibant la synthèse protéique :

Différentes classes d'antibiotique agissent en interfèrent avec la synthèse protéique bactérienne, et ce au niveau de l'une des trois principales étapes de la traduction :
L'initiation, L'élongation, La terminaison

Les aminosides :

Les aminosides pénètrent dans la bactérie via un système de transport oxygène dépendant, qui n'existe pas dans les bactéries anaérobies ou les streptocoques. Le mode d'action est actuellement mal connu. (NEAL, 2003) Ils exercent plusieurs actions sur la cellule bactérienne : altération de la membrane cellulaire, perturbation du métabolisme de l'ARN, inhibition de l'oxydation de différents substrats.

Leur principale cible ou rôle est la perturbation de la lecture du code génétique, conduisant à la synthèse d'une protéine anormale. La première étape consiste à la fixation de l'aminoglycoside sur un récepteur spécifique de la sous-unité 30S d'un ribosome bactérien, puis l'antibiotique va bloquer l'activité normale du « complexe d'initiation » de la synthèse peptidique (ARNm + formyl méthionine + ARNt). Il y'aura alors une erreur d'interprétation dans la lecture de l'ARNm et par conséquent, l'insertion d'une protéine défectueuse dans le peptide aboutissant à la formation d'une protéine inutilisable généralement létale. (BOURIN. M et al 1993).



Les aminosides modifient la forme de la sous-unité 30S du ribosome bactérien et provoquent une mauvaise lecture du code sur l'ARN conduisant soit au blocage de l'initiation de la synthèse, soit à l'interruption de l'élongation, soit à l'incorporation incorrecte d'un chaînon, sur la protéine

Figure 10 : Action des aminosides (GERMAIN BESSAR, 2000).

Les tétracyclines :

Une importante propriété des tétracyclines est de former des complexes avec divers ions métalliques (propriété chélatrice). Leur pénétration est assurée en partie par le phénomène passif et en autre partie par un ou deux systèmes de transport actifs (J DUVAL, in LEON MINOR, MICHEL VERON BACTERIOLOGIE MEDICALE).

Les antibiotiques vont se fixer sur la fraction 30S d'un ribosome bactérien et bloquent la synthèse protéique en empêchant la fixation du complexe "amino-acide+ARNt" sur le complexe ARNm ribosome, il se produit donc d'une part l'arrêt de l'introduction d'un nouveau acide aminé dans la chaîne peptidique naissante, et d'autre part par accumulation de ARNm normalement produit mais non utilisé, le mode d'action est bactériostatique et réversible (BOURIN. M et al 1993).

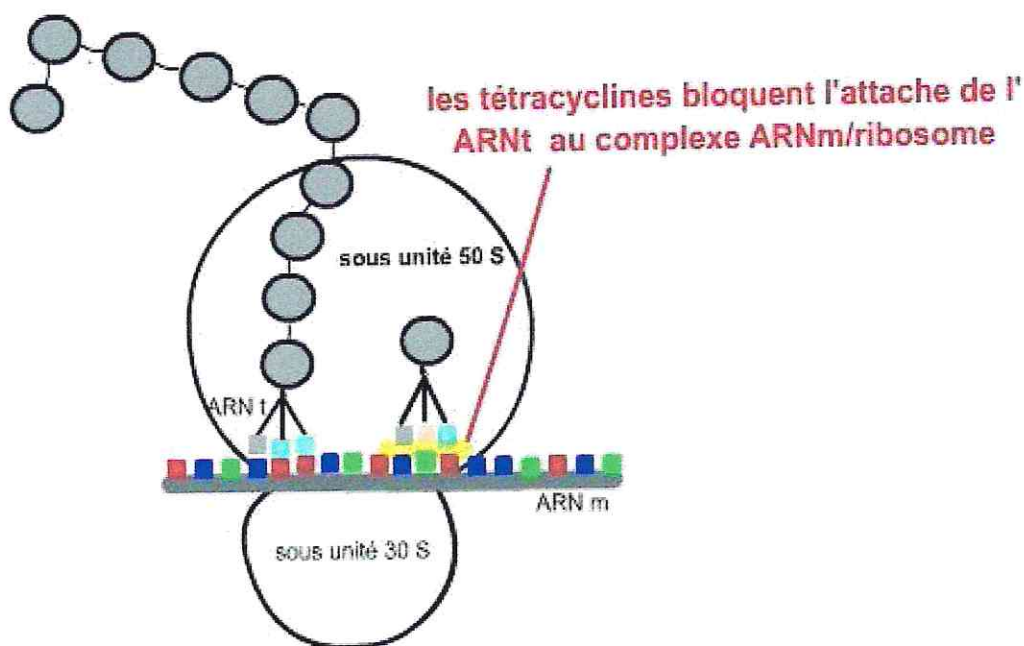


Figure 11 : Action des tétracyclines (GERMAIN BESSAR, 2000).

Phénicoles :

C'est un antibiotique à large spectre ayant une action le plus souvent bactériostatique, il se fixe sur la fraction ribosomale 50S, et possède la propriété d'inhiber la peptidyl-transférase, il en résulte une puissante inhibition de la transpeptidation, c'est à dire l'accrochage des amino-acides à la chaîne protéique formation, inhibant ainsi toute synthèse. (BOURIN. M et al 1993).

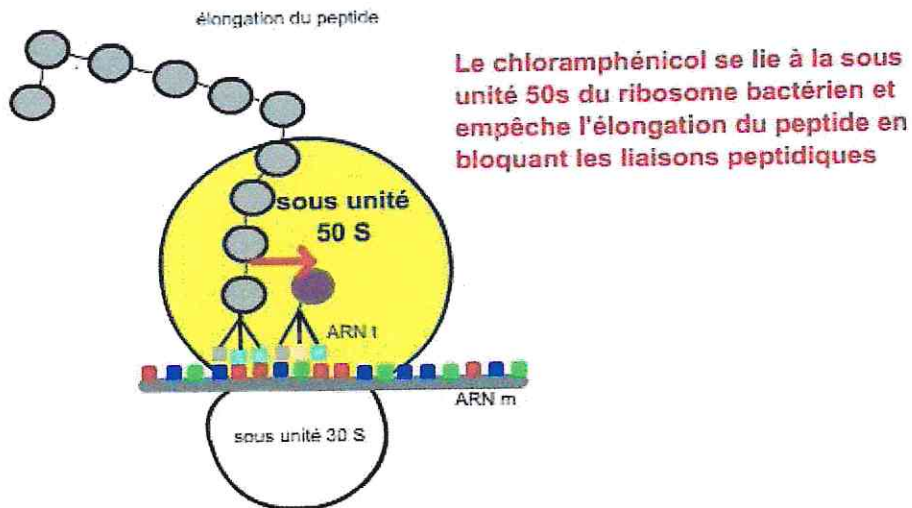


Figure 12 : Action des Phénicoles (GERMAIN BESSAR, 2000)

Macrolides, lincosamides, streptogramines :

Ces trois groupes d'antibiotiques (dites MLS), de structure chimique différente, sont apparentés par leur spectre d'activité, leur mécanisme d'action. (LEON LE MINOR, MICHEL VERON, 1989). Ils se fixent également sur la fraction ribosomale 50S. Ils interfèrent avec la formation des complexes initiaux destinés à former la chaîne peptidique, et inhibent les réactions, c'est-à-dire le passage de l'acide-amino de l'ARN à la chaîne protéique en formation. (BOURIN. M et al 1993).

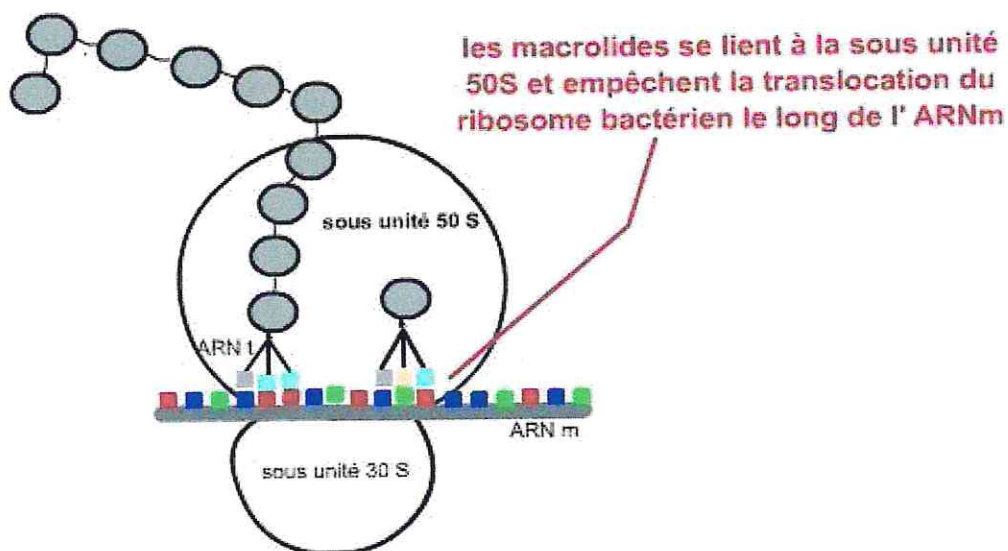


Figure 13 : Action des macrolides (GERMAIN BESSAR, 2000)

B. Utilisation des antibiotiques en aviaire (poulet de chair)

B.1. Justification de l'usage des antibiotiques en élevage

De nos jours, les antibiotiques sont utilisés pour un but thérapeutique pour traiter les maladies infectieuses de l'homme et des animaux et prophylactiques pour empêcher les infections et les maladies bactériennes. A coté de cette utilisation des antibiotiques en tant que médicament anti-infectieux, il existe un emploi spécifique a élevage des animaux de production, celle des additifs alimentaires en tant que promoteurs de croissance pour améliorer la digestibilité ou faciliter l'absorption de l'alimentation animale.

Pour comprendre les problèmes posés par la résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine animale, il convient de bien distinguer les deux types d'utilisation (MARTEL et CHASLUS-DANCLA 2001).

B.1.1. Usage thérapeutique des antibiotiques :

Les antibiotiques ont tout d'abord une utilisation thérapeutique visant à l'éradication d'une infection présente (but curatif) ou à prévention d'une infection possible ; à l'occasion d'un transport, d'une vaccination ou d'un stress (but prophylactique). Cet objectif d'utilisation se fait légalement sous la prescription et le contrôle du vétérinaire (MARIE-COLETTE FAURE, INRA 1998).

Les fabricants de ces médicaments doivent avoir une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour chaque médicament qui est délivrée par le Ministère de l'Agriculture et du Développement Rural (MADR). Au cours de son élaboration, la sécurité du consommateur est prise en compte par l'établissement de limites maximales de résidus (LMR) et le temps d'attente séparant la dernière administration du médicament de la commercialisation des denrées animales (DECRET EXECUTIF N90-240 DU 04 AOUT 1990).

B.1.1.1 Les antibiotiques utilisés en thérapeutique aviaire :

Tableau 2 : Liste des antibiotiques utilisés en thérapeutique aviaire homologués en Algérie (MADR 2006, DSV 2004)

Famille	Molécules
Pénicilline	Amoxycilline, Ampicilline
Macrolides	Erythromycine, Josamycine, Spiramycine, Tilmicosine, Tylosine
Sulfamides et Diaminopyrimidines	Sulfadimérazine, Sulfadiméthoxine, Sulfaguanidine, Sulfamidine, Triméthoprine

Tétracyclines	Tétracycline, Chlorotétracycline, Doxycycline, Oxytétracycline
Peptides	Colistine
Quinolones	Acide oxolinique, Enrofloxacin, Fluméquine
Aminosides	Néomycine

B.1.2. Usage zootechnique des antibiotiques (facteurs de croissance) :

C'est une utilisation propre à l'élevage de rente : l'usage zootechnique c'est-à-dire comme facteurs de croissance sous forme d'additifs alimentaires. Cette pratique relève d'une observation qui date du début de l'utilisation des antibiotiques : si de faibles quantités d'antibiotiques étaient incorporées dans l'aliment pendant la période de croissance des animaux, on obtenait une amélioration du gain de poids que l'on pouvait estimer entre 2 à 5% (**CHASLUS-DANCLA 2003**). Cet effet zootechnique était principalement observé dans des élevages avec un niveau d'hygiène précaire, et tendait à diminuer avec l'amélioration sanitaire de l'élevage (**FOLLET, 2001 ; DION, 2001**).

Les mécanismes d'action des facteurs de croissance antibiotique ne sont pas encore élucidés complètement. Mais il est certain que leur cible est la flore intestinale. Les antibiotiques exercent leur action sur la flore endogène et d'opportunité. Par ce biais, les facteurs de croissance permettent d'amoindrir les effets négatifs dus aux déséquilibres rencontrés lors de certaines périodes critiques de l'élevage ou dus à leurs conditions de vie « insalubres ». A faibles doses dans l'alimentation, ils permettent d'éviter ces déséquilibres en agissant sur les flores perturbatrices, généralement cataboliques. Par conséquent, les facteurs de croissance permettent une stimulation de l'anabolisme de l'animal. Les doses utilisées (de quelques mg à 50 mg/kg d'aliment) ne sont ni bactéricides ni bactériostatiques.

Les avantages observés au plan nutritionnel et environnemental sont :

- L'amélioration de l'indice de consommation (IC : quantité de matière sèche consommée pour produire 1kg de poids vif de l'animal) et de la vitesse de croissance (GMQ : gain moyen quotidien de poids vif) ;
- La réduction de l'excrétion de matières azotées, de phosphore et de méthane.

Sur le plan qualitatif, aucune étude n'a montré un effet négatif de l'utilisation des antibiotiques facteurs de croissance sur les caractéristiques nutritionnelles ou organoleptiques des produits animaux, et dans quelques cas des incidences positives limitées sur la teneur et la composition des graisses de réserve ont été notées.

L'évaluation des additifs repose sur des critères de qualité, d'innocuité et d'efficacité. Les antibiotiques répondent à ces différents critères. En effet, il est primordial qu'ils ne provoquent ni d'allergies, ni de toxicités. Par ailleurs, ils doivent apporter un avantage, tel

qu'augmenter le rendement de production ou la qualité d'un produit. (BOIRIES et LUISSOT, 1998).

Lors de l'utilisation des antibiotiques en tant qu'additifs alimentaires, une procédure d'homologation a été mise en place par arrêté ministériel, basé sur les critères de sécurité pour le consommateur ainsi que l'efficacité zootechnique.

B.1.2.1. Législation relative aux coccidiostatiques :

Les substances médicamenteuses appartenant au groupe des coccidiostatiques, autorisées à être incorporées dans l'alimentation animale sont les suivantes :

- **Semduramycine**
- **Salinomycine**
- **Narasin**
- **Monensin de sodium**

(Décision portant sur l'utilisation des additifs dans l'alimentation animale, MADR du 24/03/2003)

Certaines molécules antibiotiques ont un effet de facteur de croissance et de coccidiostatique exemple : **salinomycine, monensin de sodium (CORPET, 1996)**.

B.1.2.2. Législation relative aux antibiotiques :

Les substances médicamenteuses appartenant au groupe des antibiotiques autorisées à être incorporées dans l'alimentation animale sont les suivantes :

- **Avilamycine**
- **Flavophospholipol**

(Décision portant sur l'utilisation des additifs dans l'alimentation animale, MADR du 24/03/2003)

B.2. Utilisation pratique des antibiotiques en élevage aviaire filière chair

B.2.1. Rappel sur l'élevage du poulet de chair :

La production du poulet de chair doit obéir à une gestion zootechnique. Le mode de production est fondé sur un schéma type d'organisation visant à limiter la transmission des maladies, à optimiser la croissance des animaux et les conditions d'hygiène. A l'éclosion, les poussins doivent être vifs, fermes, sains, uniformes et le nombril bien cicatrisé. La bande est démarrée dès que possible après la sortie des couvoirs. Il est exigé que tous les enclos et équipements soient prêts et fonctionnels avant l'arrivée des poussins (JULIAN, 2004).

Pendant les deux mois d'élevage, on a trois stades. Le premier commence dès la mise en place des poussins jusqu'au 14-21^{ème} jour, c'est le démarrage l'aliment a une haute teneur en protéine (21-23%), ensuite un aliment de croissance leur distribué jusqu'au 41^{ème} jour, en fin un aliment de finition plus pauvre en protéine, jusqu'au moment de commercialisation, on ajoute a ces aliments des petites quantités d'antibiotique et d'anticoccidien pour un but préventif

contre les maladies et un but zootechnique (gain du poids). Cet ajout doit respecter la législation.

B.2.2. Mode d'administration des antibiotiques :

En élevage aviaire, les antibiotiques peuvent être administrés aux animaux à titre individuel par voie orale (drogage, comprimés), ou par injection parentérale, et à titre collective dans l'aliment ou dans l'eau de boisson. Leur innocuité pour l'animal et pour le consommateur, ainsi que leur efficacité, doivent être démontrées. Des garanties de constance de composition et de pureté sont également exigées (MOGENET. L et al, 2005).

Les conditions d'emploi concernant les additifs sont strictement limitées par la réglementation, il doit être vérifié au préalable le respect de ces conditions garantissant l'innocuité de leur utilisation et en particulier un niveau de résidus largement inférieur aux doses journalières admissibles pour le consommateur.

Dans le cadre du médicament, les conditions d'emploi sont beaucoup moins standardisées (elles sont définies in fine par la prescription vétérinaire, au cas par cas), le contrôle se fait essentiellement a posteriori, par l'analyse des résidus dans les produits animaux et éventuellement leurs dérivées.

B.3. Objectifs de la thérapeutique anti-infectieuse et choix des molécules antibiotiques

Antibiothérapie dans l'élevage avicole a pour but de stopper la maladie ou l'infection (objectifs clinique & épidémiologique), limiter les pertes directes (mortalité) et indirectes tel que la baisse des performances, la saisie à l'abattoir et la dégradation de la qualité des produits, maintenir la qualité sanitaire des conditions d'élevage (objectifs de rentabilité économique) et enfin assurer au consommateur des produits sains (objectifs de santé publique) (MOGENET. L et al, 2005).

B.3.1. Les maladies bactériennes aviaires :

Les maladies bactériennes sont liées au pouvoir pathogène des bactéries qui provoquent des perturbations de l'équilibre physiologique de l'hôte et qui à partir de là, en altère l'état de santé.

Selon l'INMV (2003) les maladies aviaires les plus fréquemment rencontrées en Algérie sont :

- Mycoplasmoses
- Salmonelloses
- Colibacilloses
- Coryza infectieux
- Pasteurellose
- Campylobacterioses
- Infections vitellines (septicémie à pseudomonas)
- Affections à Staphylococcies
- Affections à Streptococcies

Mycoplasmoses :

Les mycoplasmoses sont des maladies infectieuses contagieuses qui affectent la poule et la dinde ainsi que de nombreuses autres espèces. Elles sont cosmopolites, leur importance économique tient aux manques à gagner qu'elles provoquent dans les troupeaux infectés et aux surcoûts prophylactiques.

Elles sont dues à l'infection des oiseaux par des mycoplasmes associés ou non à d'autres agents pathogènes et sont favorisés par les stress biologiques ou liées aux conditions d'environnement. Il existe une vingtaine de sérotypes dont les plus pathogènes sont *Mycoplasma gallisepticum* et *Mycoplasma synoviae* (VILLATE, 2001).

Les mycoplasmoses se transmettent par voie verticale suite au contact intime entre l'ovaire et les sacs aériens infectés (KEMPF, 1992 ; SANOFI, 1996) ou par voie horizontale direct (contact entre les animaux), indirect (aliments souillés supports inertes) (BLANCHARD, 2001).

a. Infection à *Mycoplasma Gallisepticum* :

Mycoplasma gallisepticum, autrefois identifié comme P.P.L.O. (Pleuro-Pneumonia-Like-Organism), intervient dans l'étiologie de la maladie respiratoire chronique (MRC) et de la sinusite infectieuse, la gravité de l'infection résulte par l'association à d'autres agents tels que les virus respiratoires (bronchite infectieuse, newcastel), certaines bactéries en particulier *Escherichia Coli* ou colibacille, des parasites (*aspergillus...*), les vaccinations et les interventions en cours d'élevage.

Les symptômes observés sont des râles trachéaux et bronchiques du jetage et de la toux accompagnés d'une perte d'appétit, arrêt de croissance chez les sujets jeunes et une baisse de ponte chez les sujets adultes avec une éclosabilité réduite et des mortalités à l'éclosion (KEMPF, 1992).

Les lésions sont localisées aux sacs aériens, à la trachée et aux bronches, elles débutent par catarrhe desquamation épithéliale avec exsudat muqueux puis caséux, les lésions des sacs aériens sont laiteuses ou caséuses, il y'a souvent une pneumonie, périhépatite, péricardite, lors des complications, le microscope révélera un décapage de l'escalator mucociliaire (VILLATE, 2001).

Le traitement anti-infectieux est administré soit lors de l'apparition des symptômes respiratoires, soit en milieu contaminé ou lors de suspicion d'infection du lot, lors des périodes critiques d'élevage (vaccination 3^{ème} semaine). Les molécules les plus utilisées sont les macrolides (tylosine, spiramycine), les tétracyclines (chlortétracycline, oxytétracycline), les aminoglycosides (néomycine, lincomycine, spectinomycine) et les quinolones (enrofloxacin). Des taux élevés de certains autres antibiotiques dans l'aliment ou l'eau de boisson réduiront la mortalité et atténueront les complications microbiennes secondaires; des antibiotiques dans l'aliment ou dans l'eau de boisson aideront à stimuler l'appétit et réduiront la période de convalescence.

b. Infection à mycoplasma synoviae :

Mycoplasma synoviae peut infecter la poule et la dinde, il est l'agent occulte d'infection respiratoire subclinique, associé à des virus spécifiques il provoque une synovite et ou une aérosacculite (VILLATE, 2001).

