



Institut des Sciences
Vétérinaires- Blida



Université Saad
Dahlab-Blida 1-

Projet de Fin d'Etudes en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

**UTILISATION DES ANTIBACTERIENS EN ELEVAGE BOVIN (ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE)**

Présenté par

HOUARI Youssra et HARRAT Ferial

Devant le jury :

Présidente :	GHOURI I.	MCB	ISV BLIDA 1
Examineur :	AIT BELKACEM A.	MCB	ISV BLIDA 1
Promoteur :	KEBBAL S.	MCB	ISV BLIDA 1
Co-promoteur :	YAHIMI A.	MCB	ISV BLIDA 1

Année Universitaire: 2020-2021



Institut des Sciences
Vétérinaires- Blida

Université Saad
Dahlab-Blida 1-



Projet de Fin d'Etudes en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

**L'UTILISATION DES ANTIBACTERIENS EN ELEVAGE BOVIN (ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE)**

Présenté par

HOUARI Youssra et HARRAT Ferial

Devant le jury :

Présidente(e) : GHOURI I. MCB ISV BLIDA 1

Examineur : AIT BELKACEM A. MCB ISV BLIDA 1

Promoteur : KEBBAL S. MCB ISV BLIDA 1

Co-promoteur : YAHIMI A. MCB ISV BLIDA 1

Année Universitaire : 2020-2021

Remerciements

Avant toute chose, nous remercions ALLAH le tout puissant, miséricordieux et clément, pour nous avoir donné santé, patience, volonté et courage.

Sincères remerciements,

A notre promoteur M^r KEBBAL et co-promoteur M^r YAHIMI, qui ont contribué à notre formation scientifique, et nous ont prodigués de précieux conseils tout au long de ce travail.

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre très profonde gratitude.

Hommage respectueux et nos sincères remerciements

A notre présidente du jury M^{me} GHOURI I., pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant la présidence de jury de ce travail,

A M^r AIT BELKACEM A., pour avoir accepté d'évaluer notre travail et de nous honorer par sa participation au jury de ce mémoire en tant qu'examineur.

Dédicaces

Avant tout le monde,

Je dédie ce modeste travail a mes très chers parent qui me soutiennent
toujours et qui

sans eux je ne serais jamais arrivé jusqu'ici. Dire merci ne suffirait pas.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon
éducation et ma formation.

Je le dédie aussi a mes cher(e)s frères Kheir-Eddine et Mahmoud Ali et
sœurs Zineb, Kawther et Wafa qui se tenaient toujours a coté de moi.

A mes chers grands-parents qui m'ont encouragé et prié pour moi et
sans oublier mon cher ancle

Que j'ai souhaite qu'il soit ici pour témoigner mon diplôme.

A ma chère binôme Ferial et mes chères amies Kenza, Hayet et Linda
pour leur soutien et leur aide.

Je veux aussi le dédie a tous mes professeurs a qui je dois le respect et
gratitude.

Yousra

Dédicaces

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous qui me sont chers ...

A mes parents ...

À mes chers parents Ahmed et Nafissa qu'ils m'ont doté à une éducation digne, qui m'ont soutenu et encouragé durant ces années d'études. Je tiens de les remercier pour leurs amours, leur sacrifices, leur tendresse et leur prières tout au long de mes études.

A mon mari ...

Pour l'amour et l'affection qui nous unissent. Je ne saurais exprimer ma profonde reconnaissance pour le soutien continu dont tu as toujours fait preuve. Tu m'as toujours encouragé, incité à faire de mon mieux, ton soutien m'a permis de réaliser le rêve tant attendu.

A mes grands-parents ...

Vous êtes toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs, je vous souhaite une bonne santé.

A ma défunte grand-mère maternelle ...

J'aurais souhaité ta présence en ce moment pour partager ma joie. Tu m'as toujours fait preuve d'amour et d'affection, tu es toujours présente dans mon esprit et dans mon cœur. Aussi dans ce moment de joie, toi avec toutes mes pensées. Que ton âme repose en paix

A mes sœurs Hasna et Bouchra...