Cette infection cause un retard de croissance, de l'anémie et elle provoque des lésions articulaires surtout sur l'articulation tibiotarsométatarsienne. Les capsules articulaires enflées contiennent un pus d'abord visqueux et grisâtre puis caséux qui envahit parfois les gaines articulaires.

Le traitement est identique à celui décrit pour l'infection à *Mycoplasma gallisepticum*, pour la prévention de cette infection il faut acheter que des œufs à couvrir ou des poussins indemnes de *Mycoplasma synoviae*.

Salmonelloses :

Les salmonelloses sont des maladies infectieuses contagieuses transmissibles à l'homme, elles constituent l'une des principales préoccupations sanitaires dans les élevages avicoles (BOUDILIMI et al, 1991).

Elles sont dues à la multiplication dans l'organisme d'un des germes du genre salmonella. Les salmonelles ont été classées en deux espèces, *Salmonella enterica* la plus fréquente et *Salmonella bongori* qui est rare. L'espèce *Salmonella enterica* est subdivisée en sept sous espèces (1, 2,3a, 3b, 4, 5,6), et chaque sous espèce contient des sérotypes ou sérovars, dont il a été dénombré plus de 66000 sérotypes de *Salmonella enterica* (POPOFF, 1991, VILLATE, 2001). La sous espèce 1 ; *Salmonella enterica* sous espèce enterica présente 99.8 % des souches isolées à la quelle appartient les sérotypes *Salmonella pullorum* et *Salmonella gallinarum* spécifiquement adaptés à la poule (GARNIERE, 2004), et *Salmonella typhimurium* et *Salmonella enteritidis* qui sont à l'origine de toxi-infections alimentaires chez l'homme suite à la consommation d'œufs et d'ovo produits (BLOND, 2001; GARNIERE, 2004).

Les sources des salmonelles sont illimitées : oiseaux, animaux domestiques, rongeurs, poussière, aliment, eau et le sol (OMS, 1998; BOUDILIMI et al, 1991) mais les fientes constituent les principales matières virulentes (GARNIERE; 2004); elles se transmettent horizontalement de façon direct ou indirect, mais la voie verticale est la plus fréquente. Elle se fait par l'appareil génital infecté (s.enteritidis, et s.pullorum et gallinarum) ou par la souillure de la coquille de l'œuf lors du passage dans le cloaque (GARNIERE, 2004).

Cette infection s'exprime cliniquement avec un fond commun pour les espèces aviaires avec quelques particularités spécifiques, en fonction de l'âge des sujets malades :

a. Les jeunes poussins : elle est le plus souvent prénatale, avec mortalité des poussins avant ou après le bêcheage, ou dans les jours qui suivent l'éclosion.

La maladie évoluée sous forme septicémique avec des signes respiratoires, une grande indolence, une diarrhée liquide blanchâtre qui colle les plumes du cloaque, les poussins sont frileux ébouriffés blottis sous l'éleveuse, ils ont soif et meurent déshydratés, il y'a parfois

arthrites, omphalite, il peut y'avoir des formes moins aiguës et plus tardives qui se traduisent par un mauvais état général, et l'ampleur des pertes sera modulées par les conditions d'élevage (VILLATE, 2001)

b. Les sujets adultes : la maladie se manifeste sous deux formes :

- **Forme chronique localisée :** Parfois seuls de la maigreur ou de la stérilité sont constatés chez les porteurs sains, la femelle présente une infection chronique de la grappe ovarienne par *salmonella gallinarum pullorum* avec une ovarite, salpingite, ponte abdominale et production de poussins contaminés, certaines femelles peuvent pondre des œufs contenant des salmonelles (*Salmonella enterica*), les autres affections salmonelliques se localiseront surtout à l'intestin, le mâle peut avoir des lésions aux testicules (VILLATE, 2004).
- **Forme aiguë ou suraiguë :** C'est le cas de typhose de la poule (fièvre typhoïde), qui se présente par une perte d'appétit, une soif intense, une cyanose des barbillons et de la crête, et une diarrhée jaunâtre parfois hémorragique avec quelques troubles respiratoires et nerveux (HAFFER, 2004). Elle est la forme la plus mortelle, dont la mortalité induite est de 20 % mais peut approcher 100% (GANIERE, 2004), et selon L'INMV (1994) le taux de mortalité chez le poussin induit par la pullorose est de 50%, il est de 20 à 60% chez les poulettes suite à une typhose.

Les lésions des salmonelloses aviaires sont caractéristiques à l'autopsie par le foie qu'est hypertrophié vert bronze, la rate est hypertrophiée, et ont un aspect cuit spécifique à une septicémie, et une entérite plus en moins hémorragique.

Chez les poussins on note la non résorption du sac vitellin, les reins sont pâles et présentent les dépôts d'urates. Le foie est hypertrophié avec des lésions nodulaires et dégénératives.

Le traitement anti-infectieux du cheptel avicole reconnu atteint de salmonellose à *Salmonella enteritidis, typhimurium, typhi, arizona, dublin, paratyphi et pullorum gallinarum*, strictement interdit (ARTICLE 8, ARRETE INTERMINISTERIEL N°06 du 20/01/2003).

Colibacilloses aviaires :

Les *Escherichia coli* aviaires, bien que considérés par beaucoup comme pathogènes secondaires, représentent à l'heure actuelle l'une des plus importantes causes de pertes économiques dans le secteur avicole et constitue aussi l'un des motifs de saisie les plus fréquents à l'abattoir (STRODEUR et MANIL, 2002).

L'Escherichia coli participe à des syndromes variés évoluant sous forme septicémique ou localisé : maladie respiratoire chronique, omphalite, synovite, salpingite, granulomatose. Elles sont en majorité à point de départ respiratoire (LECOANET, 1992 ; DHO-MOULIN, 1993).

a. Les colibacilloses respiratoires :

Elles sont répandues chez les poulets de chair élevés industriellement (LECOANET, 1992), causant un taux de mortalité de 30 à 50 %, cependant les pertes sont d'ordre économique avec une morbidité pouvant dépasser 50 % (STORDEUR, 2002).

Le colibacille est souvent un germe de surinfection d'une mycoplasmosse ou d'une virose à tropisme respiratoire (bronchite infectieuse) ou à une concentration trop élevée en agents irritants dans l'air (poussière, ammoniac) (NAKAMURA et al.1992), quelques souches peuvent être les causes primaires de l'infection (VILLATE, 2001).

Les symptômes se présentent par une anorexie, affaiblissement intense, râles, toux, jetage, éternement, larmolement, sinusite (VILLATE, 2001).

Les lésions observées sont des inflammations plus en moins productives de toutes les séreuses viscérales : péricardite, périhépatite, aérosacculite, péritonite, congestion des sacs aériens de la rate et du foie (JORDAN et PATTISON, 1996 ; VILLATE, 2001).

b. Autres infections à Escherichia Coli :

- **Colisepticémie** : on a un abattement et anorexie, à l'autopsie y'a une hypertrophie du foie et de la rate avec nécrose, distension de l'ampoule cloacale.
- **Coligranulomatose** : abattement et perte de conditions, à l'autopsie on trouve des granulomes dans le foie, le caecum et le duodénum.
- **Syndrome de la grosse tête** : gonflement de la tête et conjonctivite, à l'autopsie on a des oedèmes des sinus infra et péri-orbitaux avec exsudat caséeux.
- **Dermatite nécrotique** : elle n'a pas de symptômes caractéristiques, à l'autopsie on a des plaques de fibrine dans la partie inférieure de l'abdomen.

Le traitement avec les antibiotiques doit respecter les règles habituelles de l'antibiothérapie, les produits les plus utilisés sont : les sulfamides potentialisés (triméthoprime et sulfaquinoxaline) la soframycine, la fluméquine, l'aparamycine, l'oxytétracycline, et le chlortétracycline.

Pour la prévention on peut se baser sur une fumigation et/ou trempage des œufs dans une solution tiède de désinfectant avant incubation; maintenir la litière aussi à l'abri que possible des poussières; drainage convenable pour éviter la formation de flaques de boue.

Coryza infectieux :

Le coryza infectieux, appelé encore l'haemophilose est une maladie infectieuse, contagieuse provoquée par une bactérie gram négatif *Haemophilus gallinarum*, qui se traduit par une inflammation aigue des voies respiratoires supérieures : muqueuse nasale, sinus infraorbitaire, accompagnée d'une conjonctivite, cette infection peut être compliquée par des mycoplasmes et colibacilles (HAFFAR, 1992 ; VILLATE, 2001).

La transmission d'*Haemophilus* est horizontale : direct par contact entre animaux et inhalation des gouttelettes renfermant le germe ou indirecte par une alimentation et matériel souillés, le germe pénètre par les voies respiratoires supérieures et après son adhérence aux

muqueuses se développe in situ et provoque une dégénérescence cellulaire, et une hyperplasie de l'épithélium muqueux et glandulaire (HAFFAR, 1992 ; VILLATE, 2001).

La maladie peut être aiguë ou chronique, mais dans une infection pure à *Haemophilus*, elle ne persiste pas plus de deux semaines. Il y a un écoulement malodorant au niveau des yeux et des narines; la face et les barbillons sont gonflés; éternuements, toux, respiration difficile; perte d'appétit; chute de ponte. La mortalité est rare en absence de complications; si les sacs aériens sont contaminés, il peut y avoir des morts occasionnelles (HAFFAR, 1992 ; FANTAINÉ, 1992).

Pour le traitement y'a plusieurs substances anti-infectieuse qui sont actives contre l'*haemophilus gallinarum* : l'érythromycine, spectinomycine, tétracycline, furazoldine et aux association sulfamides-triméthorpine. Qui peuvent être distribués dans l'aliment et l'eau de boisson, assurent une guérison clinique.

Il est recommandé que le troupeau soit rigoureusement et régulièrement trié. Retirer tous les oiseaux ayant des lésions d'hypertrophie de la tête; ils peuvent être porteurs de l'infection. Ceux qui ont survécu à une atteinte devront être définitivement séparés des autres.

Pasteurelloses :

Pasteurellose ou choléra aviaire c'est une maladie infectieuse, virulente, inoculable, contagieuse d'évolution suraiguë, le plus souvent aiguë, parfois chronique, elle est prédomine en automne et en hiver et provoque de graves pertes économiques dans les élevages (SCHELCHER, 1992).

Cette infection est causée par *Pasteurella multocida*, et sa apparition est favorisée par les changement climatiques, les infections intercurrentes et les facteurs d'immunodépression (VILLATE, 2001 ; SCHERCHER, 1992).

La transmission de cette maladie est horizontale et surtout direct car le passage de la bactérie se fait au travers des muqueuses, dont elle pénètre essentiellement par la voie respiratoire, comme elle peut pénétrer par les voies buccale, conjonctivale, et cutanée lors des blessures possibles (VILLATE, 2001).

Les symptômes et les lésions observés sont distincts selon la forme de l'infection :

- **Forme suraiguë** : la mort est foudroyante le plus souvent, on remarque les oiseaux prostrés avant la mort, crête et barbillons violacés, troubles respiratoires, à l'autopsie on trouve une congestion intense de la carcasse, quelques pétéchies disséminées sur l'arbre respiratoire, le myocarde, et quelques viscères.
- **Forme aiguë** : elle se traduit par une fièvre élevée (> 44°C), anorexie, une soif intense, une respiration accélérée sifflante, une diarrhée de couleur grise ou jaune ou hémorragique, crête et barbillon enflés et violacés, à l'autopsie on trouve des hémorragies sous forme pointillé sur le myocarde, la trachée, tissu conjonctif sous cutané, et des petits grains blanchâtres sur le foi et la rate.
- **Forme chronique** : dans ce stade on a crête et barbillons pâle durs et ridés, gonflement des articulations et boiteries, une respiration difficile et bruyante, conjonctivite, jetage, éternuement, fonte musculaire, râles trachéaux, à l'autopsie on a

une grappe ovarienne déformée, une ponte abdominale, foyer de pneumonie, de pus dans les articulations, et un œdème inflammatoire des barbillons (VILLATE, 2001).

Pour le traitement, on peut utiliser les antibiotiques suivants : tétracycline, terramycine dans l'eau ou l'aliment, sulfamerazine dans l'eau ou en injection, et il doit être poursuivi au moins pendant 5 jours.

Campylobacteriose :

C'est une zoonose d'importance considérable, cette maladie est sporadique qui se manifeste chez la volaille sous forme d'entérite et dans le cas le plus poussé une hépatite - hépatite à vibrion (SIDHOUM et BRUGERE-PICOUX, 1992).

Cette infection est causée par *Campylobacter jejuni* qui est le second germe entéropathogène provoquant des désordres intestinaux après les salmonelles (VILLATE, 2001), mais dans des cas d'hépatite on peut isoler *Campylobacter coli* qui est très proche de *Campylobacter jejuni* (SIDHOUM et BRUGERE-PICOUX, 1992).

La contamination est hydrotellurique, et la transmission horizontale est la voie la plus commune, malgré la fragilité des campylobacters et leur capacité réduite de multiplication en dehors de l'hôte. Ce désavantage est compensé par leur présence en nombre élevé dans le tractus digestif de divers hôtes et en ayant une dose infectieuse très basse (10 cellules) (MEAD, 2004).

L'étude clinique dans le cas de dysenterie révèle un ballonnement intestinal. ce cas peut évoluer avec un stress, une importante immunodépression et en présence de souches virulentes vers une hépatite, suite à la migration des campylobacters du milieu intestinal avec bactériémie localisation hépatique. cette forme se traduit par un amaigrissement, anémie, une diarrhée jaunâtre et chute de ponte.

Les lésions observées sont une hypertrophie et friabilité du foie avec hémorragie et foyers de nécrose qui peuvent être observés aussi sur les reins et le cœur.

Il est impossible de réduire l'infection chez des animaux contaminés sur litière. Seule une décontamination comprenant un changement de la litière et une désinfection avec vide sanitaire de 7 jours permet d'éliminer les campylobacters présents dans les bâtiments. La contamination des volailles au cours de croissance est cependant difficile à éviter. Il importe surtout de décontaminer les carcasses de volailles (irradiation, désinfectants) pour éviter une contamination humaine (SIDHOUM et BRUGER-PICOUX, 1992).

Les infections vitellines (septicémie à pseudomonas) :

Pseudomonas aeruginosa est un élément normal de la flore buccale, cutanée ou digestive, c'est un germe tellurique pathogène opportuniste responsable d'infections vitellines et de septicémie, causant de la mortalité des embryons ou des jeunes poussins dans les couvoirs suite à des fautes hygiéniques (VILLATE, 2001).

Les symptômes accompagnés à cette infection sont : une apathie, un œdème facial, une diarrhée, et une conjonctivite. Les lésions observés sont : aérosacculite, périhépatite, péricardite avec présence de foyers de nécrose sur le foie, la rate, les reins et le cerveau (BURGERE-PICOUX, 1992).

Affections à staphylococcies :

Ce sont des affections fréquentes, elles sont dues à *Staphylococcus aureus* (BRUGER-PICOUX et SILIM, 1992), elles peuvent être rencontrées chez la majorité des espèces ou elles déterminent des lésions suppuratives à localisations multiples.

Les lésions manifestées par ce germe ubiquitaire sont nombreuses :

- **L'omphalite** : Cette infection bactérienne de la membrane vitelline est causée par des oeufs à couver contaminés, Elle se manifeste au cours de la première semaine et se caractérise par l'hypertrophie de l'abdomen des poussins et par une forte mortalité, à l'autopsie on trouve un ombilic non cicatrisé et une membrane vitelline distendue avec une couleur jaune-verdâtre anormale.
- **Les septicémies** : elles peuvent parfois toucher jusqu'à 30% de l'effectif, les sujets atteints présentent une congestion de la carcasse bien marquée, une diarrhée, et occasionnellement des lésions de nécrose hépatique, splénique, pulmonaire et cardiaque. Ces septicémies peuvent laisser des séquelles sous forme d'ostéomyélite et d'endocardite.
- **Les abcès** : on les retrouve sur la peau, au niveau des articulations et des vertèbres thoraco-lombaires (spondylites). l'extension du processus infectieux peut provoquer une compression de la moelle épinière entraînant une parésie, voire une boiterie ou paralysie.
- **La dermatite** : cette affection est très fréquente chez le poulet de chair, elle peut résulter de contusions ou de plaies cutanées au bout des ailes et des pieds, elle peut se transformer en gangrène à cause de l'intervention de *Clostridium perfringens*.
- **Les arthrites et synovites** : ce sont des tuméfactions des articulations chaudes, sensible à la palpation, et contient un exsudat fibrinopurulent de couleur blanc-jaunâtre. elles sont généralement observées chez le poulet à l'âge de 7 à 12 semaines.

La guérison étant très difficile à obtenir une fois les lésions installées, il est souhaitable d'éliminer les sujets malades, on peut néanmoins effectuer en tout début d'évolution de la maladie une antibiothérapie à base de tétracycline, chloramphénicol, tialumine, sulfamides, ampicilline. Il est cependant nécessaire de choisir l'antibiotique en fonction des résultats de l'antibiogramme car les staphylocoques sont souvent antibiorésistants.

La prévention ne peut être que sanitaire en raison de l'aspect ubiquitaire de *staphylococcus aureus*. L'élimination de ce germe est impossible dans les élevages, pour cela il faut prévenir les risque des lésion cutanées d'origine traumatique, et vacciner par nébulisation avec une souche non pathogène (souche 115 couagulase-négative) (BRUGER-PICOUX et SILIM, 1992).

Affections à streptococcies :

Les affections à streptococcies sont relativement peu fréquentes dues à plusieurs espèces streptocoques, dont les plus importants sont ; *Streptococcus zooepidemicus* du groupe C de LANCEFIELD (*S. gallinarum*), et *Streptococcus faecalis* du groupe D de LANCEFIELD (**BRUGER-PICOUX et SILIM, 1992**).

La transmission des streptocoques peut se réaliser par voie aérienne ou voie orale, les lésions et les symptômes diffèrent selon l'espèce incriminée :

La streptococcie à *S. zooepidemicus*, affecte principalement les poulets adultes elle se manifeste sous deux formes :

- **Forme aiguë** : les oiseaux meurent subitement ou après avoir présenté : une dépression marquée (maladie du sommeil), une cyanose de la face et de la tête, une exsudation nasale muco-sanguinolante, et une diarrhée jaunâtre.
- **Forme chronique** : cette forme se traduit par une apathie, une pâleur de la crête et des barbillons, et une diarrhée jaunâtre.

La streptococcie à *S. faecalis*, affecte les oiseaux à tout âge par l'intermédiaire des œufs avec atteinte des embryons et des poussins, elle se manifeste sous deux formes aussi :

- **Forme aiguë** : correspond à une septicémie où les animaux sont trouvés souvent morts après avoir présenté une apathie, une profonde dépression, une pâleur de la crête et des barbillons, et une diarrhée.
- **Forme chronique ou subaiguë** : elle a comme symptômes un amaigrissement accompagné d'une boiterie, une conjonctivite et une blépharite fibrinopurulente, une endocardite dans les cas graves.

Les lésions observées dans les formes aiguës sont : une congestion de la carcasse, une splénomégalie, un foie légèrement hypertrophié et friable avec ou sans foyers de nécrose miliaire et parfois hémorragique, un exsudat sanguinolent dans le péricarde et le péritoine, et une omphalite chez les jeunes poussins. Dans les formes chroniques on a une déshydratation accompagnée d'un amaigrissement, salpingite avec déformation des œufs, péricardite, endocardite, arthrite, synovite, et aérosacculite.

Pour le traitement des formes aiguës, certains antibiotiques semblent être efficace comme la pénicilline, l'érythromycine, et les tétracyclines (**BRUGER-PICOUX et SILIM, 1992**).

Tableau 3 : Les autres infections bactériennes aviaires (AUDURIER, 1984 ; GROSSET, 1984 ; MOLLARET, 1984 ; SEBALD, 1984 ; BRUGERE-PICOUX et SLIMI 1992 ; ALOGNINOIWA, 1992 et VILLATE, 2001 ; DROUIN et al, 2003)

Maladie	Agent infectieux	sources	transmission	symptômes	lésions
Botulisme	Clostridium botulinum	Aliments avariés contaminé	Horizontale	Paralysies flasques (indolence tête et cou, ailes et pattes étalés mollement sur le sol sans possibilité de mouvement	Congestions et hémorragies des viscères
Entérite nécrotique	Clostridium perfringens	Poussière, sol, parfois en faible quantité dans les intestins de l'homme et des animaux	Horizontale	Apathie, diarrhée sanguinolente	Intestin enflammé recouvert d'un enduit noirâtre, hémorragies intramusculaire
Entérite ulcéralive	Clostridium colinum			Apathie, anorexie, plumage ébouriffé	Ulcère de la muqueuse intestinale, Hypertrophie de la rate, et nécrose du foie
Dermatite gangréneuse	C.sordelli C.seticum C.perfringens			Chute de plumes, placards nécrotiques rougeâtres	Rougeur du tissu sous cutané avec parfois production de gaz (emphysème)
Listériose	Listeria monocytogene	Sécrétions nasales et matières fécales	Horizontale	Septicémie, torticolis, et paralysie	Splénomégalie avec nécrose sur le foie et le cœur
Tuberculose aviaire	Mycobacterium avium	Fientes des malades	Horizontale (par contact ou orale)	Boiteries Amaigrissement Diarrhée persistante	Nodules caséeux enserrant la base des follicules plumeux, et sur les sur les viscères
Yersiniose ou pseudo-tuberculose	Yersinia pseudotuberculosis	Eau, sol, aliments souillés par les fèces	Horizontale (par voie orale)	Apathie, dyspnée, diarrhée alternante avec des phases de constipation	Splénomégalie, hépatomégalie, entérite avec nécrose sur les viscères et les muscles

B.3.2. Impact sanitaire de certaines pathologies aviaires :

Certes que les maladies aviaires provoquent des pertes économiques importantes dans les élevages, mais leur impact n'est pas limité sur ça, car il peut altérer la santé humaine par les germes véhiculés par la chaîne alimentaire au consommateur et entraîner des toxi-infections alimentaires collectives (TIAC).

La majorité des toxi-infections alimentaires causées par la consommation des produits avicoles sont dues à des germes bactériens, dont les principaux sont *Salmonella enteritidis* et *Campylobacter jejuni*.

La salmonellose est la toxi-infection alimentaire la plus courante et la plus répandue. Elle représente une charge importante pour la santé publique et un coût considérable pour la société de nombreux pays. Chaque année, des millions de cas sont signalés partout dans le monde, entraînant des milliers de décès (OMS, 2002).

Les poulets, les œufs de consommation et les produits à base d'œufs crus, contaminés par *Salmonella enteritidis* constituent une source potentielle de l'infection, ces derniers passent dans une chaîne afin d'arriver à la table du consommateur, dès la production ; distribution ; stockage ; conservation, à chaque maillon de cette chaîne les fautes ou les négligences peuvent survenir, favorisant ainsi la multiplication des salmonelles et qui finalement conduisent à la toxi-infection (BANTMAN, 2003).

La contamination est possible à l'intérieur des œufs, par le couvoir, par l'aliment (farines animales non thérmissées), par le bâtiment (mauvais vide sanitaire). Les œufs se contaminent principalement par les fientes, aussi en transovarien : dans un élevage contaminé le taux initial d'un œuf infecté fraîchement pondu est inférieure à 10^5 salmonelles/gramme, ce taux peut se multiplier et atteindre 10^{11} salmonelles/gramme en 2 jours seulement et à température ambiante (HUBERT, 2003). Les carcasses des poulets peuvent être contaminées au niveau des abattoirs.

En second lieu on trouve les toxi-infections alimentaires dues au *Campylobacter jejuni* causées par la consommation des carcasses contaminées, les volailles sont souvent porteuses de campylobacter, la contamination croisée peut avoir lieu lors de plumaison et l'éviscération. Elle est la deuxième cause d'hospitalisation et la troisième cause de décès en France (INVS, 2006).

Il est important d'avoir des chiffres fiables concernant les cas des TIAC pour pouvoir communiquer au public. Or, ce n'est pas le cas dans notre pays et cela justifie une approche épidémiologique.

Ces infections et leurs conséquences (frais médicaux, perte des jours de travail, hospitalisation et décès) sont cependant évitables par les mesures de prévention et de contrôle mises en place au niveau de la production, de la distribution et de la consommation des denrées alimentaires.

Un nouveau problème a été identifié, depuis le début des années 90, c'est l'apparition des souches résistantes à une série d'antimicrobiens comprenant des agents thérapeutiques majeurs en médecine humaine. Ces souches résistantes menacent d'entraîner un grave

problème de santé publique. Cette résistance résulte de l'utilisation d'antimicrobiens à la fois en médecine humaine et dans l'élevage animal. Le problème est encore majoré lorsque cette multirésistance concerne les antimicrobiens d'importance critique (OMS, 2002).

Chapitre II

Les risques liés à l'utilisation des antibiotiques

L'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire et dans la production animale suscite actuellement certaines craintes dans le grand public. Il est évident que toute utilisation d'antibiotique médicale ou vétérinaire exerce une pression de sélection sur les bactéries concernées et de ce fait, conduit à une escalade du problème d'antibiorésistance et à d'autres menaces à long terme (**STEFFEN et al, 2000**).

La conséquence directe de la résistance aux antibiotiques en élevage est l'échec thérapeutique, car l'utilisation d'antibiotique est encore trop souvent faite sans antibiogramme préalable (**CHASLUS-DANCLA, 2003**). Pour la santé humaine, le risque peut être de deux ordres : risque posé par les résidus dans les aliments et le risque de transfert des résistance

A. Risque lié aux résidus d'antibiotiques :

L'utilisation d'antibiotiques qu'elle soit à titre thérapeutique ou comme facteur de croissance chez les animaux pourrait faire l'objet d'une présence anormale de résidus dans les denrées alimentaires d'origine animal, en cas où les délais d'attente ne sont pas respectés c'est-à-dire le délai à observer entre la dernière administration à l'animal de l'antibiotique et le moment où celui-ci ne présente plus de résidus dans ses tissus (viande) ou ses productions (œufs) (**FOLLET, 2001**).

La consommation de quantités considérables de viande contenant des doses illégales d'antibiotiques peut sélectionner des résistances par voie intestinale (**LOCHOUARN et PETTY, 1999**). Il y a également un risque allergique. Du fait que les antibiotiques peuvent être reconnus comme des substances étrangères par le système immunitaire, ce qui peut entraîner une sensibilisation chez certains individus. Les antibiotiques les plus fréquemment associés à des réactions allergiques sévères sont : les pénicillines, céphalosporines et les sulfamides (**TALLY, 1999**).

Par exemple, si on consomme régulièrement des viandes ayant de petites quantités de pénicilline (résidus). Alors que l'on n'a jamais été traité avec cet antibiotique, on peut, si l'on a un terrain allergique, contracter une allergie à la pénicilline au cours du premier contact lors d'un traitement à cet antibiotique, du fait que les pénicillines se situent en première place dans les réactions allergiques car elles peuvent se fixer aux protéines et induire une réponse immunitaire à IgE (**LOCHOUARN et PETTY, 1999 ; TALLY, 1999**).

Des risques toxiques peuvent être encourus par le consommateur suite à la persistance des résidus d'antibiotique. On observe souvent une diarrhée causée par un changement de la flore intestinale (**TALLY, 1999**).

Le problème des résidus ne doit plus se poser, au terme de la mise en place de la législation (**EUROPEENNE en 1997**) qui a conduit à la définition des limites maximales des résidus (LMR) conduisant au retrait des antibiotiques toxiques dont les limites n'étaient pas acceptables, c'est le cas du chloramphénicol et des nitro-imidazoles (**CHASLUS-DANCLA, 2003**).

B. La résistance :

La résistance bactérienne aux antibiotiques est apparue rapidement après leur introduction dans le traitement des maladies infectieuses. Cette résistance est un facteur majeur compliquant le traitement des infections bactériennes et la dissémination des multi-résistances.

B.1. Historique :

L'adaptation des bactéries aux agents antimicrobiens n'est pas une notion récente. Ce phénomène est connu depuis le tout début de la bactériologie. Un article inspiré par Pasteur lui-même y fait allusion dans le premier numéro des annales de l'institut Pasteur ; Kossiakoff y signale la modification du comportement de souches bactériennes vis-à-vis de l'acide borique.

Ehrlich, au début de siècle, observant le développement de la résistance des trypanosomes aux dérivés du triphénylméthane redoute qu'il ne soit de même pour les bactéries (SOUSSY. C.J, DUVAL. J, 1995).

Il semble que ces observations des anciens auteurs aient été oubliées lorsque, au cours de la deuxième guerre mondiale, fut utilisée pour la première fois la pénicilline. Ceci avait suscité le grand espoir de voir les maladies infectieuses à jamais jugulées. Malheureusement, l'introduction des ATB en médecine humaine fut rapidement suivie par l'apparition de bactéries devenues résistantes (COURVALIN. P, PHILIPPON. A, 1989).

Tableau 4 : Historique de l'identification des premières résistances observée pour certains antibiotiques (EMEA, 1999).

Antibiotique	Découverte	Premières utilisations en thérapeutique	Premières résistances identifiées
Pénicilline	1940	1942	1943
Streptomycine	1944	1947	1947
Tétracycline	1948	1952	1956
Erythromycine	1952	1955	1956
Acide nalidixique	1960	1962	1966
Gentamicine	1963	1967	1970
Céphalosporines	Date non disponible	1980	1985
Fluoroquinolones	1978	1982	1985

B.2. Définition :

Une souche est dite (résistante) lorsque la concentration d'ATB qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que celle qui inhibe la majorité des autres souches de la même espèce (OMS 1961).

Une souche bactérienne est dite résistante à un ATB donné, quand elle est capable de se développer en présence d'une concentration en ATB significativement plus élevée que celle habituellement active sur les souches de cette espèce (LELERC et al, 2001).

La résistance, pour le clinicien est le synonyme de risque d'échec thérapeutique, c'est à dire la capacité d'une bactérie à se multiplier en présence d'une concentration d'ATB égale ou supérieure à celle que l'on peut obtenir in vivo (VINCENT JARLIE, 1997). Ce qui fait que la résistance aux ATB n'est pas seulement un problème microbiologique, mais il tient compte également des aspects pharmacodynamique, pharmacocinétique et clinique des ATB.

B. 3. Origine des résistances :

Selon l'origine, on distingue deux types de résistance naturelle et acquise.

B. 3.1. La résistance naturelle (intrinsèque) :

Résistance naturelle c'est une insensibilité aux ATB, existant naturellement chez tous les membres d'un genre ou d'une espèce bactérienne. Elle fait donc, partie du patrimoine génétique normal du germe (YALA. D et al, 2001). Elle est liée à leur fonds génétique et contribue à définir le spectre d'activité des ATB (HIDRI. N et al, 2001). La résistance naturelle a comme support génétique le chromosome bactérien. Ce qu'est logique étant donné sa pérennité et les mécanismes impliqués sont le plus souvent un défaut de pénétration intrabactérienne ou l'inactivation par des systèmes enzymatiques bactériens (JARLIER.V, 1997).

Tableau 5 : Quelques exemples de résistance naturelle (HIDRI et al, 2001 ; WIERZBICKI, 2003).

Mécanismes	Bactéries	Antibiotiques
Défaut de pénétration par imperméabilité	Bactérie pyocyanique et entérobactéries	ATB hydrophobes (pénicilline G et macrolides, acide fusidique, rifampicine). -Glycopeptides
	Anaérobies (pas de transport O ₂ dépendant)	Aminosides
Défaut de pénétration par efflux	Bactérie pyocyanique grâce au système <u>MEXXY-oprM</u>	Chloramphénicol Tétracyclines Erythromycine Triméthoprim β -lactamines
Absence ou défaut de cible	Mycoplasma Gram+ (pas de membrane externe)	β -lactamines Colistine Aztréonam
Inactivation enzymatique	Entérobactéries et bactérie pyocyanique	β --lactamines
	<i>Serratia prodidencia</i>	Aminosides

B. 3.2. La résistance acquise :

Elle est propre à certaines souches ayant par rapport à l'espèce à laquelle elles appartiennent un comportement vis-à-vis des antibiotiques « anormal » qui est le résultat de modifications génétiques (JARLIER, 1997 ; BERCHE et al, 2001). Le terme de résistance acquise s'applique au processus rendant résistante une population bactérienne initialement sensible. Cette résistance peut concerner un ou plusieurs ATB et s'exprime suite à la pression sélection induite par un contact avec un ATB (FLUIT et al, 2001).

B. 3.2.1. Support génétique des résistances :

La dissémination des gènes de résistance nécessite leur présence sur des supports génétiques ou leur capture par des systèmes spécifiques capables d'assurer cette dissémination. Ces supports peuvent être le chromosome, les plasmides, les transposons ou les intégrons (MERLIN et TOUSSAINT, 1999). D'un point de vue génétique, la résistance aux agents antimicrobiens est due soit à la modification de l'information génétique endogène (mutation), soit à l'acquisition de matériel génétique exogène (plasmide ou transposon) (COURVALIN, P, PTRIEU-CUOT, 1989).

B. 3.2.1.1. La résistance par mutation chromosomique :

Cette résistance peut être soit due à des mutations soit à la présence de gènes de résistance impliquant d'autres mécanismes de résistance.

La résistance par mutation est comme principal avantage, en terme de dissémination, d'être héritée de façon stable par la progéniture et avec une fréquence comprise entre 10^6 et 10^9 par génération. De plus elle est indépendante de l'usage de l'antibiotique. Généralement cette mutation est réparée par les mécanismes cellulaires (COURVALAIN, 1997). C'est un événement rare concernant une bactérie sur un à dix milliards. Il s'agit d'une mutation du chromosome bactérien sur un locus contrôlant la sensibilité à un ATB. C'est un événement spontané, c'est à dire non provoqué directement par la présence de l'ATB, spécifique et indépendant, n'entraînant que la résistance à un ATB ou à une famille d'ATB. Dans un deuxième temps, l'exposition de la population bactérienne à un ATB donné va sélectionner les souches résistantes qui sont habituellement peu nombreuses et leur permettre de développer (BOURIN, M et al, 1993). La mutation chromosomique entraîne la modification des structures cellulaires préexistantes (COURVALAIN, 1997).

B. 3.2.1. 2. La résistance véhiculée par les plasmides, transposons et intégrons :

➤ Les plasmides :

Les plasmides sont des molécules d'ADN bicaténaire circulaire, douées de répllication autonome et qui sont transmises de façon stable au cours des générations. Ces plasmides bactériens sont le support d'une large variété de caractères qui confèrent à la bactérie hôte une grande souplesse génétique (AARESTRUP et al, 2001).

Le mécanisme de répllication d'un plasmide donné détermine sa gamme de cellules-hôtes : quelques plasmides sont capables de se répliquer uniquement chez des bacilles

entériques, d'autres uniquement chez les pseudomonas alors que certains se retrouvent dans plusieurs espèces ou dans plusieurs genres.

Ils sont pour la plupart conjuguatifs. Ils possèdent des gènes pour les pili et pour un mécanisme spécialisé de réplication de l'ADN, ce qui leur permet d'être transféré d'une bactérie à une autre, par un pont cytoplasmique interbactérien ou par l'intermédiaire de pili sexuels. Les plasmides non conjuguatifs ne peuvent être transférés d'une cellule à une autre que si ils cohabitent avec un plasmide conjuguatif (**GRIFFITHS et al, 2002**).

Les plasmides portant un ou plusieurs gènes de résistance sont appelés (plasmides R souvent dénommés « facteurs R »). Ils peuvent aussi contenir différents gènes assurant d'autres fonctions. Ces plasmides R peuvent conférer la résistance à un ou plusieurs antibiotiques appartenant à des familles différentes (**AARESTRUP et al, 2001 ; COURVALIN. P et PTRIEU-CUOT, 1989**)

Les plasmides peuvent être intégrés en totalité ou en partie au chromosome bactérien. Ils peuvent constituer des vecteurs pour les transposons et les intégrons (**GRIFFITHS et al, 2002**).

➤ Les transposons :

Les transposons sont des éléments génétiques (appelé souvent « gènes sauteurs ») qui peuvent s'insérer (se transposer) dans l'ADN, indépendamment du processus de recombinaison habituellement requis, puisqu'ils ne nécessitent pas de relation (homologie) avec le brin d'ADN dans lequel ils s'insèrent.

La nature des éléments génétiques transposables signifie qu'il n'y a pas de portion du génome bactérien qui ne peut être transféré à d'autres bactéries. Les transposons sont donc des éléments-clés dans la formation des plasmides R et la raison pour laquelle des plasmides d'origines diverses possèdent souvent des gènes identiques.

Les transposons porteurs des gènes de résistance peuvent se transposer d'un plasmide à un autre, ce qui explique le développement de plasmides multi-résistants aux antimicrobiens. Ils peuvent se transposer d'un plasmide à un chromosome et certains transposons peuvent même amener des bactéries à se conjuguer, comme des plasmides (**LEVY, 2001**).

Chez les bactéries gram négatif, les transposons ne sont jamais conjuguatifs, alors que chez les bactéries gram positif ils peuvent l'être. Cependant, si un transposon est intégré à un plasmide conjuguatif, son transfert horizontal devient possible même chez les bactéries gram négatives.

L'expression du ou des gènes de résistances localisés sur un transposon, nécessite la présence du ou des antibiotiques en question. Les antibiotiques créent un environnement dans lequel les bactéries possédant le gène de résistance sont avantagées, donc le taux de transfert de ces gènes est augmenté (**MERLIN et TOUSSAINT, 1999**).

➤ Les intégrons :

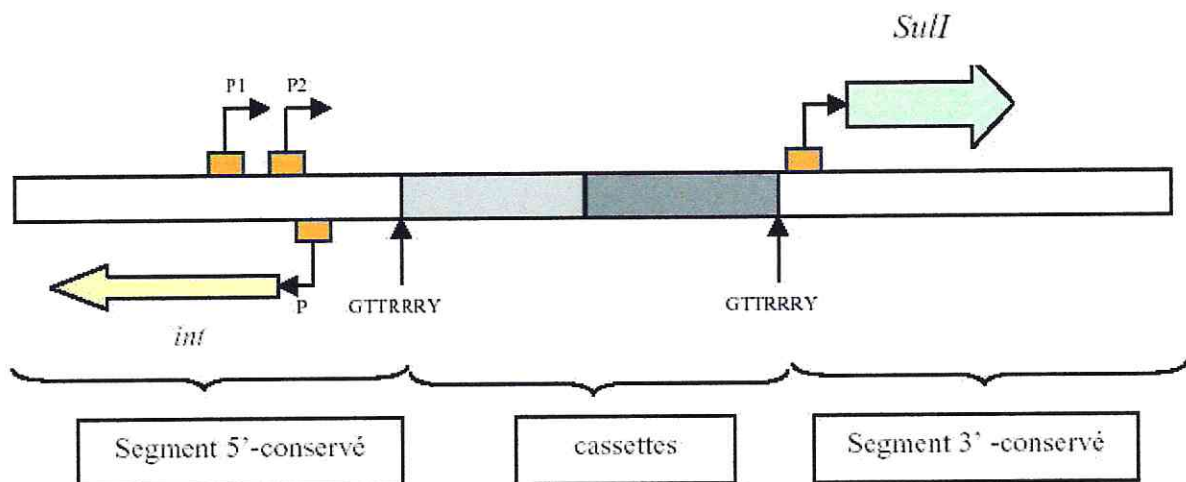
Les intégrons sont d'efficaces systèmes de capture, de dissémination et d'expression de gènes de résistance. Un intégron est généralement un élément d'ADN non mobile, ayant deux segments conservés encadrant une région centrale dans laquelle un gène « cassette » codant

pour la résistance ou d'autres fonctions peut être inséré. Un ou plusieurs gènes cassettes peuvent s'intégrer dans la région centrale, ce qui se fait par une recombinaison homologe (PLOY, 2000 ; LEVY, 2001). Un des deux segments conservés, le segment 5', code pour l'intégrase, enzyme responsable de l'insertion des « gènes cassettes » et contient le promoteur nécessaire à l'expression de ces cassettes. L'autre segment conservé, le segment 3', peut être un autre gène de résistance comme le gène *sulI* conférant la résistance aux sulfamides.

Les cassettes sont de courtes structures, détectées pour moment que chez les bactéries Gram négatif. Elles sont constituées d'un seul gène lequel est dans la majorité des cas un gène de résistance aux antibiotiques et d'un système d'intégration (et d'excision) lui permettre de se fixer sur l'intégrant. Plus de 40 cassettes ont été identifiées et seulement cinq d'entre elles ne concernent pas un gène de résistance aux antibiotiques (PLOY, 2000).

Les intégrons d'origine chromosomale, plasmidique sont identifiés comme les facteurs à l'origine de la multirésistance des entérobactéries (CANOTHE *et al*, 1983).

Jusqu'à présent, trois classes distinctes de résistance à intégrons ont été décrites avec plus de 60 gènes codant pour la résistance aux différents antibiotiques (ESSACK, 2000).



Les flèches indiquent la direction de la transcription. L'emplacement et la direction des promoteurs sont indiqués. Les séquences GTTRRRY indiquent les points de crossing-over pour l'intégration spécifique de site des cassettes.

Figure 14 : Structure générale des intégrons (PLOY, 2000).

B. 3.2.2 Mécanismes de transfert de gènes :

Selon GRIFFITHS *et al* (2002), LEVY (2001) les plasmides, transposons et intégrons sont diffusés verticalement durant la division cellulaire, mais ils peuvent aussi être transférés horizontalement entre bactéries d'une même espèce ou d'espèces et de genres différents par transduction, conjugaison et transformation.

➤ **Transduction :**

La transduction consiste en un procédé de transfert de gènes de résistance plasmidique ou chromosomique de bactérie à bactérie par l'intermédiaire de bactériophages.

➤ **Conjugaison :**

La conjugaison bactérienne est le transfert d'un plasmide ou d'un transposon entre une bactérie donatrice et une bactérie réceptrice par un pont cytoplasmique ou l'intermédiaire par de pili sexuels.

➤ **Transformation :**

La transformation est un mode de transfert d'ADN libre provenant d'une cellule bactérienne lysée vers une cellule destinataire compétente.