Je vous remercie pour votre soutien continu. Je suis chanceuse de vous avoir à mes côtés

A mon petit bébé encore fœtus...

Je te remercie d'avoir été gentil et patient durant mes nuits d'études. Ta présence me tenait compagnie, chacun de tes petits mouvements m'apportait joie et bonheur.

A ma chère binôme Youssra...

Pour sa entente et sa sympathie.

A toutes mes amies...

Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles plus particulièrement Kenza, Hayat, Amina, Hadjer, Nesrine et Amel je vous souhaite tout le bonheur du monde.

A toute ma famille ... ma source d'espoir et motivation.

Résumé

L'utilisation des antibactériens en élevage bovin occupe une place majeure parmi les différents médicaments vétérinaires utilisés dans le traitement des différentes pathologies. Mais pour qu'elle soit efficace et raisonnée et a fin d'éviter les échecs thérapeutiques et l'émergence d'agents pathogènes antibiorésistants, elle doit suivre certaines règles et critères.

Notre travail consiste à faire une étude bibliographique sur l'utilisation des antibactériens en élevage bovin. Il comporte cinq chapitres, le premier comprend des généralités sur les antibactériens, le deuxième chapitre concerne l'utilisation et les inconvénients des antibactériens, le troisième s'intéresse à l'utilisation des antibactériens en élevage bovin, le quatrième concerne la législation algérienne relative aux médicaments vétérinaires et le dernier chapitre traite l'usage raisonné des antibactériens.

Mots clés : *antibactériens, élevage bovin, antibiorésistance, usage raisonné, pathologies*

Abstract

The use of antibiotics in cattle husbandry occupies a major place among the various veterinary drugs used in the treatment of different pathologies. But for it to be effective and reasonable and to avoid treatment failures and the emergence of antibiotic-resistant pathogens, it must follow certain rules and criteria.

Our work consists of carrying out a bibliographic study on the use of antibiotics in cattle husbandry. It contains five chapters, the first includes general information on antibiotics, the second chapter concerns the use and disadvantages of antibiotics, the third deals with the use of antibiotics in cattle husbandry, the fourth concerns the algerian legislation relating to veterinary drugs and the last chapter handles the reasonable use of antibiotics.

Keywords: *antibiotics, cattle husbandry, antibiotic resistance, reasonable use, pathologies*

المخلص

يحتل استخدام المضادات الحيوية في تربية الماشية مكانة كبيرة بين الأدوية البيطرية المختلفة المستخدمة في علاج الأمراض المختلفة. ولكن لكي تكون فعالة ومعقولة وتجنب فشل العلاج وظهور مسببات الأمراض المقاومة للمضادات الحيوية، يجب أن تتبع قواعد ومعايير معينة.

يتكون عملنا في إجراء دراسة ببليوغرافية حول استخدام المضادات الحيوية في تربية الماشية. تحتوي المذكرة على خمسة فصول، يتضمن الأول معلومات عامة عن المضادات الحيوية، ويتناول الفصل الثاني استعمالات المضادات الحيوية وسليبياتها، ويتناول الفصل الثالث استخدام المضادات الحيوية في تربية الماشية، والفصل الرابع يخص التشريع الجزائري المتعلق بالأدوية البيطرية والفصل الأخير الاستخدام المعقول للمضادات الحيوية.

الكلمات المفتاحية: المضادات الحيوية، تربية الماشية، مقاومة المضادات الحيوية، الاستخدام المعقول، الأمراض.