Ce mécanisme jouerait un rôle limité dans les transferts des gènes de résistance car cet ADN libre est rapidement dégradé dans l'environnement et seulement quelques bactéries comme *Streptococcus pneumoniae* ou encore *Bacillus spp* présentent la capacité naturelle à prélever de l'ADN libre.

Grâce à ces mécanismes de diffusion des gènes, de vastes réservoirs de gènes et de bactéries commensales résistantes aux antibiotiques sont constitués. C'est alors dans ces réservoirs que des bactéries pathogènes vont venir puiser de nouveaux gènes de résistance.

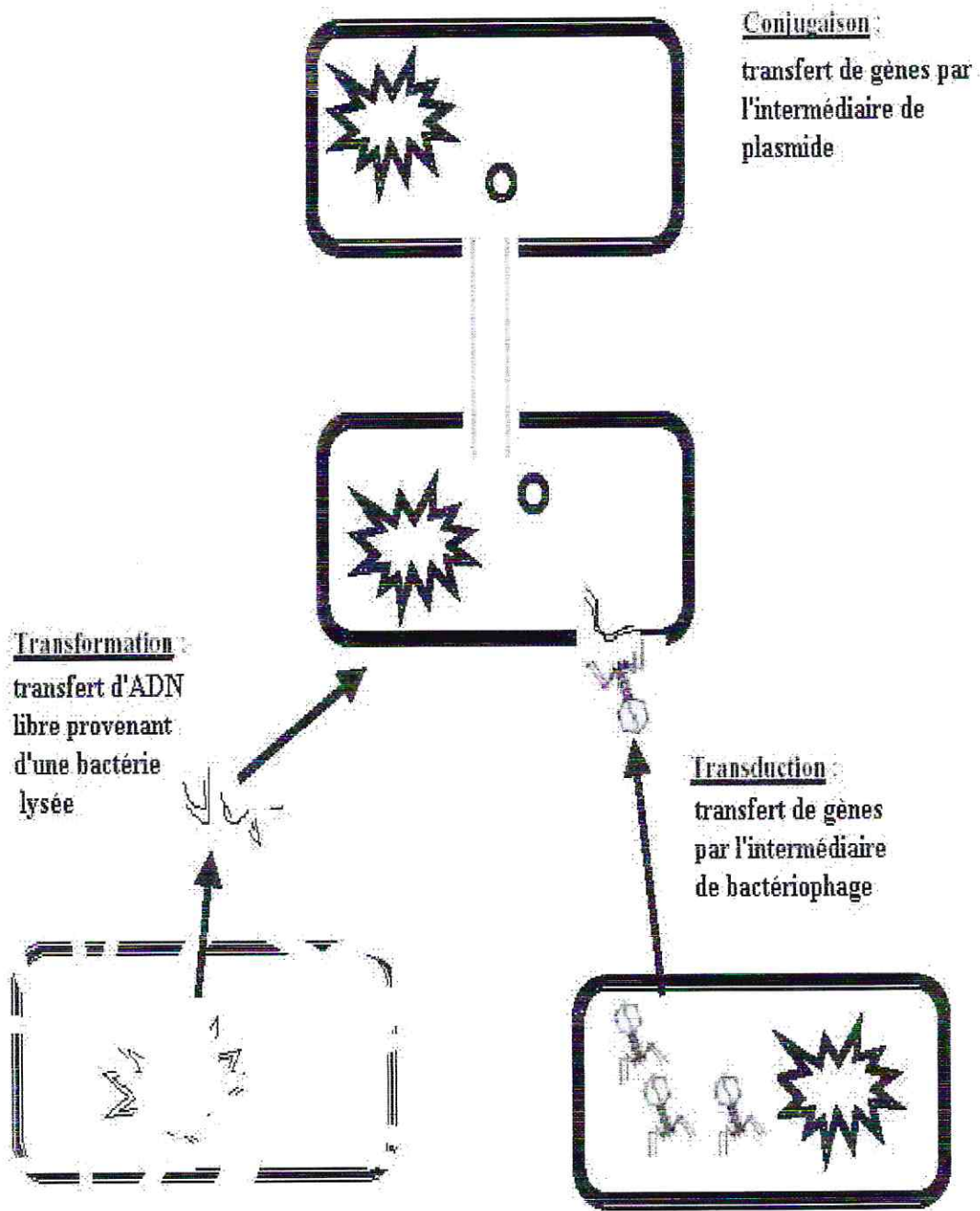


Figure 15 : Mécanismes de transfert de gènes (SCHWARTZ et CHASLUS-DANCLAS, 2001)

B. 3.3 Mécanismes des résistances acquises :

Les mécanismes mis en œuvre par les bactéries pour résister aux antibiotiques sont variés. Certains mécanismes confèrent spécifiquement une résistance à un antibiotique ou à une famille d'antibiotiques. D'autres mécanismes présentent une spécificité d'action plus faible et peuvent donc conférer une résistance à de nombreux antibiotiques.

Les mutations induisent le plus souvent la modification de la cible de l'antibiotique dont l'affinité est diminuée. Ce phénomène prédomine chez les bactéries Gram-positif (HIDRI *et al*, 2001).

D'après LELERC *et al* (1995); JARLIER (1997), Il existe plusieurs mécanismes par lesquels les micro-organismes peuvent exprimer une résistance aux antibiotiques grâce aux gènes étrangers : Inactivation enzymatique, diminution de la concentration cellulaire de l'antibiotique et rarement modification de la cible de l'antibiotique.

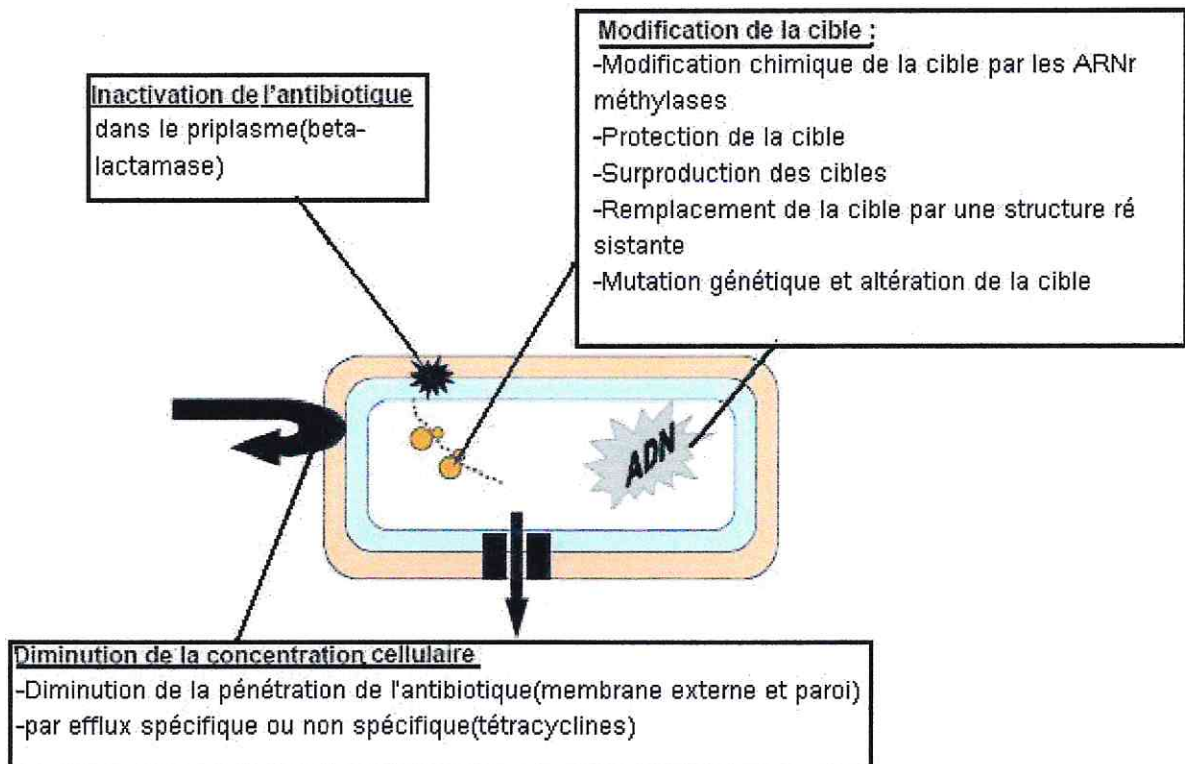


Figure 16 : Mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques (FLUIT *et al*, 2001).

➤ **Production d'enzymes capables de détruire le médicament actif :**

Plusieurs enzymes sont connues pour inactiver les ATB certaines détruisent directement la molécule ATB, c'est le cas des bêta-lactamases, les hydrolases et les estérases. D'autres se contentent d'inactiver les ATB en ajoutant sur la molécule des groupements acétyl, adényl ou phosphorique (BRYSKIER, 1999 *et* BOURIN. M *et al*, 1993).

Le spectre d'activité de ces enzymes est généralement limité à quelques molécules ou une famille d'antibiotiques (MASSOVA *ET* MOBASHERY, 1998)

➤ **Modifications de la cible :**

Différentes mécanismes sont responsables :

- Modification chimique de la cible par les ARNr méthylases codées par un gène de résistance (**PATRICK, 2004**). La modification de cible par l'ARNr méthylase a été détectée chez de nombreuses bactéries Gram positif ainsi que quelques bactéries gram négatif (*Escherichia coli*, *Bactéroides* spp.). Ces ARNr méthylase sont codés par le gène **erm** qui est lui-même porté par un plasmide ou transposon. Le produit de ce gène va modifier un résidu adénine dans une région conservée de l'ARNr 23S cette méthylation confère à la bactérie une résistance croisée aux macrolides, lincosamides et streptogramines du groupe B. On parle de résistance MLS (**SKOLD, 2001**).
- Protection de la cible : certaines bactéries résistent aux ATB grâce à un système de protection ribosomale. Ce sont des protéines cytoplasmiques protectrices qui sont codées par des gènes **tet** (**DUVAL et SOUSSY, 1995**). Il existe 8 classes de gènes **tet** dont certains se retrouvent communément sur des transposons qui peuvent être transférer à une large variété d'hôtes (en particulier le gène **tet (M)**) (**SCHAWRZ et CHASLUS-DANCLAS, 2001**).
- Surproduction des cibles due à des mutations chromosomiques de certains gènes (**dfr**), surproduction de certaines enzymes cibles de l'ATB tel que dihydrofolate réductase. (**COURVALIN, 1997**).
- Remplacement de la cible par une structure résistante, des variants des enzymes cibles qui sont respectivement insensibles et codées par des gènes de résistances (**ROY, 1997**). Certains gènes de résistance sont portés par des transposons ou des plasmides, ont été identifiés chez des bactéries Gram négatif (DHPS hautement résistante aux sulfamides) et autres phylogénétiquement séparés, se propagent efficacement sous forme de cassette dans des intégrons, et sur de transposons et des plasmides (DHFR insensibles pour la triméthoprime). Il existe également de nombreux exemples de résistance chromosomique avec divers degrés de complexité, allant des simples changements de bases dans les gènes cibles aux échanges par transformation et recombinaison des gènes entiers ou de partie de gènes, formant des structures de gènes en mosaïque (**SKOLD, 2001**).
- Mutation génétique et altération de la cible, tel que des mutations sur les gènes codant pour la DNA-gyrase (GyrA et GyrB), la topoisomerase IV (Par cet ParE) et l'ARN ribosomal (16S et 23S), provoquent leur altérations et les rend résistantes à l'action des ATB (**GRIFFITHS et al, 2002**).

➤ **Diminution de la concentration cellulaire de l'ATB :**

Pour réduire la concentration intracellulaire en antibiotique, la cellule bactérienne peut soit limiter l'afflux des molécules soit augmenter l'efflux, en éliminant l'antibiotique par divers moyens. Il existe deux mécanismes connus :

- Modifications des porines ou des lipopolysaccharides de la membrane externe peuvent induire une résistance en réduisant le passage transmembranaire des ATB .La diminution de perméabilité concerne souvent plusieurs ATB et aboutit alors à une multirésistance (**PAGE et al, 1999**).

Le lipopolysaccharide : Divers altérations peuvent modifier la structure du LPS et ainsi modifier les propriétés de surface des bactéries. En raison de l'apparence de leur

colonies, des mutants ne possédant pas l'antigène O sont dits « S, rugueux » (R, pour rough), en opposition aux souches qui le possèdent, qui sont dites lisses (S, pour smooth). Des altérations peuvent aussi concerner la région du core. Les caractéristiques principales du LPS intervenant dans son rôle de barrière sélective aux agents du milieu externe et son importante charge négative. Un changement dans la charge de la couche de LPS a été rapporté chez *Pseudomonas aeruginosa* pour empêcher l'antibiotique fortement chargé positivement, comme les aminosides, de traverser la membrane externe (SCHARZ et CHASLUS-DANCLA, 2001).

Porine : Les porines sont des protéines qui forment des canaux permettant la diffusion à travers la membrane externe de petites molécules hydrophiles (HANCOCK, 1997). Deux classes de porines peuvent être distinguées. Certaines porines possèdent un site de fixation à l'intérieur du canal qui les rend spécifiques d'un type de substrat. Les porines non spécifiques permettent la diffusion de molécules polaires de poids moléculaire inférieur à 600 Da. Une modification de structure des porines ou plus simplement une diminution du nombre de porines sur la membrane externe va permettre à certaines bactéries de résister à certains antibiotiques (DENYER et MAILLARD, 2002).

- L'efflux actif : Est un des mécanismes de résistance mis en évidence récemment. Il permet de maintenir une concentration intracellulaire non inhibitrice, il est mis en œuvre par un système de pompe (protéines membranaires) codées par des gènes *têt* (mutation dans des gènes régulateurs de bactéries à Gram négatif). Ces pompes peuvent être spécifique ou multidrogues (POYART, 2002). Ce mécanisme d'efflux est un moyen pour les bactéries à Gram négatives de maintenir une concentration sub-inhibitrice en antibiotique dans la cellule. Le rôle des efflux dans les mécanismes de résistance a été décrit la première fois pour la tétracycline au début des années 80 par deux groupes de chercheurs Ball et al. (1980) et MC Murry et al. (1980). Depuis, ce mécanisme de résistance a été décrit chez de nombreuses espèces bactériennes et pour de nombreux antibiotiques. De nombreux gènes impliqués ont été clonés et séquencés. Les systèmes de pompes d'efflux impliqués dans le rejet d'antibiotiques sont généralement classés en trois familles selon des homologues de séquences d'acide aminés. On distingue la « major facilitator superfamily » (MFC), la « resistance-nodulation-division family » (RND), et la « multidrug and toxic compound extrusion family » (MAT) (POOLE, K, 2001). L'énergie nécessaire au fonctionnement de ces pompes est fournie par le gradient de concentration protonique entre l'extérieur et l'intérieur de la bactérie. Ces pompes d'efflux présentent une très faible spécificité elles sont donc aussi nommées « transporteurs multigroques ».

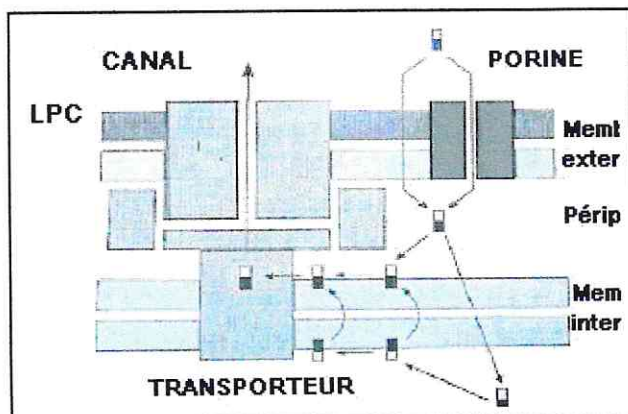


Figure 17 : La pompe à efflux chez Les bactéries Gram négatives (POOLE, K, 2001).

Les pompes d'efflux sont composées de trois parties : un transporteur localisé dans la membrane interne, un canal au niveau de la membrane interne et un lipoprotéine faisant la jonction au niveau du périplasme. Ce système permet donc d'expulser l'antibiotique directement dans le milieu extérieur. Cette expulsion est un atout majeur car une fois dans le milieu extérieur, l'antibiotique doit à nouveau faire face à la faible perméabilité de la membrane externe. Le transporteur de la membrane interne des bactéries à Gram négatif est similaire aux transporteurs « multi-drogues » des cellules eucaryotes et des bactéries Gram positif. Il reconnaît le substrat dans la membrane interne et l'expulse. Il ne y'a pas d'accumulation dans le périplasme (POOLE. K, 2000).

Le tableau 7, présente une récapitulation des différents mécanismes et support génétique de résistance aux différents antibiotiques.

Tableau 7 : Les mécanismes et le support génétique de la résistance bactérienne acquise aux antibiotiques (LELERC *et al*, 1995 ; BRYSKIER, 1997).

Antibiotiques	Mécanismes biochimiques	Détermination génétique
β -lactamines	-réduction de la perméabilité -hydrolyse enzymatique du cycle B-lactame par les B-lactamases -efflux actif -modification de la cible (PLP)	- acquisition de gènes - mutation
Aminosides	-phosphorylation, acétylation ou nucléotidylation de l'ATB (acétyl, adényl, phosphotransférase) -altération d'une protéine ribosomale -altération des porines du système de transport membranaire de l'ATB	- acquisition de gènes -mutation
phénicolés	-acétylation enzymatique de l'ATB - altération des porines de la membrane externe	-acquisition de gènes - mutation
Tétracyclines	-excrétion active de l'ATB -protection des ribosomes -altération des porines de la membrane externe	-acquisition de gènes - mutation
MLS	-modification enzymatique de l'ATB - altération de l'ARN 23S (diméthylation d'une adénine)	acquisition de gènes
Quinolones	-altération de la sous-unité A de l'ADN gyrase - altération des porines -excrétion active de l'ATB	-mutation
Sulfamides	-hyper production du PABA -production d'une DHPS soit en excès (a) ou anormale (b) ou supplémentaire(c)	-mutation -mutation (a et b) -gènes étrangers(c)
Trimethoprime	-auxotrophie acquisition de gènes en thymine - production d'une DHFR soit en excès (a) ou anormale (b) ou supplémentaire(c)	-mutation -mutation (a et b) -gènes étrangers(c)
Rifamycine	- altération de l'ARN polymérase	-mutation
Glycopeptides	-protection du dipeptide [D-ala Dala] du peptidoglycane	-gènes étrangers
Fosfomycine	-altération des systèmes de transport -inactivation enzymatique	-mutation -gènes étrangers

B.4. Epidémiologie et résistance

B.4.1. Formes de résistance :

Les formes de résistance observées chez les animaux sont généralement liées à l'exposition aux antibiotiques, mais elles varient également selon un ensemble de facteurs :

- La taille de la population de micro-organismes;
- La prévalence des gènes de résistance avant exposition;
- La capacité de la souche de bactéries résistantes sélectionnées à entrer en compétition avec d'autres souches présentes dans l'environnement et qui n'auraient pas été exposées à l'antibiotique, et donc à persister dans leur environnement microbien.

B.4.2. Transfert de résistance :

Les sources de micro-organismes résistants, qu'ils soient commensaux ou pathogènes sont multiples :

- Animaux et leurs fèces;
- Denrées d'origine animale qui peuvent avoir été contaminées durant leur fabrication;
- Fruits ou végétaux qui pourraient provenir d'un environnement contaminé;
- Eau contaminée;
- Humains.

Nombre de questions demeurent quant à la contribution relative de chacune de ces sources et quant aux différentes voies de transfert. (FVE 2003).

Toutefois, l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine est la principale source de résistance au niveau de la population humaine. Par ailleurs, les contacts directs avec les animaux et la consommation de denrées alimentaires d'origine animale contaminées sont reconnus comme étant les principales voies de transfert de résistance de l'animal vers l'homme (HARTL, 1997 ; BERCHE, 2000).

De plus, alors que l'on s'est focalisé sur le transfert de bactéries résistantes des animaux de rente vers l'homme, on doit garder à l'esprit que les populations animale et humaine constituent des réservoirs de résistance aux antibiotiques qui se chevauchent, comme illustré dans la figure ci-dessous (FVE 2003).

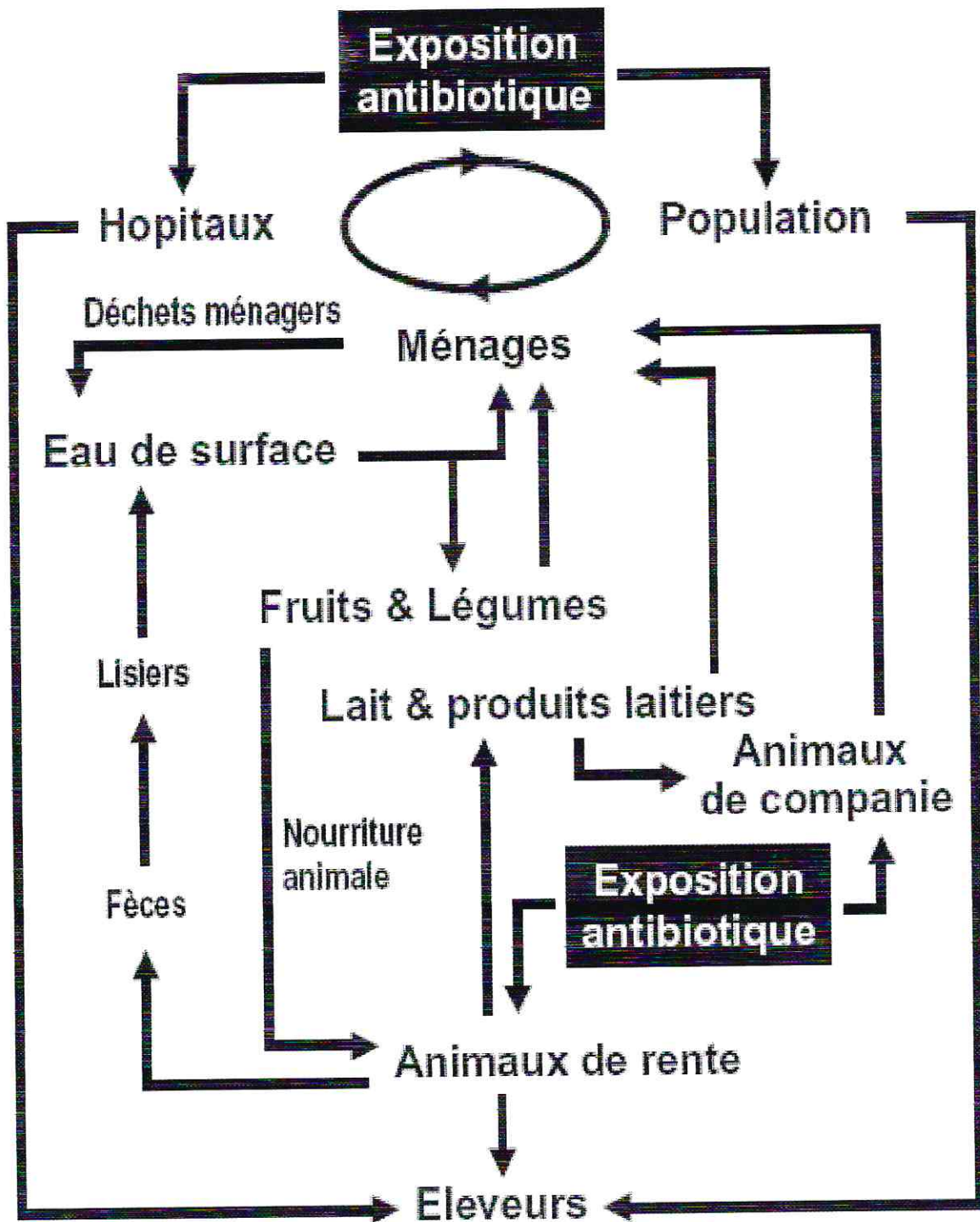


Figure 18 : Cycle de résistance (FVE 2003).

B.4. Impact de la résistance des bactéries d'origine animale sur la santé publique :

En matière de santé publique et de l'antibiorésistance, le problème n'est pas les résidus d'antibiotiques dans les aliments d'origine animale, mais les bactéries résistantes qui peuvent passer de l'animal à l'homme (FOLLET, 2001).

La santé humaine est affectée par ce phénomène soit directement ou indirectement ; les effets directs résultent de la résistance dans les infections zoonotiques, en limitant l'efficacité des traitements aux anti-microbiens et en augmentant le nombre, la gravité et la durée des infections. Les effets indirects surviennent lorsque des gènes de résistance provenant de bactéries des animaux sont transférés à des bactéries pathogènes humaines (BARZA, 2002).

Les animaux destinés à l'alimentation sont des réservoirs importants de nombreuses bactéries résistantes, celles dont la transmission ont été démontrées appartiennent aux quatre types de bactéries : Salmonella, campylobacter, enterococci et E.coli (HARTL, 1997).

La voie majeure de transmission des bactéries zoonotiques est la chaîne alimentaire, comme elles peuvent se transmettre par l'eau et par contact direct avec les animaux de la ferme et leur fumier (LINTON, 1997).

Pour illustrer la manière par laquelle la résistance menace la santé humaine, il est utile de centrer notre attention sur des exemples qui sont des sujets d'étude. Dans ce cadre, des scientifiques ont trouvé qu'un éleveur de dindes était porteur des mêmes bactéries résistantes aux antibiotiques que les animaux de son élevage (MIKAELSON, 1999).

Cardinale ET AL. (2002), ont isolé d'une carcasse de poulet de chair au Sénégal un nouveau sérotype de salmonelle mulirésistante qui n'est sensible qu'aux quinolones de la dernière génération. Ce même sérotype a été trouvé dans des prélèvements humains.

OJENIYI (1989), a isolé des souches d'E.coli résistantes aux sulfamides, streptomycine et tétracycline, à partir de fèces de personnes travaillant dans des unités de production de volaille. Des souches d'E.coli ayant un profil de résistance similaire, ont été isolées des volailles des mêmes unités de production.

Les fluoroquinolones sont des anti-microbiens de première ligne. Utilisés pour le traitement de la salmonellose et la campylobactériose chez les humains, mais leur autorisation dans les élevages pour prévenir l'infection des volailles par E.coli a favorisé l'augmentation de la résistance à cet antibiotique (MIKAELSON, 1999).

Aux USA, des enquêteurs ont décelé une prévalence élevée de *Compylobacters jejuni* résistant aux fluoroquinolones. Ils ont recherché cette bactérie dans des échantillons de poulets vendus dans les supermarchés. Ils ont observé que cette bactérie était présente dans 14% des poulets. L'étude du génome bactérien montré une identité entre les souches de *C.jejuni* isolées chez l'être humain et celle isolées de carcasses de poulet (SOLLET 1999).

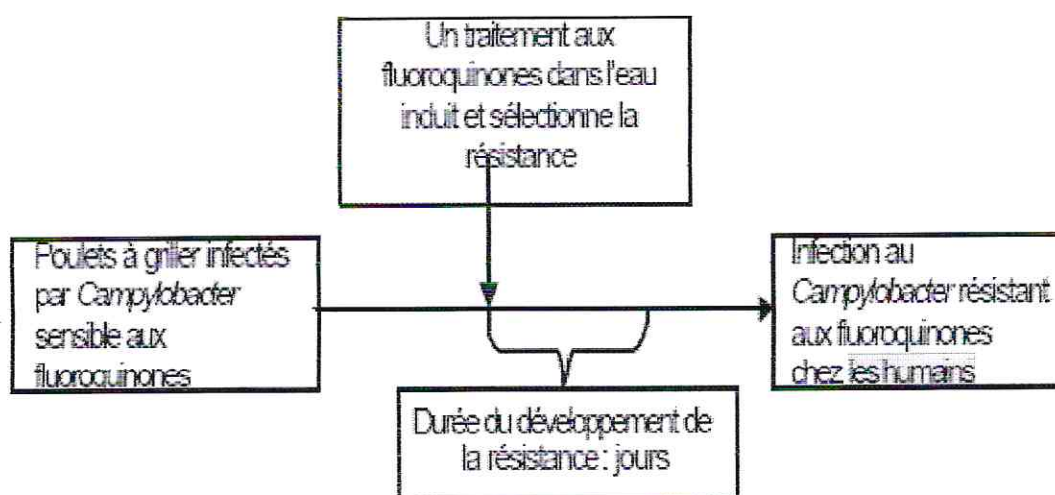


Figure 19 : Effet direct : résistance adventive survenant chez un agent zoopathogène

entérique à la ferme, avec un transfert aux humains par les aliments ou l'eau, par exemple, *Campylobacter jejuni* résistant aux fluoroquinolones chez des poulets à griller

Dans le même contexte, le **Dr CARLINE WILLIS** qui a dirigé des études sur la transmission des bactéries zoonotiques résistantes à l'homme, a annoncé qu'en Grande-Bretagne que 25% des *Compylobacter* incriminés dans les intoxications alimentaires se sont révélés résistants aux antibiotiques les plus couramment utilisés pour le traitement. L'utilisation des antibiotiques en élevage a engendré comme effet indirect, l'émergence de résistances croisées entre ces antibiotiques et ceux utilisés en médecine humaine (**LADAME, 2005**).

Les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) sont les exemples par excellence de ce type d'événement; Les ERV des humains sont liés à l'élevage d'animaux destinés à l'alimentation par l'utilisation de l'avoparcine comme stimulateur de croissance chez la volaille. L'avoparcine est un anti-microbien glycopeptidique lié à la vancomycine. Les études épidémiologiques chez les animaux ont montré que l'utilisation de l'avoparcine sélectionnait les ERV (**BAGER et AL., 1997**).

Un autre exemple est celui de la résistance à la quinupristine /dalfopristine. Une nouvelle combinaison d'anti-microbien du type streptogramine. Cette combinaison est utilisée pour le traitement des bactériémies à *Enterococcus faecium* chez les humains. Dans cette étude de nombreuses souches d'*E. faecium* résistant à la virginiamycine, antibiotique utilisé comme additif alimentaire en élevage, ont été isolées à partir de fèces d'animaux destinés à l'alimentation. Ces souches étaient aussi résistantes à la quinupristine/dalfopristine, indiquant une résistance croisée entre la virginiamycine et la quinupristine/dalfopristine. (**JENSEN et al.1998**) ont donné la preuve de l'occurrence des mêmes gènes de résistance dans des isolats d'origine animale et humaine d'*E. faecium* résistant à la streptogramine.

Chapitre III

La lutte contre la résistance bactérienne

Face à ce phénomène de résistance bactérienne d'origine animal, quels sont les moyens mise en œuvre pour conserver l'efficacité des antibiotiques ?

III.1. Surveillance des résistances aux ATB :

Le meilleur outil pour suivre l'évolution de la résistance aux antibiotiques dans une filière de production, et à l'échelle d'une région ou d'un pays, est un réseau de surveillance, avec une structure pérenne, et nationale. La surveillance devrait inclure les bactéries indicatrices et pathogènes isolées des animaux, des aliments et des produits d'animaux importés. Recueillir, interpréter et publier les données sur la surveillance de la résistance, idéalement en partenariat avec d'autres groupes. Communiquer avec le secteur des animaux destinés à l'alimentation et l'industrie pharmaceutique et leur fournir un soutien à un projet-pilote ou des études spéciales. Concevoir un programme pour appuyer une analyse des risques pour la santé humaine et l'élaboration de politiques concernant l'utilisation d'antimicrobiens (MCEWEN. S et al. 2002).

Les modalités de surveillance ont été précisées selon la catégorie des bactéries isolées : les bactéries pathogènes vétérinaires, les bactéries zoonotiques, les bactéries commensales de la flore intestinale.

- **Les bactéries pathogènes vétérinaires (*Salmonella*, *E.coli* *Pasteurella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Actinobacillus*)** : L'objectif est de développer la surveillance de la résistance dans la filière avicole. En effet, le premier principe d'un traitement antibiotique adapté est de traiter une bactérie sensible à l'antibiotique prescrit. L'information régulière des vétérinaires sur les niveaux de résistance aux antibiotiques des espèces pathogènes est donc une composante primordiale du bon usage des antibiotiques.
- **Les bactéries zoonotiques (*Salmonella*, *Campylobacter*)** : Les informations recueillies pour ces pathogènes sont particulièrement importantes dans le cadre de l'évaluation du risque pour le consommateur et l'évaluation de l'effet d'une politique d'usage des antibiotiques chez l'animal.
- **Les bactéries commensales de la flore intestinale** : Leur étude dans le cadre d'un programme permet de disposer d'une évaluation de la sélection de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine animale en fonction de leur utilisation (médicaments vétérinaires, facteurs de croissance) chez des bactéries commensales (*E. coli*, *Enterococcus*) considérées comme des bactéries indicatrices et chez des bactéries zoonotiques (*Salmonella*, *Campylobacter*). Le programme a permis de mettre en évidence l'effet de l'interdiction de l'utilisation de 4 antibiotiques (virginiamycine, tylosine, spiramycine et bacitracine zinc) sur la résistance aux antibiotiques chez les souches d'*Enterococcus faecium* isolées du poulet de chair avec une réduction statistiquement significative de la résistance aux streptogramines chez les souches d'*E. faecium* et une augmentation de la résistance à l'avilamycine, la molécule restant autorisée (AFSSA).

Pour cela on note l'existence de deux moyens pour évaluer la résistance d'une souche bactérienne. Le premier est la méthode de diffusion ou antibiogramme, le second et la mesure de la concentration minimale d'inhibition (CMI).

La mesure de la CMI est basée sur des méthodes de dilution (en milieu liquide ou en gélose). Ces méthodes sont trop longues pour être utilisable en bactériologie clinique pour toutes les souches isolées puisqu'il est question de tester chacune d'elle vis-à-vis d'assez nombreux antibiotiques. Cependant, pour ces raisons pratiques, c'est l'antibiogramme qui est utilisé en routine dans les laboratoires de diagnostic.

L'antibiogramme :

C'est une technique de laboratoire qui détermine la sensibilité d'une bactérie à l'égard des antibiotiques. La méthode la plus employée est celle de la diffusion en gélose : un disque de buvard imprégné ATB est déposée dans une boîte de gélose ou pousse une culture de germes à étudier. L'ATB se diffuse dans la gélose et, s'il est actif sur le germe, inhibe la croissance de celui-ci suivant un cercle concentrique au disque et plus ou moins grand selon la sensibilité du germe à l'ATB en question. Cet examen qui peut se faire simultanément avec plusieurs disques contenant des ATB différents, permet le choix d'un ATB différent, permet le choix d'ATB adapté lors d'une infection dont le germe est isolé (DUVALE. J, SOUSSY. C.J, 1980).

En Europe, la méthode diffère entre les pays, tant concernant le milieu de culture, les charges des disques, les conditions de culture, que la taille des inoculum. Il en résulte des interprétations différentes entre pays.

Afin de pallier à ce problème l'OMS encourage le développement d'une évaluation globale des risques associés au développement de la résistance aux traitements notamment en développant les programmes de surveillance de la résistance et en favorisant leur standardisation, en renforçant et en coordonnant globalement les programmes d'évaluation, de contrôle et de réduction de la résistance aux antibiotiques (AFSSA ; MCKELLAR et al, 2001).

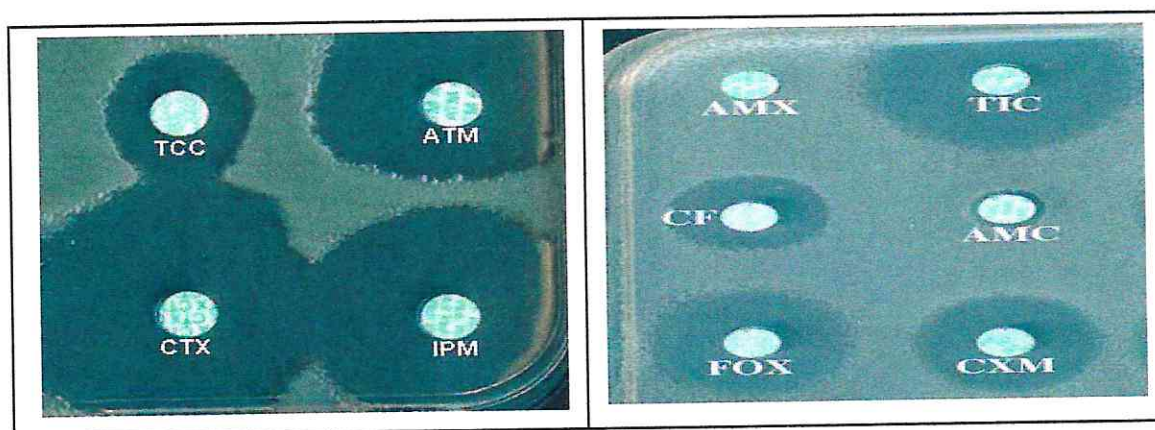


Figure 19 : Exemple de phénotype " céphalosporinase inductible" chez une souche d'entérobactérie (PHILIPPON. A, 2000).

III.2. Guide des bonnes pratiques de l'antibiothérapie en élevage aviaire :

L'usage prudent des antibiotiques fait partie intégrante des Bonnes Pratiques Vétérinaires. Des guides de bonne pratique de l'antibiothérapie ont été réalisés par différentes organisations et associations vétérinaires européennes et américaines ainsi que par l'Office internationale des épizooties (FDA, 2003).

Les principes énoncés ci-après forment un guide pour une utilisation optimale des antibiotiques. Ils ne doivent toutefois pas être interprétés de manière si restrictive qu'ils viendraient à remplacer l'expérience du praticien ou à mettre en péril la santé ou le bien-être des animaux. Dans tous les cas, les animaux doivent recevoir dès que possible un traitement efficace lorsque ceci a été jugé nécessaire par le vétérinaire prescripteur.

III.2.1. le choix d'un bon antibiotique

Le choix du bon antibiotique doit être basé sur :

Diagnostic précis :

L'utilisation des antibiotiques doit faire suite à un examen clinique des animaux par le praticien prescripteur et lorsque celui-ci juge qu'un traitement antibiotique aura un effet bénéfique.

Lorsqu'il n'est pas possible de procéder à un examen clinique direct, le diagnostic doit se baser sur l'expérience acquise, la connaissance du statut épidémiologique de l'élevage et sur des tests de sensibilité effectués régulièrement. Le traitement antibiotique doit aider à contenir et limiter l'extension de la maladie, à réduire sa durée ou à diminuer les risques d'une complication générale.

Tableau 8 : Traitement et approche diagnostique (MOGENET. L et al. 2005)

1 ^{er} cas	2 ^{ème} cas	3 ^{ème} cas
-Diagnostic établi à l'examen du lot et des commémoratifs -Pas besoin d'examens complémentaires	-Nécessite d'examens complémentaires -Pas d'urgence	-Urgence du traitement -Examens complémentaires souhaitables
Traitement	Examens complémentaires	Traitement d'urgence
	Traitement	Examens complémentaires
		Correction du traitement le cas échéant

Connaissance des spécialités autorisées par espèce et par indication :

Aucun médicament ne peut être mis sur le marché, si sa qualité, sa sécurité et son efficacité n'ont pas été démontrées. Dès lors, les médicaments à utiliser en première intention doivent être ceux qui sont approuvés pour l'espèce et l'indication concernées

Connaissance de l'efficacité démontrée par des essais cliniques appropriés :

Lorsque aucun médicament n'est commercialisé pour l'espèce ou la maladie concernée, le choix d'un médicament alternatif doit se baser, lorsque c'est possible, sur le résultat d'essais cliniques appropriés et sur une efficacité prouvée pour la maladie de l'espèce concernée. En l'absence de telles informations, l'usage d'antibiotiques en dehors des indications figurant sur l'étiquetage est à éviter.

Sensibilité connue ou présumée des micro-organismes pathogènes :

Les antibiotiques ne devraient être utilisés qu'après confirmation ou lors de forte suspicion de la présence d'un agent infectieux sensible à l'antibiotique. Lorsqu'un traitement est initié, la sensibilité de l'organisme responsable de la maladie devrait idéalement avoir été établie au préalable.

Dans certains cas, tels qu'une flambée épidémique susceptible d'entraîner une mortalité importante ou en présence de signes d'une propagation rapide de la maladie aux animaux en contact, le traitement peut être initié sur la base du diagnostic clinique. Toutefois, même dans ce cas, la sensibilité de la souche pathogène devrait, lorsque c'est possible, être déterminée de sorte que si le traitement échoue, il peut être modifié à la lumière des résultats des tests de sensibilité. En élevage industriel, la sensibilité aux antibiotiques devrait être contrôlée de manière continue et le résultat de ces contrôles devrait guider le praticien au moment de sa prescription.

Toutefois, les tests de sensibilité ne donnent qu'une indication de l'efficacité clinique du médicament chez l'animal. In vivo, l'effet du médicament dépend de sa capacité à atteindre le site d'une infection à une concentration suffisante, de la nature du processus pathologique et de la réponse immunitaire de l'hôte.

Connaissance de la pharmacocinétique et de la distribution tissulaire :

Le choix du bon antibiotique dépend également des paramètres pharmacocinétiques tels que la biodisponibilité, la distribution tissulaire, la demi-vie, les cinétiques tissulaires pour s'assurer que l'agent thérapeutique choisi atteint le site d'infection. Le temps d'attente peut aussi être un facteur déterminant le choix d'un médicament approprié. Il faut également prendre en compte les formes pharmaceutiques disponibles ainsi que les voies d'administration. L'administration orale prolongée doit être évitée dans la mesure où il semblerait que les problèmes de résistance soient liés principalement à la sélection et au transfert de bactéries résistantes issues de la sphère intestinale.

Tableaux 9 : Orientation du traitement (tissus visés) (MOGENET. L et al, 2005).