Table des matières

Introduction	1
Chapitre I : Généralités sur les antibiotiques	2
1. Définition des antibiotiques :	2
2. Classification des antibiotiques :	2
2.1. Critères de classification : Les antibiotiques sont classés selon quatre modes :	2
2.1.1. Selon leur origine	2
2.1.2. Selon leur nature chimique:	2
2.1.3. Selon leur spectre d'activité:	2
2.1.4. Selon leur mode d'action:	2
2.2. Classification des principaux antibiotiques vétérinaires (selon (Chardon et Brugere, 2014):	3
3. Pharmacocinétique :	4
3.1. Absorption :	4
3.2. Distribution :	4
3.3. Métabolisme:	5
3.4. Elimination :	5
4. Pharmacodynamie :	5
4.1. Antibiotique bactéricide temps-dépendant :	5
4.2. Antibiotique bactéricide concentration-dépendant :	6
4.3. Antibiotique bactériostatique:	6
4.4. Effet post-antibiotique:	6
Chapitre II : Utilisation et inconvénients des antibactériens	6
1. Utilisation des antibactériens :	7
1.1. Usage thérapeutique :	7
1.2. Usage prophylactique :	7
1.3. Usage métaphylaxique	7

1.4.	Promoteur de croissance	7
2.	Inconvénients	8
2.1.	Résistance aux antibactériens	8
2.1.1.	Définition	8
2.1.2.	Origine de la résistance	8
2.1.3.	Mécanismes de la résistance bactérienne :	8
2.2.	Effets indésirables des antibactériens sur la santé de l'animale, l'Homme et l'environnement :	9
2.2.1.	Sur l'animal :	9
2.2.2.	Sur l'environnement :	10
2.2.3.	Sur l'Homme :	10
2.3.	Antagonisme :	11
Chapitre III : Utilisation des antibactériens en élevage bovin.....		13
1.	Choix de l'antibactérien :	13
1.1.	Autorisation de mise sur le marché (AMM):	13
1.2.	Critères bactériologiques :	13
1.3.	Critères pharmacologiques :	13
1.4.	Critères individuels	13
2.	Utilisation des antibiotiques et pathologies les plus fréquentes :	14
2.1.	Les mammites :	14
2.2.	Les métrites :	15
2.3.	Les diarrhées néonatales :	16
2.4.	Infections des pieds :	17
2.5.	Infections respiratoires :	17
2.6.	Infections ombilicales :	18
3.	Etat de lieu de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire bovine :	18
Chapitre IV : Législation algérienne relative aux médicaments vétérinaires.....		20

1. Législation algérienne relative aux médicaments vétérinaires :	20
Chapitre V : Usage raisonné des antibactériens	27
1. Prévention des maladies :	27
1.1. Biosécurité:	27
1.2. Vaccination :	28
1.3. Sélection génétique :.....	28
2. Usage raisonné des antibactériens:	28
2.1. Constat d'usage raisonné des antibiotiques selon les recommandations de l'organisation mondiale de la santé animale (OIE):	28
2.2. Exemple du plan ecoantibio :	31
3. Alternatifs aux antibiotiques:	31
3.1. Phytothérapie :	31
3.2. Phagothérapie :	32
3.3. Probiotiques:	32
3.4. Les acides organiques :	32
3.5. Peptides antimicrobiens :	32
Conclusion	34
Références bibliographiques	35

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification des principaux antibiotiques (ATB) (Chardon et Brugere, 2014).....	3
Tableau 2: mécanismes de la résistance bactérienne selon (Carle, 2009).....	9
Tableau 3: effets secondaires des principaux ATB selon (Gustin, 2017).....	9
Tableau 4 : liste de quelques antibactériens et leur limites maximales de résidus selon l'arrête interministériel du 20 juin 2016	24

Liste des figures

Figure 1: Paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques (Van Bambeke et Tulkens, 2007).....	6
Figure 2: Effets indésirables des ATB Sur la sante de l'animal, l'Homme et l'environnement. (D'après Luo et al., 2019)	11
Figure 3: Schéma récapitulatif du choix d'un antibiotique (D'après Page et Gautier, 2012)	14
Figure 4: schéma de synthèse sur la stratégie appliquée par l'OIE concernant la résistance aux agents antimicrobiens (RAM) et leur utilisation prudente. (OIE, 2016)	30

Liste des abréviations

ATB : Antibiotique

CMI: Concentration Minimale Inhibitrice

CMB : Concentration Minimale Bactéricide

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

E-coli : *Escherichia coli*

S. aureus : *Staphylococcus aureus*

HDP : Peptides de défense de l'hôte

OIE : Organisation mondiale de la santé animale

pH : Potentiel hydrogène

LMR : Limite Maximale de Résidus

Introduction

Les antibactériens sont la principale classe de médicaments vétérinaires. Ils sont utilisés depuis les années 50 pour le traitement des maladies infectieuses d'origine bactérienne chez les animaux producteurs de denrées alimentaires et les animaux de compagnie.