Tissus / Organes	Antibiotiques diffusant le mieux	Orientation thérapeutique
Sang	Béta-lactamines, aminosides	Infections générales (septicémies) Infections respiratoire débutante
Poumon	Tétracyclines Macrolides- tiamuline Sulfamides Béta-lactamines Fluroquinolones	Infections respiratoires
Liquide synovial	Oxytétracyclines Béta-lactamines	Arthrites Lors de synovite aigue, l'augmentation de perméabilité des capillaires favorise la diffusion des antibiotiques
Intestin	Lors d'administration per os : *Antibiotiques non résorbés : colistines, aminosides *Antibiotiques résorbés : fluoroquinolones	Colibacillose intestinale, salmonellose. Des concentrations intra-digestif très élevés sont atteintes par voie orale, surtout avec des principes actifs non résorbés. La non-résorption des principes actifs réduit le risque de toxicité de l'antibiotique. Pour les germes à risque de localisation intracellulaire (salmonelloses) les fluoroquinolones sont les plus indiquées.
Appareil génito-urinaire	*Infection urinaire : Quinolones, Béta-lactamines, TMP/ Sulfamide, Oxytétracyclines *Infection génitales : Macrolides, Quinolones	Ovarites et salpingites. Les antibiotiques à élimination rénale se concentrent essentiellement dans le bassinnet et les voies urinaires, mais pas systématiquement dans le parenchyme rénal. Les aminosides et les colistines sont connus pour leur toxicité rénale (par voie injectable).
Système nerveux	Lors d'inflammation : Pénicillines Céphalosporines	Infections par Riemerella, E.coli, O.rhinotracheale Lors d'inflammation, de nombreux antibiotiques peuvent passer la barrière hémato-encéphalique. Cependant, compte tenu des faibles défenses immunitaires locales, n'utiliser que des antibiotiques bactéricides à de fortes posologies

Connaissance du statut d'immuno-compétence :

Pour le traitement d'animaux immuno-déprimés ou en cas de maladies graves, les substances bactéricides doivent être préférées dans la mesure où l'action, et donc le succès d'antibiotiques bactériostatiques, repose davantage sur un système immunitaire compétent pour aider au contrôle de l'infection.

Tableau 10 : Orientation du traitement (bactéricide ou bactériostatique selon le statut immunitaire) (MOGENET. L et al, 2005).

Antibiotiques	Action de l'antibiotique	Indication
Aminosides, pénicillines, quinolones, colistine	Bactéricide	Indiqués lorsque la pression infectieuse est très importante, et/ou lorsque les défenses immunitaires n'ont aucune chance d'assurer une élimination des germes (infection aigue, sujet fragiles, portage intracellulaire).
Tétracyclines, macrolides, TMP-sulfas	Bactériostatique	Indiqués en traitement préventif, ou de traitement curatif d'une affection à pronostique favorable : mortalité faible ou nulle, bon état général du lot, germes peu pathogènes.

Spectre d'activité approprié :

Le choix d'un antibiotique devrait prendre en compte la sensibilité démontrée ou attendue du germe pathogène, tout en visant une activité minimale sur les autres micro-organismes.

Le risque de voir émerger une population de micro-organismes résistants, tant au niveau d'un animal pris isolément que de la population entière et le risque de voir cette résistance transférée à d'autres populations microbiennes doit être prise en compte. Généralement, dans la mesure où ils exercent une pression de sélection sur un plus grand nombre de micro-organismes, les antibiotiques à large spectre d'activité conduisent au développement de résistances chez les germes non cibles plus rapidement que ceux ayant un spectre d'activité étroit.

Par conséquent, pour minimiser les risques de voir se développer une large résistance, lorsqu'un médicament à spectre d'activité étroit approprié est disponible, celui-ci doit être préféré à un médicament à spectre d'activité large.

Enfin, il faut prendre en compte les conséquences que pourrait avoir l'émergence d'une résistance aux antibiotiques utilisés. C'est pourquoi, le choix d'antibiotiques utilisés chez l'animal ou chez l'homme dans des situations spécifiques critiques, où aucun autre antibiotique n'est disponible, doit être parfaitement justifié.

Connaissance des associations antibiotiques :

L'utilisation non réfléchie d'antibiotiques en association doit être évitée à cause des risques de toxicité accrue, d'antagonisme pharmacologique et de sélection de micro-organismes résistants qu'une telle utilisation comporte.

Toutefois, l'utilisation de plusieurs antibiotiques pour obtenir un spectre antimicrobien plus large peut se justifier, en particulier lorsque l'échec du traitement thérapeutique risque d'augmenter. Le nombre de trois antibiotiques associés ne devrait en aucun cas être dépassé.

III.2.2 Utilisation de l'antibiotique choisi

Les indications de l'étiquetage doivent être suivies avec attention. En particulier, les mentions concernant l'espèce et la maladie, les contre-indications, la posologie, le temps d'attente et les conditions de conservation doivent être respectées. Un usage différent de celui mentionné sur l'étiquetage, doit être limité aux cas où il n'y a pas d'autre spécialité disponible et doit être justifié par exemple par le biais de la prescription écrite.

Schéma posologie :

L'administration de doses sub-thérapeutiques peuvent conduire à un manque d'efficacité et, dans certains cas, peut accroître le risque de résistance. L'agent antimicrobien retenu doit donc être administré dans le respect du schéma posologique et de la voie d'administration recommandés. Une administration correcte minimise les risques d'échec thérapeutique et permet de tirer pleinement profit de l'efficacité potentielle du produit. Chaque antibiotique a ses caractéristiques pharmacologiques propres, qui nécessitent in vivo le respect du schéma posologique recommandé.

Tableau 11 : Orientation du traitement : la voie d'administration (MOGENET. L et al, 2005).

	Voie d'administration	Avantages	Inconvénients
Administration individuelle	-injections parentérales -voie orale : drogage, comprimés	-dose exacte administrée -rapidité d'action de l'antibiotique	-manipulation des animaux : stress et coût -administration souvent unique
Administration collective	-dans l'eau de boisson -dans l'aliment	-facilité pour traiter des lots de grande taille -absence de stress (hormis problème d'appétence)	-méthodes peu précises -pas de prise du traitement par les sujets très malades (prostration élevée)

Tableau 12 : Orientation du traitement : mode d'administration (MOGENET. L et al, 2005).

	Avantages	Inconvénients
Eau de boisson	<ul style="list-style-type: none"> -simplicité de mise en œuvre -bonne réactivité face aux urgences -action rapide du produit -flexibilité de la posologie -les animaux ayant perdu l'appétit continuent généralement bien à s'abreuver (état fébrile) -convient bien aux molécules d'action dose-dépendante 	<ul style="list-style-type: none"> -contrôle impératif des consommations d'eau -limites de solubilité de certains produits (sulfamides en eau acide) -risque de diminution de consommation d'eau -risque de pertes avec des installations défectueuses -installation spécifique (pompe doseuse, double circuit d'eau)
Aliment	<ul style="list-style-type: none"> -possibilité d'utiliser des substances peu solubles sous formes concentrées -pas de préparation en élevage -intéressant pour les traitements préventifs, les traitements longs, ou en complément de traitement curatif initié par l'eau de boisson -l'appétit et la consommation d'eau sont moins modifiés que dans l'eau de boisson. 	<ul style="list-style-type: none"> -faible réactivité face aux urgences -rigidité de la posologie -risque de sous dosage si posologie fixe -convient mal aux molécules d'action dose-dépendante -possibilité d'interaction avec l'aliment -installations spécifiques (double silo).

Durée de traitement :

En règle générale, la durée du traitement est celle indiquée par l'étiquetage. Une durée de traitement trop courte risque de favoriser une recrudescence de la maladie, mais également de sélectionner des germes peu sensibles.

Par ailleurs, l'administration d'antibiotiques doit être arrêtée dès l'instant où les défenses de l'animal lui permettent de faire face à l'infection par lui-même. En limitant la durée du traitement à ce qui est nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité, on minimise l'exposition de la population bactérienne à la pression de sélection de l'antibiotique. Les effets néfastes sur les germes survivants sont ainsi minimisés.

Traitement de groupe :

Chez certaines productions animales, telles que les volailles, il est d'usage d'avoir recours à l'antibiothérapie, tant chez les animaux malades que sains, lorsque certains animaux présentent des signes pathologiques. Le but est alors de soigner les animaux présentant des signes cliniques, de limiter la propagation de l'agent infectieux et d'éviter l'apparition de signes cliniques chez le reste de la population.

Traitement préventif :

Il est bien établi que des traitements préventifs peuvent être indiqués dans certains cas précis.

Toutefois, ceux-ci doivent faire partie intégrante d'un programme de contrôle des maladies, et l'opportunité de ces traitements préventifs doit être régulièrement réexaminée.

L'utilisation d'antibiotiques en l'absence de signes cliniques doit être restreinte aux cas où l'expérience laisse présager que l'ensemble du groupe d'animaux risque de développer la maladie, s'ils ne sont traités. De plus, l'usage prolongé d'antibiotiques pour prévenir un risque infectieux doit être proscrit en l'absence de justification médicale précise.

Prescription, délivrance et traçabilité :

Toute prescription d'antibiotiques doit se limiter aux animaux dont le praticien prescripteur a la surveillance sanitaire. De plus, tout antibiotique à usage thérapeutique doit être délivré par un vétérinaire ou un autre professionnel de la santé, légalement autorisé à le faire, sur présentation d'une ordonnance vétérinaire.

Enfin, des enregistrements mentionnant les quantités d'antibiotiques fournies et utilisées doivent être conservés par le prescripteur, l'utilisateur final, et tout intermédiaire éventuel.

Si le traitement doit être administré par le propriétaire de l'animal lui-même, celui-ci doit recevoir des instructions écrites sur la dose à administrer, la durée du traitement et, le cas échéant, le temps d'attente. De plus, le praticien doit s'assurer que le propriétaire de l'animal a bien compris ses instructions. Les quantités d'antibiotiques laissées au propriétaire doivent correspondre aux besoins réels, de manière à éviter un mauvais usage. Le praticien doit aussi indiquer au propriétaire de l'animal comment éliminer les antibiotiques inutilisés et leur emballage, dans le respect de la réglementation locale.

En résumé les mauvais usages des antibiotiques sont donc :

- Mauvais diagnostic
- Administration en quantité trop faible d'un antibiotique adapté
- Prescription d'un médicament sans efficacité contre le germe pathogène
- Traitement d'infection virale sans surinfection bactérienne
- **Changement trop rapide** d'antibiothérapie, en estimant qu'il y a échec thérapeutique avant d'avoir essayé de corriger les facteurs responsables de l'infection
- **Conditions d'utilisation de** l'étiquetage ou instructions écrites non respectées mesures sur l'environnement, la gestion du troupeau, la vaccination, etc... Le recours régulier aux antibiotiques dans le cadre de tels programmes doit régulièrement être réexaminé, de même que la réduction ou l'arrêt de leur utilisation. Les antibiotiques doivent être utilisés avec précaution pour maintenir leur efficacité (**FVE 2003 ; OIE 2001 ; MOGENET. L et al, 2005**).

Il est difficile, voire impossible, d'établir des lignes directrices qui puissent s'appliquer universellement. Aussi, ces principes généraux couvrent-ils uniquement les règles

de base en matière d'antibiothérapie. L'essai reste à transformer et ces principes de base à adapter dans des codes de bonnes pratiques nationaux, locaux, voire au niveau des cabinets. Toutefois le vétérinaire praticien, dans son rôle de prescripteur ou celui de conseiller, doit pouvoir garder une liberté d'appréciation (FVE, 2003).

III.2.3. Enregistrer les utilisations d'antibiotiques

Pour mieux connaître et suivre dans le temps, l'évolution épidémiologies au regard des pathologies, des bactéries impliquées, sensibles et résistantes aux antibiotiques, concernant les élevages et les animaux, il est nécessaire que le vétérinaire et le propriétaire des animaux conserve copie des :

- Prescription d'antibiotiques.
- Résultat des tests bactériologiques destinés à identifier les bactéries pathogènes impliquées et à connaître leur profil de résistance.

Ces informations doivent être disponibles pour être utilisé :

- Par le vétérinaire praticien responsable de l'utilisation optimale des antibiotiques dans l'élevage considéré.
- Dans le cadre d'études épidémiologiques

III.2.4. Formation des utilisateurs d'antibiotiques

Une action continue de formation des vétérinaires et des éleveurs est nécessaire. Elle doit mobiliser l'ensemble des professionnels concernés (administration, école et facultés vétérinaires, instituts de recherche, associations professionnelles).

Elle doit insister sur :

- La capacité des antibiotiques à sélectionner, en cas d'utilisation inappropriée, des bactéries antibiorésistantes susceptibles de créer de graves problèmes de santé humaine et animale.
- L'importance, pour garantir la qualité sanitaire des aliments et la protection de la santé publique, d'observer les dispositions de ce code de bon usage et d'utiliser les antibiotiques en élevage conformément aux dispositions des autorisations de mise sur le marché et, pour les médicaments vétérinaires, de la prescription vétérinaire. (MOULIN. G, 2005).

Ce guide comporte un ensemble de mesures et de comportement spécifiquement destinés à :

-Lutter avec efficacité contre les maladies bactériennes animales pour :

- Garantir la bonne santé des animaux.
- Garantir la qualité sanitaire des aliments d'origines animales destinées à la consommation humaine.

-prévenir et/ou réduire la sélection des bactéries antibiorésistantes chez les animaux pour :

- Maintenir l'efficacité des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire.

- Prévenir le transfert de bactéries résistantes ou de gènes de résistance entre les animaux et entre les animaux et l'homme.
- prévenir la contamination des aliments d'origine animale par des teneurs en résidus d'antibiotiques dépassant les LMR établies et donc susceptibles de présenter un risque pour la santé publique, en particulier le risque de perturber la flore intestinale du consommateur en y sélectionnant des bactéries résistantes et/ou en affaiblissant son rôle de barrière vis-à-vis de l'implantation de bactéries pathogènes. (MOULIN, G, 2005).

III. 3. Les alternatives :

Il est probable que dans un avenir proche, le consommateur réclame à l'industrie d'élimination l'usage des antibiotiques comme facteurs de croissance dans les aliments pour volaille de chair. Ce retrait ne se fera pas sans heurts, il existe des solutions pour les substituer, en partie du moins.

Des alternatives aux antibiotiques, à l'efficacité scientifiquement prouvée, sont nécessaires dans le cadre des bonnes pratiques d'élevage.

Actuellement, de nombreux produits sont proposés aux éleveurs et aux fabricants d'aliments pour remplacer les facteurs de croissance antibiotiques. Il va de soi que dans un contexte de production de volaille de chair sans antibiotiques, la conduite d'élevage doit être adaptée de façon à réduire au minimum le risque de développement de maladies intestinales (BRUNEAU, 2005).

Les solutions actuellement présentes sur le marché sont : Les probiotiques, les prébiotiques, les enzymes, les acides organiques et les huiles essentielles.

III. 3.1. Probiotiques :

Les germes probiotiques, sont déjà utilisés depuis un certain temps pour l'élevage des animaux et beaucoup de nos connaissances actuelles sur les probiotiques sont issues de la recherche vétérinaire. L'utilisation du terme probiotique remonte à 1965 et fait référence à toute substance ou organisme qui contribue à l'équilibre de la flore intestinale.

Plus récemment, les probiotiques sont définis comme des micro-organismes (Bactéries et champignons) ingérés vivants, dont on considère qu'ils sont capables d'avoir un effet bénéfique sur l'hôte en ayant une action sur la flore intestinale (GIBSON, GR et al, 1995).

Ce moyen a été préconisé dans un but prophylactique ou thérapeutique pour combattre l'installation de bactéries pathogènes ou pour rétablir une flore intestinale dite « normale et équilibrée ».

Le développement d'utilisation des probiotiques en élevage industriel est la conséquence des différentes recherches effectuées sur le tractus gastro-intestinal. Ces dernières ont permis une meilleure compréhension du rôle de la microflore et de son importance sur la santé et l'hygiène digestive des animaux (GOURNIER-CHATEAU et LARPENT, 1994).

Si les probiotiques sont bien placés pour prendre la relève des additifs antibiotiques, c'est parce que ces préparations microbiennes vivantes ont à la fois des aptitudes nutritionnelles et antimicrobiennes intéressantes, démontrées en conditions d'élevage :

- Inhibition de la reproduction des germes pathogènes dans l'appareil digestif, responsables d'infection chez les poulets, *Salmonella* sp. *Campylobacter* et *Echerichia coli*, par compétition au niveau de la fixation aux récepteurs et au niveau des substances nutritives.
- Production de substances Anti-bactériennes.
- Modification de toxines ou de récepteurs toxiques.
- Stimulation de l'immunité locale (**BRAEGGER. C, 2002**).

Leur addition à la ration alimentaire améliore la croissance des animaux, l'indice de consommation, la digestibilité des graisses et réduction azotée, d'autres paramètres nutritionnels tels que la dégradation des amidons sont également améliorés en leur présence. (**GOURNIER-CHATEAU et LARPENT, 1994**)

Les probiotiques doivent répondre à certaines exigences avant d'être à même de produire un effet bénéfique :

- Résistance à l'acidité gastrique, à la bile et aux ferments pancréatique
- Capacité de coloniser transitoirement la muqueuse intestinale
- Absence de pathogénicité (**BRAEGGER. C, 2002**).

Les microorganismes probiotiques les plus utilisés jusqu'ici en aviculture sont les différentes souches de lactobacilles. (**DION, 2001**)

III. 3.2. Prébiotiques :

Les prébiotiques offrent une alternative aux antibiotiques utilisés dans l'alimentation animale. Cette catégorie de substances est définie comme des « ingrédients alimentaires non Digestibles qui stimulent de manière sélective la multiplication ou l'activité d'un ou d'un nombre limité de groupes bactériens déjà résidantes dans la flore digestive et susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte » (**BOCLE. J.C et THOMANN. C, 2005**)

Ces substances sont des oligosaccharides de la famille des polysaccharides non amylacés résistant aux enzymes digestives ex : les mannan-oligosaccharides et les fructo-oligosaccharides. Les prébiotiques assument une régulation sélective des processus de fermentation microbiens, et de là, contribuent à la stabilisation des fonctions immunitaires et de la santé intestinale (**BARTHOMEUT. C et GRIZARD. D, 1999**).

III. 3.3. Les acides organiques

Les acidifiants (ou acides organiques : formique, acétique, propionique, tartrique, lactique, citrique, maléique, fumarique, sorbique) ont été longtemps cantonnés à leur rôle de conservateur des aliments alors qu'ils offrent, en condition d'élevage, des avantages zootechniques et sanitaires substantiels.

Ils possèdent différentes actions :

- Excellent pouvoir bactéricide
- Régulation de la flore digestive
- Forte appétence
- Stimulation de la digestibilité des protéines (activation enzymatique) ainsi, les performances de croissance (GMQ, IC)

D'une manière générale, les acides organiques sont de plus en plus considérés comme des produits de substitution aux facteurs de croissance dans le sens où eux aussi sont capables d'inhiber une partie de la flore intestinale et de préférence la flore pathogène.

Certains acides organiques (acide formique) ont démontré un effet bactériostatique c'est-à-dire, capable d'inhiber les germes pathogènes dans le tube digestif. D'autres (exemple : l'acide lactique), ont un effet bactéricide : en un mot, ils peuvent pénétrer la bactérie et la tuer.

L'acide organique moins est absorbable par la muqueuse intestinale, plus il sera disponible pour inhiber ou tuer les bactéries pathogènes et inversement.

Le mode d'action des acides organiques est encore discuté. **PIT et KIRCHGESSEN (1989)** ont montré que le mode d'action bactéricide des acides organiques n'est pas seulement dû à un abaissement du pH mais aussi et surtout par un effet direct de l'anion acide.

Les acides organiques contrairement aux acides inorganiques (ou acides minéraux) peuvent traverser la paroi cellulaire de la bactérie et plus spécialement les acides gras à chaîne courte. A l'intérieur de la bactérie où le pH est neutre l'acide se dissocie en libérant H^+ et l'anion $RCOO^-$. Pour survivre, la bactérie doit expulser une très grande dépense d'énergie qui peut aller jusqu'à la mort de la bactérie. L'anion acide a par ailleurs un effet inhibiteur sur la synthèse de l'ADN et donc de la réplication qui précède la multiplication bactérienne.

Les principales bactéries digestives pathogènes, Colibacilles entre autres, supportent mal les milieux acides alors qu'elles prolifèrent en milieu neutre ou légèrement basique. Les bactéries bénéfiques, comme les lactobacilles, au contraire, préfèrent un environnement légèrement acide. L'acidification influe directement sur la croissance des microorganismes, dans le sens où chaque type de bactérie possède une plage de pH où son développement est possible avec une valeur optimale.

Au delà des effets déjà évoqués précédemment, on peut espérer des conditions plus favorables à la digestibilité des protéines, à l'assimilation de certains oligoéléments et à la production d'enzymes pancréatiques. Une amélioration des performances (GMQ, IC). De façon générale, l'acidification d'un aliment le rend plus appétant (**ROYER. E, GOURMELEN. C et RUGRAFF. Y, 2001**).

III. 3.4. Enzymes

La technologie des enzymes remonte à la fin du 19ème siècle, époque à laquelle une préparation enzymatique extraite de l'estomac du veau, appelée présure, est employée à grande échelle pour la fabrication du fromage. Depuis lors, cette technologie n'a cessé de croître. Actuellement les enzymes sont employées dans bien des domaines et la valeur du marché des enzymes devrait représenter de l'ordre de 2 milliards de dollars en 2005.

En alimentation animale, l'usage des enzymes est par contre beaucoup plus récente et date tout au plus de 20 ans.

La raison essentielle de l'utilisation des enzymes en alimentation animale est d'accroître la valeur alimentaire des aliments en augmentant l'efficacité de la digestion (vitesse et/ou ampleur) dans le tube digestif des animaux. En effet, l'efficacité de la digestion affecte grandement les frais d'alimentation des animaux et réduit les rejets dans l'environnement.