On estime que dans la plupart des pays développés, le bétail utilise à lui seul 50 à 80 % des antibiotiques produits (Van *et al.*, 2020). L'Algérie est classée 5ème pays consommateur de médicaments antibiotiques dans le monde ce qui aggrave le risque d'antibiorésistance.

Naturels ou de synthèse, les antibactériens diffèrent par leur spectre d'action (bactérie Gram -, Gram +, ou spectre large), leur action sur les bactéries (bactéricide ou bactériostatique), leur mode d'action moléculaire. La nature de la molécule antibactérien, la galénique et le conditionnement pharmaceutique déterminent ensemble la voie d'administration, le temps d'action, les tissus dans lesquels l'antibactérien diffuse et donc la posologie des traitements (Poizat, 2018).

En élevage bovin, Il existe 4 grandes modalités d'utilisation des antibactériens : thérapeutique, métaglyctique, préventif et comme promoteurs de croissance (Francoz *et al.*, 2014).

Cependant, l'utilisation répétée de ces médicaments à petites doses chez les animaux destinés à l'alimentation, a été identifiée comme un facteur important contribuant à l'augmentation de la résistance aux antimicrobiens (Van *et al.*, 2020).

L'objectif de notre travail est de traiter l'utilisation des antibactériens en élevage bovin et ses répercussions sur la santé animale ainsi que sur la santé publique et l'environnement, également de traiter les pathologies les plus fréquentes en élevage bovin et les molécules d'antibactériens utilisées pour les traiter, la législation algérienne relative aux médicaments vétérinaires, les critères suivis pour les sélectionner et quelles mesures sont mises en place pour mieux utiliser les antibactériens pour surveiller la résistance aux antibactériens.

Chapitre I : Généralités sur les antibiotiques

1. Définition des antibiotiques :

Un antibiotique (du grec anti : « contre », et bios : « la vie »), est une substance antibactérienne d'origine biologique ou synthétique (Laouar, 2020) capable soit de détruire des bactéries : on parle d'antibiotiques bactéricides ; soit d'arrêter la multiplication des bactéries : on parle d'antibiotiques bactériostatiques (Chardon et Brugere, 2014).

2. Classification des antibiotiques :

2.1. Critères de classification : Les antibiotiques sont classés selon quatre modes :

2.1.1. Selon leur origine : antibiotique élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique) (Laouar, 2020).

2.1.2. Selon leur nature chimique: très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle β lactame) sur laquelle il y a hémisynthèse. Cette dernière classification nous permet de classer les antibiotiques en familles (β -lactamines, aminosides, tétracyclines, etc.) (Yala *et al.*, 2001).

2.1.3. Selon leur spectre d'activité: on distingue les spectres étroits et larges. On parle de spectre étroit lorsqu'un antibiotique n'est efficace que sur les bactéries à Gram positif ou à Gram négatif. Le spectre s'élargit quand les molécules sont aussi efficaces sur les bactéries intracellulaires, aérobies, anaérobies, voire sur les bactéries Gram positif et Gram négatif (Pichery, 2018).

2.1.4. Selon leur mode d'action: Permet de classer les antibiotiques en familles

- Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane
- Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des folates
- Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique
- Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques (Laouar, 2020)

2.2. Classification des principaux antibiotiques vétérinaires (selon (Chardon et Brugere, 2014):

Les antibiotiques à utilisation vétérinaire se classifient en sept principales familles (tableau 1) (Chardon et Brugere, 2014).