L'usage des enzymes exogènes dans les aliments des animaux est recommandé dans les situations suivantes :

- Pour détruire les facteurs antinutritionnels présents dans beaucoup d'aliments et qui ont des effets délétères sur le processus de la digestion et la santé des animaux (exemple : les arabinosylanes, les bêta-glucanes, certaines pectines et les phytates)
- Pour augmenter l'accessibilité des nutriments par les enzymes produites par l'animal. Dans les tissus végétaux, bien des nutriments sont emprisonnés dans des matrices fibreuses non digestibles par les enzymes sécrétées par l'animal ou forment des entités chimiques non digestibles par ces enzymes (le phosphore phytique).
- Pour pallier chez l'animal l'absence d'enzymes capables d'hydrolyser des liaisons chimiques particulières (les liaisons du type β) de manière à fournir davantage de nutriments à l'animal.
- Pour aider les jeunes animaux à digérer les aliments ingérés car leur système digestif peut se révéler immature pour produire les enzymes en quantité suffisante pour une digestion efficace.

Les enzymes étant très spécifiques de leurs substrats, on dénombre en alimentation animale quatre grands groupes d'enzymes hydrolysant, respectivement, les fibres, les protéines, les amidons et les phosphates d'origine végétale. Au sein même d'un groupe, les enzymes se distinguent en fonction de leur mode d'action et des conditions de pH et de température propices à leur activité (BECKERS. Y et al, 2004).

Les enzymes ajoutées aux aliments des volailles doivent être assimilées à une extension du système enzymatique de leur tube digestif. Choisies de manière pertinente, parmi les enzymes utilisées en élevage poulet de chair on trouve Les xylanases qui ont un effet contre les facteurs antinutritionnels arabinosylanes (BECKERS et THEWIS, 2004).

Des résultats mettent aussi en évidence l'intérêt des enzymes pour contrôler la flore entérique des volailles, ce qui constitue un autre avantage de ces molécules particulièrement lorsque les antibiotiques employés comme facteur de croissance seront complètement bannis de l'alimentation animale. Il faut signaler que leur présence en forte concentration favorise la déstabilisation de la flore intestinale et augment le risque de maladies (LARRETA-GARDE, 1997).

III. 3.5. Huiles essentielles

L'incorporation d'huiles essentielles à l'alimentation des volailles permettrait d'une part la régulation de la flore intestinale et l'amélioration de la digestibilité de la ration d'autre part. un certain nombre de firmes commercialisent des complexes d'huiles essentielles dont les caractéristiques chimiques ne sont pas parfaitement définies. En effet les huiles

essentielles sont des mélanges complexes et variables d'alcool, de cétones, d'aldéhydes terpéniques et aromatiques, d'esters, d'éthers, de terpènes et d'oxydes (DION, 2001). Ce qui explique en partie la multiplicité de leurs cibles au niveau bactérien, elles exerceraient en effet leur action antibactérienne en induisant une lyse de la paroi, une altération de la membrane cytoplasmique ou une dégradation des protéines membranaire... (CARSON et al, 2002).

Conclusion et recommandations

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Dans les élevages, les antibiotiques ont tout d'abord un rôle de médicaments thérapeutiques mais certains sont également utilisés comme aliments zootechniques. Dans les années 40-50, l'industrie agro-alimentaire s'est mise à utiliser régulièrement des antibiotiques dans l'alimentation animale comme facteur de croissance. A cette époque, on s'est rendu compte que l'administration de faibles doses d'antibiotiques via l'alimentation animale provoquait des résultats surprenants en terme de performance d'élevage : une amélioration de l'indice de consommation ainsi que celle du gain pondéral moyen et une baisse générale de la mortalité. Ces molécules auraient un effet préventif sur certaines infections et inhiberaient le métabolisme de la flore bactérienne intestinale, ce qui aurait pour conséquence d'augmenter la biodisponibilité des nutriments.

Ces facteurs de croissance antibiotiques assuraient ainsi un meilleur revenu à l'éleveur et des viandes moins chères. En effet près de 20% de la production mondiale d'antibiotique est consommée par les filières avicoles et cunicoles.

Mais cette pratique a conduit à la sélection de bactéries résistantes responsable des nombreux échecs thérapeutiques rencontrés en médecine vétérinaire en général et en aviculture en particulier et qui peuvent aussi être transmise à l'homme.

Ainsi, dès les années 60, on a trouvé dans la flore intestinale des éleveurs utilisateurs d'antibiotiques des bactéries résistantes, prouvant que l'antibiorésistance peut passer de l'animal à l'homme (SWANN, 1969)

Tableau 13 : Évaluation de l'importance des preuves scientifiques sur conséquences de la résistance sur la santé humaine pour des médicaments choisis(MCEWEN. S, 2002)

Catégorie de médicament antimicrobien (exemple de médicaments utilisés chez les animaux destinés à l'alimentation)	Preuves des conséquences de la résistance sur la santé humaine (qualité des preuves à l'aide de l'échelle de l'Australian National Health and Medical Research Council)				Conséquences sur la santé humaine			Somme (A-G)
	A	B	C	D	E	F	G	
	Développement de la résistance après l'exposition à un médicament ^a	Propagation des animaux aux humains	Des clones résistants chez les animaux causent des maladies chez les humains	Transfert horizontal de la résistance chez les agents pathogènes des humains	Importance de la catégorie de médicament en médecine humaine (exemple de médicaments utilisés chez les humains)	Degré de résistance chez les agents zoopathogènes entériques Gram négatifs	Degré de résistance chez les bactéries commensales ou non entériques	Note combinée des conséquences et des preuves (subjectif) (E, M, F) ^c
Aminoglycoside (gentamicine, néomycine)	+++ (<i>Salmonella</i> , <i>E. coli</i>) III-2	++ (IV)	++ (IV)	?	++ (Gentamicine) (IV)	++ (<i>Salmonella</i>) (IV)	++ (<i>E. coli</i>) (IV)	M
Fuoroquinolone (enrofloxacin)	+++ (<i>Campylobacter</i>) (II)	+++ (III-2)	+++ (III-2)	?	+++ (Ciprofloxacine) (IV)	+ (<i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i>) (IV)	+ (<i>E. coli</i>) (IV)	E
Glycopeptide (avoparcine)	+++ (<i>Enterococcus</i>) III-2	+++ III-2	+++ IV	+++ III-1	+++ (Vancomycine) (IV)	-	+++ VRE (IV)	E
Ionophore (monensine)	+	?	?	?	-	-	?	- ou F

^aColonnes A-G : +++ = élevé; ++ = moyen; + = faible; - nul / ^cAdapté de la classification du document conceptuel de la FDA concernant la potentialité de propagation : E = élevée; M = moyenne; F = faible.

Ce n'est qu'en 2001 que certains antibiotiques tels que l'avoparcine, La tylosine, la spiramycine, la bacitracine et verginiamycine ont vu ainsi leur usage à titre de facteurs de croissance frappé d'interdiction par l'union européenne (**DIRECTIVE N° V1/7767/98 DE LA COMMISSION EUROPEENNE**). Pour remédier à ce problème de résistance, la Commission Européenne a décidé finalement d'interdire le reste des antibiotiques comme facteur de croissance pour le 1er janvier 2006 (**DECISION A5-0373/2002 DU CONSEIL EUROPEEN**).

L'élevage est certes possible sans antibiotiques facteurs de croissance, mais leur suppression représente avant tout un enjeu économique au niveau de la rentabilité des élevages et des firmes pharmaceutiques. Les effets d'un retrait généralisé des AFC (Antibiotique facteur de Croissance) du marché sont connus grâce à l'expérience suédoise, mais aussi grâce au retrait mis en place récemment par la filière danoise.

En Suède, où l'interdiction a pris effet en 1986, du fait des raisons sanitaires développées précédemment, seules les applications thérapeutiques (curatives ou préventives) sous prescription vétérinaire restant autorisées. Ce pays a de ce fait constitué un champ d'observation intéressant pour ce qui concerne l'évolution des résistances et la gestion des élevages.

Une analyse récente du Service de Santé Animale Suédois (**Wierup**) indique qu'après dix années, le niveau de productivité initial a été rattrapé. L'utilisation globale (additifs ; aliment médicamenteux et autres médicaments vétérinaires) d'antibiotiques a été ramenée de 50 tonnes (t) en 1986 à 20 t en 1996.

L'évolution de ces chiffres montre qu'après une baisse brutale en 1986 (de 25 t), l'utilisation a été en hausse (de 30 t entre 1988 et 1994), puis à nouveau en baisse à partir de cette date. En effet, l'interdiction a entraîné une augmentation de l'infection telle que les entérites nécrotiques chez les volailles de chair, qui ont nécessité le recours à l'antibiothérapie dans l'attente de solutions alternatives.

La diminution globale de consommation observée a été accompagnée d'une augmentation relative importante (+50%) des tétracyclines et de la pénicilline utilisées à titre curatif ou préventif (aliments médicamenteux). Il est à noter que certains antibiotiques utilisés sous prescription en Suède figure dans la liste des additifs antibiotiques autorisés par la réglementation communautaire : ceux de la famille des macrolides (tylosine et spiramycine), ainsi que la virginiamicine, autorisés comme additifs facteurs de croissance, et certains antibiotiques ionophores, autorisés comme coccidiostatiques chez les volailles ou facteurs de croissance chez 12 d'autres espèces (**VIAENE. J, 1997**).

Ce rapport suédois souligne les difficultés importantes rencontrées au cours des trois premières années de l'interdiction, les progrès considérables accomplis en matière d'hygiène pour les surmonter, et le fait que la taille restreinte des élevages se prêtait sans doute davantage à cette évolution. Il convient de rappeler que la production animale suédoise représente 1,5% de la production de l'UE. Sur le plan économique, ce rapport évalue le manque à gagner lié à cette interdiction à 74 M SEK (55 M F) pour la filière porc, et à 12 M SEK (9 M F) pour la filière volailles. Il indique qu'une réintroduction des antibiotiques comme additifs entraînerait une désaffection des consommateurs pour les produits animaux qui s'avérerait aussi coûteuse (**BORIES. M.G et LOUISOT. P, 1998**).

Au Danemark, vers la fin des années 1990, les autorités danoises ont interdit l'utilisation chez les animaux d'un certain nombre d'antimicrobiens, à savoir l'avoparcine, la virginiamycine, la bacitracine, la spiramycine et la tylosine.

Au début de 1998, divers secteurs danois des animaux destinés à l'alimentation ont convenu volontairement de cesser d'utiliser tous les stimulateurs de croissance antimicrobiens avant la fin de 1999. En même temps que ces changements, une mesure législative était mise en application pour que les vétérinaires ne puissent pas profiter de la vente d'antimicrobiens thérapeutiques aux producteurs de bétail et de volaille. Un programme global de surveillance de la résistance aux antimicrobiens était aussi lancé.

Même si les interdictions sont plutôt récentes, des données de suivi commencent à apparaître. L'utilisation totale d'antimicrobiens au Danemark a décliné progressivement de 1994 à 2000, combinée à des réductions de l'utilisation des stimulateurs de croissance. Depuis 1996, les quantités d'antimicrobiennes thérapeutiques ont augmenté modérément, mais les quantités thérapeutiques totales en 2000 sont restées inférieures à celles de 1994 (figure 21). À des fins de comparaison, cette figure montre aussi l'utilisation totale d'antimicrobiens pour la thérapie chez les humains. Les récentes hausses de l'utilisation thérapeutique se rapportent aux années antérieures.

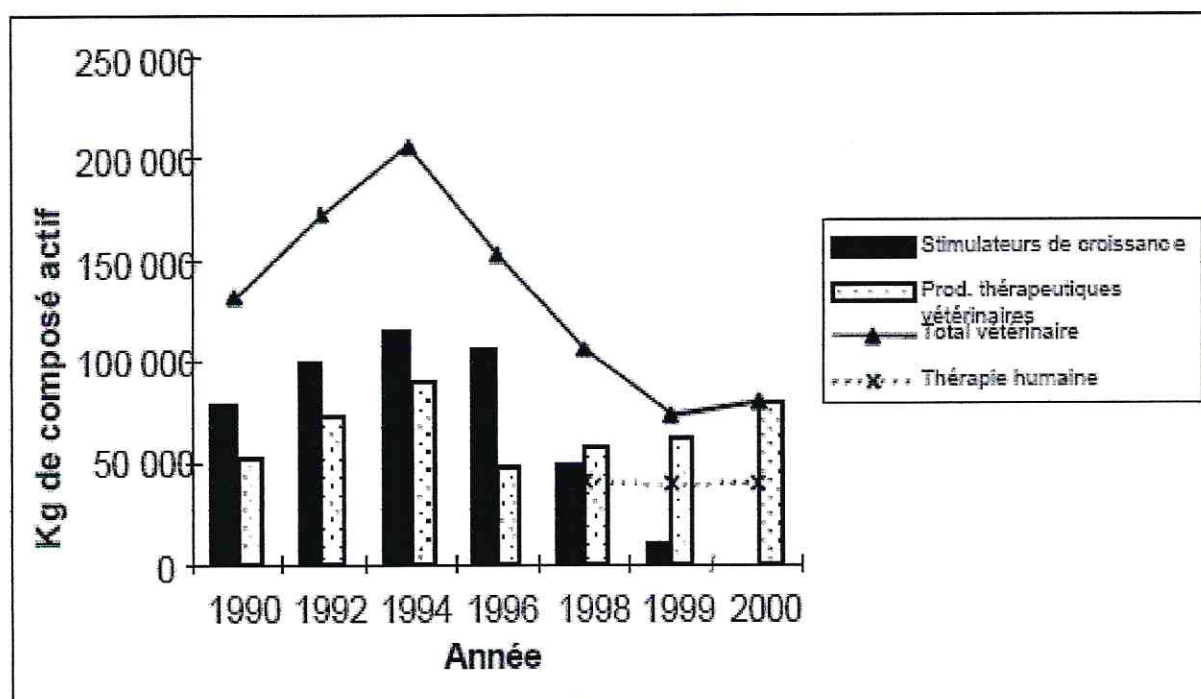


Figure 21 : Au Danemark, tendance de l'utilisation d'antimicrobiens pour la stimulation de la croissance et la thérapie chez des animaux destinés à l'alimentation et utilisation pour la thérapie chez les humains (reproduit avec autorisation) (MCEWEN. S, 2002).

En termes absolus, les agriculteurs danois utilisent encore de petites quantités d'antimicrobiens pour traiter des animaux en particulier.

Conclusion et recommandations

Selon une étude récente, l'élimination des stimulateurs de croissance a réduit l'indice de consommation des poulets à griller de moins de 1 %, sans affecter d'autres mesures d'efficacité de l'élevage. Il y a eu une certaine augmentation du taux d'infection des entérites nécrotiques, toutefois les taux de mortalité n'ont pas changé et il n'y a pas eu de pertes de kilogrammes de poulets à griller produits par mètre carré. En outre, de récentes données de suivi sur la résistance aux antimicrobiens montrent des changements saisissants dans les modèles d'utilisation d'antimicrobiens, ainsi que dans l'occurrence d'isolats résistants (tableau12).

Le rapport danois annuel du programme de surveillance de la résistance, DANMAP, contient des détails supplémentaires sur les tendances de l'utilisation d'antimicrobiens et les relations temporelles avec la résistance dans les bactéries (STATENS SERUM INSTITUTE, DANMAP 2000).

Tableau 14 : Au Danemark, changement des taux de résistance dans certains organisme isolés provenant de poulets à griller et de porcs, à la suite du déclin de l'utilisation d'antimicrobiens (MCEWEN. S, 2002)

Isolat	Sommet, % (année)	Taux, % (2000)
<i>E. faecium</i> rés. aux glycopeptides	73 % (1995)	6 %
<i>E. faecium</i> rés. à l'érythromycine	76 % (1997)	13 %
<i>E. faecium</i> rés. à la virginiamycine	66 % (1997)	34 %
<i>E. faecium</i> rés. à l'avilamycine	77 % (1996)	5 %

Il a fallu pour ces deux pays de mettre en place de nouveaux modes d'élevage, une hygiène plus rigoureuse et un nouveau type de formulation de l'aliment.

La seule ombre au tableau a résidé en une petite et passagère augmentation de la consommation d'antibiotiques en thérapeutique ainsi qu'en une légère hausse du prix de la viande.

Bien qu'elles rassurent les consommateurs, ces mesures ne donnent pas de solutions alternatives aux éleveurs pour pallier le manque à gagner que représente l'interdiction des antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance (réduction du gain de croissance et à une hausse de l'indice alimentaire). Ainsi, les industriels se sont lancés à la recherche de nouveaux produits susceptibles d'avoir des effets similaires sans pour autant être néfastes pour la santé humaine.

Les différentes alternatives retenues pour l'instant sont l'emploi d'enzymes en supplémentation de la ration, les prébiotiques et les probiotiques, ainsi que les acides organiques et les huiles essentielles.

Conclusion et recommandations

Des enquêtes ont été réalisées auprès des firmes de l'industrie de l'alimentation animale montrant des prix relativement élevés des catégories alternatives. En effet, les volumes vendus sont encore faibles et les coûts de recherche et de développement ne sont pas amortis. A l'inverse, les AFC grâce à un développement ancien et à des quantités commercialisées importantes, ont des tarifs faibles (RAOUL. P, 1997).

En résumé, les antibiotiques sont encore et seront encore utiles à nos éleveurs, pour le bien être des animaux ainsi que pour la production de viande de qualité ainsi que bon marché. Néanmoins, l'utilisation de nouveaux additifs alimentaires (les acides organiques, les huiles essentielles, les probiotiques et les prébiotiques) Les produits alternatifs ne constitue pas la seule ressource face à la suppression des AFC. Des améliorations relatives à la conduite alimentaire et à l'hygiène de l'élevage peuvent être utiles en particulier lorsque des difficultés liées à des troubles de type digestif existent. Les solutions alimentaires se rapportent au rationnement, aux caractéristiques nutritionnelles, à la formulation, à la présentation des aliments, et aux traitements technologiques. Ceci va permettre probablement l'arrêt de tous les antibiotiques facteurs de croissance.

Pour ce qui est des antibiotiques utilisés comme médicaments, aucune alternative n'est envisageable et la seule solution repose sur une utilisation raisonnée et réfléchie des antibiotiques, la création d'un programme nationale de surveillance des antibiorésistances (chez l'homme et l'animal) et la standardisation de l'antibiogramme, la formation des professionnels de la santé et, ce qui est plus important, la sensibilisation de l'éleveur et du consommateur.

Donc face à l'émergence de ce problème de santé publique, mais aussi de santé animale, les différentes instances internationales compétentes ont engagé des réflexions visant à faire des propositions de maîtrise du phénomène et incité au développement de travaux de recherche sur les mécanismes de la résistance.

Pour l'OMS, il s'agit d'encourager le développement d'une évaluation globale des risques associés au développement de la résistance aux traitements notamment en développant les programmes de surveillance de la résistance et en favorisant leur standardisation, en renforçant et en coordonnant globalement les programmes d'évaluation, de contrôle et de réduction de la résistance aux antibiotiques.

Pour l'OIE (Office International des Epizooties), l'action immédiate est que les pays doivent :

- S'informer sur le problème de la résistance aux antibiotiques
- Développer un usage prudent et responsable des antibiotiques en médecine vétérinaire
- Etablir un programme de surveillance des importations, de la distribution et de l'utilisation des antibiotiques chez les animaux
- Evaluer dans leur pays, les principaux problèmes de santé publique dus à la résistance aux antibiotiques

Pour un futur proche, les pays doivent donc :

- Développer une évaluation du risque associé à la résistance aux antibiotiques lors de l'établissement de mesures sanitaires en rapport avec ce risque.
- Utiliser des méthodes de laboratoire standardisées pour détecter et identifier la résistance aux antibiotiques.

Conclusion et recommandations

- Générer des données sur la résistance aux antibiotiques avec des laboratoires de microbiologie sous assurance qualité.
- Développer des programmes de surveillance adaptés aux problèmes de santé publique identifiés dans leurs pays.

En application d'une résolution concernant la résistance aux antibiotiques qui énonce en 1999 « Une stratégie contre la menace microbiologique », le Conseil de l'Union européenne a proposé en 2001 une stratégie communautaire articulée autour de 4 domaines d'action :

- **Surveillance** : suivre l'évolution et les effets des interventions par l'instauration et/ou le renforcement de systèmes de surveillance précis de la résistance antimicrobienne chez l'être humain et les animaux et de la consommation d'agents antimicrobiens.
- **Prévention des maladies transmissibles et lutte contre les infections pour réduire la nécessité de recourir à des agents antimicrobiens**. Cet aspect comprend l'utilisation prudente des agents antimicrobiens ce qui nécessite l'amélioration des informations relatives aux médicaments antibactériens autorisés et la promotion d'actions éducatives à l'intention des professionnels et du grand public visant à modifier les habitudes comportementales
- **Recherche et développement de produits** : nouvelles méthodes de prévention et traitement des infections
- **Coopération internationale** : la résistance antimicrobienne ne connaît pas de frontières. Une stratégie efficace requiert une coopération et une concertation étroites entre la Commission, les Etats membres et les autres parties concernées, en particulier à l'échelle internationale.

Références

III-LISTE DES REFERENCES

AFSSA. Utilisation des antibiotiques chez l'animale et résistance aux antibiotiques chez les bactéries d'origine animale. Programme français 1999/2000. Rapport intermédiaire. http://www.afssa.fr/ftp/basedoc/rapportatbr_intermediaire.pdf

AARESTRUP. F.M, SEYFARTH. A.M, EMBORG. H.D, PEDERSON. K, HENDRIKSEN. R.S et BAGER. F, 2000 : Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal *enterococci* from food animals in Denmark . *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 45, 2054-2059.