Tableau1: Classification des principaux antibiotiques (ATB) (Chardon et Brugere, 2014)

Principales familles ATB à usage vétérinaire	Sous-familles d'antibiotiques	Modes d'action	Exemples de principes actifs à usage vétérinaire
Bêta-lactamines	Pénicillines Céphalosporines	Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire , en particulier de la synthèse du peptidoglycane, ce qui modifie la rigidité de la structure et la forme de la bactérie. L'enveloppe externe est alors fortement fragilisée. La bactérie devient très sensible aux stress extérieurs (pression osmotique, température, stress mécanique) provoquant la lyse cellulaire	Pénicillines G, M et A Céphalosporines (1 ^{ère} , 2 ^{ème} , 3 ^{ème} , 4 ^{ème} générations)
Polymyxines	/	Perturbation de la structure de la membrane plasmique , En s'insérant parmi les phospholipides externes, ce qui désorganise son intégrité. La perméabilité n'est alors plus assurée. Des métabolites et ions fuient en dehors de la cellule, provoquant la mort de la bactérie.	Colistine Polymyxine B
Aminosides	/	Inhibition de la synthèse protéique en agissant sur les ribosomes et donc en bloquant leur action de synthèse des protéines. Cela empêche la formation de nouvelles protéines, donc la multiplication des bactéries voire, pour les aminosides, engendre leur destruction en provoquant la synthèse	Gentamicine Apramycine
Macrolides & Apparentés	Macrolides Lincosamides Pleuromutilines		Erythromycine, Spiramycine Clindamycine, Tiamuline
Cyclines	/		Chlortétracyclines Doxycycline

Phénicolés	/	de protéines aberrantes.	Florfénicol Thiamphénicol
Quinolones	Quinolones Fluoroquinolones	Perturbation de la structure de l'ADN , en se fixant sur des enzymes majeures de régulation : la topoisomérase et l'ADNgyrase	Fluméquine , Enrofloxacin Marbofloxacin
Sulfamides	/	Inhibition compétitive de la synthèse des bases de l'ADN. Les sulfamides sont des analogues structuraux de l'acide folique, intermédiaire de leur synthèse. Ce blocage conduit à un arrêt de croissance bactérienne.	Sulfadiazine Sulfadiméthoxine Sulfaméthoxazole + Triméthoprime

N.B: La gentamycine et l'apramycine ne sont plus utilisées.

3. Pharmacocinétique :

La pharmacocinétique, décrite parfois comme l'action de l'organisme sur un médicament, se réfère au devenir du médicament, depuis son entrée jusqu'à sa sortie de l'organisme (Le, 2020). On distingue quatre principales étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament (Ben Amar et Léonard, 2002):

3.1. Absorption :

C'est le processus qui permet au principe actif de passer sous forme inchangée de son lieu d'application à la circulation générale (Caruba *et al.*, 2015).

Certaines classes d'antibiotiques ont une bonne absorption digestive (macrolides, tétracyclines, sulfamides). Pour d'autres classes, l'absorption est nulle (aminosides, polypeptides), et la voie injectable est nécessaire pour obtenir un effet systémique (Lechat, 2006). L'absorption d'un médicament est déterminée par ses propriétés physico-chimiques, sa formulation galénique et sa voie d'administration (Le, 2020).

3.2. Distribution :

La distribution est le déplacement du médicament dans l'organisme et sa répartition dans les différents tissus, incluant les organes cibles (Ben Amar et Léonard, 2002).

La plupart des sites d'infections sont extravasculaires et le traitement dans ces sites dépend du mouvement d'antibiotique hors de la circulation sanguine vers le milieu interstitiel et parfois intracellulaire. La capacité d'un médicament à le faire dépend de facteurs liés aux tissus

(comme la perfusion des tissus, la surface du lit vasculaire du tissu et ses caractéristiques, telles que des jonctions serrées ou les pores capillaires) et de facteurs liés au médicament (comme la solubilité lipidique, la taille moléculaire, le pKa du médicament et la liaison aux protéines plasmatiques (Seule la forme libre du médicament est active pharmacologiquement))(Levison et Levison, 2009).

3.3. Métabolisme:

Cette étape s'appelle aussi biotransformation. La métabolisation est une transformation par réaction enzymatique d'un principe actif en un ou plusieurs composés, appelés métabolites (Caruba *et al.*, 2015).

Les différentes étapes du métabolisme conduisent à la formation de substances hydrosolubles plus facilement éliminées par les milieux aqueux tels que l'urine, la bile ou la salive (Dellale, 2006).

Le principal site de biotransformation est situé au niveau hépatique. Schématiquement, on distingue 2 phases du métabolisme: les réactions de phase I (oxydation, réduction et hydrolyse) et celles de phase II (conjugaison) (Lechat, 2006).

3.4. Elimination :

Cette étape correspond à l'élimination de l'organisme du principe actif et/ou de ses métabolites (Caruba *et al.*, 2015). Il est important de la prendre en considération dans les cas des insuffisances rénales et les hépatites avec insuffisance hépato-cellulaire (Tattevin, 2013).

L'excrétion est principalement rénale ou biliaire pour les antibiotiques. La plupart des bêta-lactames, fluoroquinolones, les aminosides, tétracycline et les sulfamides sont excrétés par les reins. L'érythromycine, la clindamycine, et la céfopérazone sont principalement excrétées par le foie dans la bile (Levison et Levison, 2009).

4. Pharmacodynamie :

La pharmacodynamie s'intéresse aux effets du médicament sur l'organisme (Caruba et Jaccoulet, 2015). Les antibiotiques peuvent être divisés en trois groupes principaux basés sur des caractéristiques pharmacodynamiques :

4.1. Antibiotique bactéricide temps-dépendant :

Certains antibiotiques peuvent être efficaces en raison du temps prolongé pendant lequel l'antibiotique se lie au micro-organisme. Le paramètre pharmacodynamique peut être simplifié

au temps que les concentrations sériques restent au-dessus de la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) pendant l'intervalle de dosage (temps > CMI) (Quintiliani, 2001) (Figure 1)

4.2. Antibiotique bactéricide concentration-dépendant :

D'autres classes d'antibiotiques ont des concentrations élevées au site de liaison qui éradiquent le micro-organisme. Le paramètre pharmacodynamique peut être simplifié en tant que rapport pic/CMI (Quintiliani, 2001). (Figure 1)

4.3. Antibiotique bactériostatique:

Un antibiotique dont la CMB (Concentration Minimale Bactéricide) est très supérieure à la CMI, de telle sorte que sa concentration au site d'infection *in vivo* ne permet pas d'atteindre la valeur de la CMB, sera considéré comme bactériostatique. Un antibiotique bactériostatique ne peut à lui seul éradiquer une infection; en empêchant la prolifération bactérienne, il facilite simplement la destruction des germes par les défenses de l'hôte (Van Bambeke et Tulkens, 2007).

4.4. Effet post-antibiotique:

C'est la persistance de l'inhibition de la croissance bactérienne alors même que l'antibiotique n'est plus présent dans le milieu par pérennisation de la liaison de l'antibiotique dans la cellule. La présence ou l'absence d'un effet post-antibiotique sur une bactérie influence son mode de prescription : sa présence permet d'augmenter l'intervalle entre deux injections alors que son absence nécessite des injections fréquentes ou une perfusion IV continue (Epelboin *et al.*, 2012).

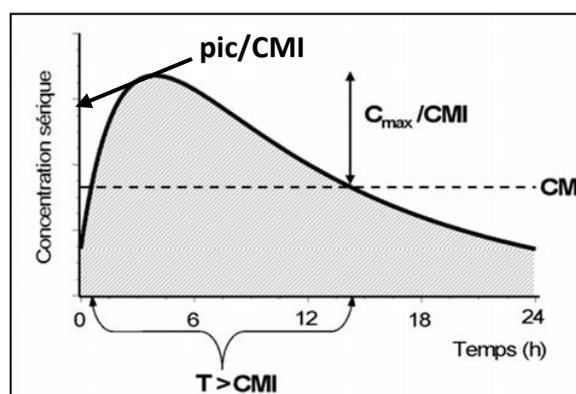


Figure 1: Paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques (Van Bambeke et Tulkens, 2007). (C: Concentration sérique)