AUDURIER (1984). Listeria ; In : «Bactériologie Médicale », Flammarion, Paris.

ALOGNINOUBA T. (1992). La tuberculose aviaire ; In : « le manuel de pathologies aviaires », ENV d'Alfort.

BERCHE. P, COURVALAIN. P et NASSIF. X, 2000 : Les antibiotiques.

BRYSKIER. A, 1999 : Antibiotiques agents antibactériens et Antifongique, Edition Ellipses.

BRUNEAU. C, 2005 : La Fin des antibiotiques, Le coopérateur agricole.

BLOND. O, 2001 : Une salmonelle peut en remplacer une autre. *La Recherche*, 339, 38-39.

BARTHOMEUT. C, GRIZARD. D, 1999 : Non-digestible oligosaccharides used as prebiotic agents : mode of production and beneficial effects on animal and human health, *Reproduction Nutrition Developpment*.39, 563-588.

BARZA. M, 2002 : Potential mechanism of increased disease in humans from antimicrobial resistance in food animal. *Clinical Infection Disease*, 34(3), 123-125.

BAGER. F, MADSEN. M, CHRISTENSEN. J et AARESTRUP. F.M, 1997: Avoparcin used as growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and big farms. *Prev Vet Med*, 31, 95-112.

BRUGERE-PICOUX. J et SILIM. A, 1992 : Clostridioses ; In : « le manuel de pathologies aviaires », ENV d'Alfort.

BANTMAN. B, 2003 : La complexité de la chaîne alimentaire augmente les risques de salmonellose ; In : « Microbiologie Alimentaire » 5^{ème} éd., Sceren CRDP Aquitaine.

BORIES. M.G, LOUISOT. P, 1998 : Rapport concernant l'utilisation d'antibiotiques Comme facteurs de croissance en alimentation animale, Paris : commission interministérielle et interprofessionnelle de l'alimentation animale, Conseil supérieur d'hygiène publique de France, 3-21

BRYSKIER. A, 1999 : Antibiotiques agents antibactériens et Antifongique, Edition Ellipses.

BECKERS Y., A. THEWIS, 2004 : Influence sur les performances zootechniques de quatre xylanases ajoutées à un régime riche en froment chez le poulet de chair. Rapport final sur la prestation de service entre l'Unité de Zootechnie de la Faculté universitaire des Sciences agronomiques à Gembloux et la société Beldem s.a. 10 p.

BECKERS. Y, WÉRY. O, THÉWIS. A, 2004 : Potentiel zootechnique du froment D'hiver chez le poulet de chair. Fumure et Protection Phytosanitaire des Céréales, Édition février 2004, 1-6.

BLANCHARD. B, 2001 : Les Mycoplasmoses Aviaires.

BOCLE. J.C et THOMANN. C, 2005 : Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité. AFSSSA. Bialec –Nancy. Dépôt légal février 2005. ISBN 2-11-095439-6.

BOURIN. M, LIEVE. M, ALLAIN. H, 1993 : Cours de pharmacologie, Edition ELLIPSES.

BERCHE. P, COURVALAIN. P et NASSIF. X, 2001 : Les antibiotiques

BOUDILIMI. B, CHALABI. N, CHOUKCHOU. N, 1991 : Les salmonelloses aviaires epizootologie diagnostic contrôle ; In : «Les Salmonelloses», Séminaire international, Tlemcen.

BRYSKIER. A, 1997 : Historique, classification et perspectives du développement des antibiotiques et des agents antibactériens. *Médecine Thérapeutique*, **3**, hors série, 7-17.

BRAEGGER. C, 2002 : Le rôle des probiotiques dans la prévention et le traitement de la gastro-entérite aiguë. Die deutsche Fassung dieses Artikels ist in der Paediatrica erschienen (Vol. 13, No. 5, 2002, S. 29–33). Leiter Gastroenterologie und Ernährung Universitäts-Kinderklinik

CHASLUS-DANCLA. E, 2003 : Les Antibiotiques En Elevage : Etat Des Lieux Et Problèmes Posés., INRA.

CARDINALE. E, PERRIER. J.D, TALL. F, COUDERT. C, GUEYE. I.L et KONTE. M, 2002 : Identification d'une nouvelle salmonelle multirésistante dans une viande de poulet de chair au Sénégal. *Revue d'Elevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux*, **53(1)**, 58.

COUVRALIN. P, 1997 : Evolution de la résistance aux antibiotiques. *Médecine/Sciences*, **13** : 925-6.

COURVALIN. P et PTRIEU-CUOT, 1989 : Plasmides et transposants de résistance aux antibiotiques ; In : Bactériologie médicale .Edition Flammarion, médecine science. P: 316-325.

CHASLUS-DANCLA. E, 2003 : Les Antibiotiques En Elevage : Etat Des Lieux Et Problèmes Posés., INRA.

CARSON. C.F, MEE. B.J, RILEY. T.V, 2002 : Mechanism of action of Melaleuca alternifolia (tea tree) oil on Staphylococcus aureus determined by time-kill, lysis, leakage and

salt tolerance assays and electron microscopy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 46 (46), 1914-1920.

CORPET. D.E, 1996 : Microbiological hazards for humans and antimicrobial growth promoter use in animal production. *Red. Méd. Vét.* 147: 851-862.

DENYER. S.P, MAILLARD. J.Y, 2002 : cellular impermeability and uptake of biocides and antibiotics in Gram-negative bacteria. *J. appl. Microbiol. Symposium. Supplement.* 92 : 35S-45S.

DECRET EXECUTIF N°90-240 du 04 AOUT 1990, fixant les conditions de fabrication, de mise en vente et de contrôle des médicaments vétérinaires.

Directive n° v1/7767/98 de la commission européenne

Décision A5-0373/2002 du Parlement Européen.

DIRECTION des SERVICES VETERINAIRES (DSV), 2004 : Dictionnaire des médicaments à usage vétérinaire, ISBN 9947-0-0392-2, 1^{ère} Edition.

DION. S, 2001 : Antibiotiques et facteurs de croissance avons-nous d'autres choix?

DROUIN P., HUNEAU A. et TOUX J.Y, 2003. Le botulisme aviaire : une toxi-infection rare. *Bulletin des groupements techniques vétérinaires*, 19, 53-55.

DHO-MOULIN. M et FAIRBROTHER. J.M, 1999 : Avian pathogenic *Escherichia coli* APEC. *Veterinary Research*, 30, 299-316.

DUVAL. J, 1989. Classification et mécanisme d'action des agents antibactériens ; In : Bactériologie médicale .Edition Flammarion, médecine science. P : 274-275

DUVAL. S, SOUSSY. CS, 1980: Antibiothérapie, 2^{ème} Edition, Edition Masson.

DUVAL. S, SOUSSY. CS, 1995: Antibiothérapie, 4^{ème} Edition, Edition Masson.

E.M.E.A (European Agency for the Evaluation of Medical Product), 1999: Antibiotic resistance in the European union associated with therapeutic use of veterinary medicine. Report and qualitative risk assessment by the comity for veterinary medical products.

ESSACK. S.Y, 2000: Laboratory detection of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs)- the need for reliable reproducible method. *Diagn.Microbiol.infec.Dis*, 37,293-295.

FONTAINE. M, CADORE. J.N, 1995 : Vade-mecum du vétérinaire, 16 Edition, Paris, 107-203.

F.D.A (The Food and Drug Administration, Center of Veterinary Medicine), 2003: Judicious Use of Antimicrobials for Swine Veterinarians. 1-13.

FOLLET. G, 2001 : Utilisation d'antibiotiques chez l'animal : problèmes et actions.

FLUIT. C, VISSER.M.R, SCHMITZ. F.J, 2001: Molecular detection of antimicrobial. *Clinical microbiology reviews* ; 14 :836-871.

FVE (Federation of Veterinarians of Europe), 2003 : Résistance aux antibiotiques et usage prudent des antibiotiques en médecine vétérinaire.

GAUTHIER. E, 1993 : Les antibiotiques l'envers du miracle, *L'Agora*, vol. 1, no 2.

GREENWOOD. D, 1995 : Inhibitors of bacterial cell wall synthesis. In D. Greenwood (ed.), *Antimicrobial chemotherapy*, third ed. Oxford University Press, New York.

GUTMANN. L et POYART. C, 2006 : Cours de Microbiologie, Maladies infectieuses D C E M I, Faculté de Médecine René Descartes. Paris.

GANIÈRE. J.P, 2004 : Maladies réputées contagieuses et maladies à déclaration obligatoire des oiseaux.

GRIFFITHS. A.J.F, MILLER. J.H, SUZUK. D.T, LEWONTIN. R.C, GELBART. W.M, 2002 : Introduction à l'analyse génétique, 3^{ème} Edition, Edition de boeck.

GOURNIER-CHATEAU.N, LARPENT. J.P, 1994 : Les probiotiques en alimentation animale et humaine, Technologie Documentation-Lavoisier. Paris, 143-149.

GERMAIN BESSAR, 2000 : Cours pharmacologie, Université Joseph Fourier. Grenoble.

GIBSON GR, BEATTY EH, WANG X, CUMMINGS JH, 1995: Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and mutin. *Gastroenterology*; 106: 975-82.

HAFFAR. A, 2001 : Les maladies des volailles. ENVA

HAFFAR. A, 1992 : Hemophilose aviaire ; In : *Bactériologie Médicale* », Flammarion.

HUBERT. B, 2003 : Surveillance et prévention des salmonelloses en France ; In : « *Microbiologie Alimentaire* » 5^{ème} éd .Scerene CRDP Aquitaine.

HIDRI. N, LALANDE. V et CREUTER. M, 2001 : Le phénomène naturel de la résistance bactérienne aux antibiotiques. *Le Généraliste*, 2086,5-6.

HARTL, 1997 : Communiqué OMS/73 : Il faut restreindre l'utilisation des antibiotiques chez l'animal pour prévenir l'accroissement des résistances chez l'homme.

HILIPPON. A, 2000 : Cours de Bactériologie Générale, Faculté de Médecine COCHIN-PORT-ROYAL, Université PARIS V.

HANCOCK. R.E, 1997: The bacterial outer membrane as a drug barrier. *Trends Microbiol.* 5 : 37-42.

ICSA (Institut Canadien de la Santé Animale), 2005 : Les macrolides.

INMV (Institut National de la Médecine Vétérinaire) 2000 : Standardisation de l'Antibiogramme en Médecine Vétérinaire Selon les Recommandations de l'OMS, 2^{ème} édition.

INMV (Institut National de la Médecine Vétérinaire), 1994 : Les Salmonelloses : Pullorose et Typhose Aviaire, Document gratuit.

INVS (Institut de Veille Sanitaire), 2006 : Les infections à *Campylobacter* en France

JOURNAL OFFICIEL de la REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE et POPULAIRE N°36 du 08/06/2003 : Extrait de Arrêté interministériel N°-06 du 20/01/2003 définissant les mesures de prévention et de lutte spécifique aux salmonelloses aviaires, Art 8.

JORDAN. F.T.W et PATTISON. M, 1996: Poultry Diseases. W.B. Saunders Company: London. 38-43.

JARLIER. V, 1997 : Mécanisme de résistance aux antibiotiques. *Médecine Thérapeutique*, 3, hors série.

JENSEN. L.B, HAMMERUM. A.M et AARESTRUP. F.M, 1998: Occurrence of Sat A and Vgb genes in streptogramin-resistant *Enterococcus faecium* isolates of animal and human origins in the Netherlands. *Antimicrobiol Agents Chemotherapy*, 42(12), 3330-3331.

JULIAN. R.J, Traduit en français par GAUTHIER. R, 2004 : La régie de l'élevage des volailles, La Fondation du 23^{ème} Congrès Mondial Vétérinaire, 1-50.

KEMPF. I, 1992 : Mycoplasmoses aviaires; In : « Le Manuel de Pathologies Aviaires », ENV d'Alfort.

LEON. LE MINOR, MICHEL. VERON, 1989 : Bactériologie Médicale, 2^{ème} édition, Flammarion. Paris, 274-275.

LECLERCQ. R, 1997 : Résistance bactérienne aux glycopeptides. *Médecine Thérapeutique*, 3, hors série, 35-44.

LARPENT. J.P, SANGLIER. J.J, 1989 : Biotechnologie des antibiotiques, Edition Masson, Paris.

LECOANET. J, 1992 : Colibacilloses aviaires ; In : « Le Manuel de Pathologies Aviaires », ENV d'Alfort.

LOCHOUARN et PETTY 1999 : Hormones et antibiotiques de l'alimentation animale constituent un danger pour l'homme.

LEVY. S.B, 2001: Antibacterial household product: cause for concern. *Emerg.Infect.Dis*, 7, 512-515.

LELERC. H, GAILLARD. J.L et SIMONET. M, 1995 : Microbiologie Générale et le Monde Bactérien., Doin, Paris.

X **LINTON. A.M, 1997:** Antibiotic resistance: the present situation reviewed. *Vet.Rec.*, 100(17), 354-360.

LADAME. P, 2005 : L'élevage antibiotique.

LARRETA-GARDE. V, 1997 : Enzyme en agroalimentaire, Technique et Documentation-Lavoisier, Paris.

MINISTERE de L'AGRICULTURE et de DEVELOPPEMENT RURAL (MADR) : Décision portant sur l'utilisation des additifs dans l'alimentation animale du 24/02/2003.

X **MOGENET. L et al, 2005 :** Bactéries pathologiques, Antibiotiques et Antibiothérapie en Aviculture, C E V A University.

MEAD. G, 2004: Campylobacter update: the solution. *International Poultry Production*, 12(5), 9-11.

MERLIN. C, TOUSSAINT. A, 1999 : Les éléments transposables bactériens, médecine sciences, Société française de génétique. 1-13.

MIKAELSON. M, 1999 : Rapport commission de l'agriculture et du développement rural Doc 8591 : interdiction des antibiotiques dans la production alimentaire.

MCKELLAR. Q, NOLAN. A, HART. T, PAYNE. S, REID. S, 2001: Report on Antimicrobial Resistance in Relation to Veterinary Medicine, Veterinary Products Committee Working Group on antimicrobial resistance, 1-14.

MCEWEN. S et al. 2002 : Rapport du Comité consultatif sur l'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux et les conséquences pour la résistance et la santé humaine. *Préparé pour la* : Direction des médicaments vétérinaires, Santé Canada. GUELPH - ONTARIO - CANADA
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/vet/amr-ram.final_report-rapport_06-27_2f.html

X **MARIE-COLETTE FAURE, 1998.** Les antibiotiques en élevage : état des lieux et problèmes posés. INRA

MARTEL. J.L, CHASLUS-DANCLA. E, 2001 : Utilisation des antibiotiques chez les animaux d'élevage. *Rev. Prat.* 51:9-12.

MASSOVA. I, MOBASHERY. S, 1998: Kinship and diversification of bacterial penicillin-binding-proteins and beta-lactamase. *Antimicrob. Agents chemother.* 42 : 1-17.

MOULIN. G, 2005 : Code de bon usage des antibiotiques en élevage, *CNEVA* - Fougères - France.

MOLLARET H. (1984). Yersinia ; In : «Bactériologie Médicale », Flammarion, Paris.

NAKAMURA. K, COOK. J.K, FRAZIER. J et NARITA M, 1992: *Escherichia coli* multiplication and lesion in the respiratory tract of chickens inoculated with infections bronchitis virus and/or *Escherichia coli*. *Avian Diseases*, 36, 881-890.

NEAL. M, 2003 : Pharmacologie médicale, DE BOECK, Paris.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé) 1998 : Rapport d'un Comité OMS d'Experts sur la Lutte Contre les Salmonelloses. Geneve.

OMS, janvier 2002 : Aide-mémoire N°139 avril 2005, page 28/29.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 1961 : Rapport Technique N°210.

OIE 2001 : Européen scientific conference. 24-25 March 1999, Paris

POPOFF. M.Y, 1991 : Taxonomie du genre Salmonella ; In : «Les Salmonelloses », séminaire internationale, Tlemcen.

PLOY. M.C, 2000 : Les intégrons : un système originale de capture des gènes chez les bactéries. Médecine Science, 16(2), 255-259.

PATRICK. G.L, Traduction de la 2^{ème} édition anglaise par DEPOVERE. P, 2004 : Chimie Pharmaceutique, Edition de boeck.

PAGE. D.P, CURTIS. M.J, SUTTER. M.J, WALKER. M.C et HOFFMAN. B.B, 1999 : Traduction de la 1^{ère} édition anglaise par KEYMOL G. : Pharmacologie intégrée, De Boeck, Paris.

POYART. C, 2002-2003 : Cours de Bactériologie générale P C E M 2, Faculté de Médecine Necker-Enfants Malades, 375-431.

POOLE. K, 2000: Efflux mediated resistance to fluoroquinolones in Gram negative bacteria. Antimicrob. Agents chemother, 44 : 2233-2241.

POOL. K, 2001: Multidrug resistance in Gram-negative. Current opinion in microbiology; 4: 500-508

PHILIPPON. A, 2000 : Cours de Bactériologie Générale. Faculté de Médecine COCHIN-PORT-ROYAL, Université PARIS V.

ROYER. E, GOURMELEN. C et RUGRAFF. Y, 2001 : Bannissement des facteurs de croissance antibiotiques en Europe.

ROY. P.H, 1997 : Dissémination de résistance aux antibiotiques (la génie génétique à l'oeuvre chez les bactéries). *Médecine/Sciences*, 13 : 927-33.

RAOUL. P, 1997 : Les régulateurs de flore : intérêt, résultats technico-économiques. In : Conférence sur l'utilisation des antibiotiques comme additifs en alimentation animale Réunion du SYNPA, Paris, France, juillet

SINGLETON. P 1999 : Bactériologie. 4^{ème} éd., Doin.

SANOFI SANTE NUTRITION ANIMALE, 1996 : Guide de l'aviculture tropicale.

STORDEUR. P et MAINIL. J, 2002 : La colibacillose aviaire. *Annales de Médecine Vétérinaire*, 146, 11-18.

STORDEUR. P, MARLIER. D, BLANCO. J, OSWALD. E, BIET. F, DHO-MOULIN. M et MAINIL. J, 2002: Examination of *Escherichia coli* from poultry for selected adhesin genes important disease caused by mammalian pathogenic *Escherichia coli*. *Vet. Microbial*, 84,231-241.

SCHELCHER. F, 1992 : Pasteurelloses aviaires - choléra aviaire ; In : « Le Manuel de Pathologies Aviaires », ENV d'Alfort.

SIDHOUM. N.R et BRUGERE-PICOUX. J, 1992 : Autres infections bactériennes ; In : « le manuel de pathologies aviaires », ENV d'Alfort.

STEFFEN. C, KLEMM. U, HEIMANN. P, BAUMGARTNER. A, BIGUET. A.F, PIFFAREHL. J.C, RAEBER. P.A et SCHWAB. H, 2000 : Antibiorésistance des bactéries dans le domaine de la médecine vétérinaire.

SEBALD (1984). Clostridium ; In : «Bactériologie Médicale », Flammarion, Paris

SCHWARZ.S, CHASLUS-DANCLA, 2001: Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Vet. Res.* 32:201-225.

SOLLET. J.P, 1999 : Les antibiotiques contenus dans l'alimentation créent des résistances bactériennes. *La Revue du Praticien- Médecine Générale*, 477(13), 1852.

SKOLD. O, 2001 : Resistance to trimethoprim and sulphonamides. *Vet. Res.* 32: 261-273.

SOLLET. J.P, 1999 : Les antibiotiques contenus dans l'alimentation créent des résistances bactériennes. *La Revue du Praticien- Médecine Générale*, 477(13), 1852.

STATENS SERUM INSTITUTE, DANMAP 2000 : Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance In: bacteria from food animals, foods, and humans in Denmark, Danish Veterinary and Food Administration, Danish Medicines Agency, Danish Veterinary Lab, 2001.

SWANN M.M., 1969: Report of the joint committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine. Her Majesty's Stationary Office, Londres, 4 190; 83p.

TANCOVIC. J et DUVAL. J, 1997 : Mécanismes d'action des antibiotiques. *Médecine Thérapeutique*, 3, hors série, 35-44.

TRIEU-COUT. P, 1998 : Visite guidée au cœur de l'arsenal bactérien. *Recherche.* 47 : 483-487.

TALLY. F.P, 1999 : Stratégies de lutte contre les infections bactériennes ; In : « Microbiologie et pathologie infectieuse ». 2^{ème} éd., De Boeck.

X **TULKENS. P et SPINewise. A, 2002** : Alerte aux antibiotiques. Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, Université catholique de Louvain, Bruxelles. Commission de Coordination de la Politique Antibiotique Service Public Fédéral Santé Publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement.

VIAENE. J, 1997: Antimicrobials ban hits Swedish production. *Feed Mix*, 5, n°4, 27-29.

VILLATE. D, 2001 : Les Maladies des Volailles. 2^{ème} éd., France Agricole ISBN.

WITCHITZ. J.L, 1984 : Classification et Mécanismes d'Action des Agents Antibactériens ; In : «Bactériologie Médicale », Flammarion, Paris.

WIERZBICKI. J, 2003 : Face à la menace bactérienne. *Biofutur*, 243, 43-46

YALA. D, MERAD. A.S, MOHAMMEDI. D et KORICHI. O, 2001 : Résistance bactérienne aux antibiotiques. *Médecines du Maghreb*, 91, 6-7.