Chapitre II : Utilisation et inconvénients des antibactériens

Introduction :

Les antibiotiques vétérinaires sont utilisés pour traiter et prévenir les maladies animales et pour favoriser la croissance. Cependant la surutilisation de ces antibiotiques a conduit au développement des bactéries antibiorésistantes et des risques sur la santé humaine, animale et l'environnement

1. Utilisation des antibactériens :

Quatre façons différentes d'utilisation des antibactériens ont été citées par la bibliographie à savoir : (Sanders, 2005 ; Chardon et Brugere, 2014 ; Francoz et al., 2014 ; Angoujard, 2015)

1.1. Usage thérapeutique :

Les animaux sont cliniquement malades, l'objectif est de les guérir et d'éviter leur mort. Le traitement curatif a également pour effet de réduire la souffrance des animaux et de restaurer leur production (lait et viande).

La maîtrise de la santé animale garantit non seulement les performances économiques d'un troupeau mais aussi le bien-être des animaux. Seuls des animaux en bonne santé peuvent être abattus afin que les viandes mises sur le marché ne présentent aucun risque pour la santé du consommateur (Chardon et Brugere, 2014).

1.2. Usage prophylactique :

Les animaux ne sont pas cliniquement malades mais exposés à un facteur de risque (Chardon et Brugere, 2014). Ceci vise à éviter que les infections présentes à bas bruit dans l'élevage ne se déclarent et se propagent à une vitesse vertigineuse. Elle est utilisée à des étapes clés de la vie des animaux comme les vaccinations, le transport ou le mélange d'animaux, ou encore en cas d'intervention chirurgicale, les animaux étant plus fragiles et donc plus sensibles aux infections (Angoujard, 2015).

1.3. Usage métaphylaxique

Administration d'antibactériens à des doses thérapeutiques à des animaux appartenant à un groupe dans lequel des animaux sont malades et qui sont donc soit en incubation de la maladie ou à fort risque de développer la maladie. Afin de les soigner très tôt dans le processus de la maladie et ainsi empêcher la dissémination des agents infectieux et l'apparition de nouveaux malades (Francoz *et al.*, 2014).

1.4. Promoteur de croissance

Les antibactériens, administrés à faibles doses dans l'alimentation animale ont un effet préventif sur certaines infections bactériennes et modifient la composition de la microflore

intestinale entraînant une meilleure assimilation des aliments par les animaux. Ces effets protecteurs entraînent un effet zootechnique sous forme d'une augmentation de la vitesse de croissance de quelques pour cent (Sanders, 2005).

2. Inconvénients

Plusieurs inconvénients des antibiotiques ont été constatés par de nombreux auteurs : (Mouton *et al.*, 2000 ; Schwarz et Chaslus-Dancla, 2001 ; Yves, 2006 ; Guillemot, 2006 ; Chatellet, 2007 ; Reig et Toldrá, 2008 ; Denes et Hidri, 2009 ; Chardon et Brugere, 2014 ; Mensah *et al.*, 2014)

2.1. Résistance aux antibactériens

2.1.1. Définition

Il existe différentes définitions de la résistance bactérienne dans la littérature. En effet, selon la discipline considérée, l'approche de la résistance et son expression ne sont pas tout à fait les mêmes:

- **Pour le clinicien**, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si le traitement n'est pas efficace.
- **Pour le pharmacologue**, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si les concentrations atteintes au site d'action, sont inférieures à la concentration minimale inhibitrice.
- **Pour le microbiologiste**, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si elle dispose d'un mécanisme de résistance augmentant la valeur de la concentration minimale inhibitrice.
- **Pour l'épidémiologiste**, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si elle a une concentration minimale inhibitrice significativement différente de celle de la population normale (Guillemot, 2006).

2.1.2. Origine de la résistance

- Acquisition et modification de gènes de résistance provenant des micro-organismes producteurs d'antibiotiques.
- Mutation d'un gène jouant un rôle physiologique pour la bactérie, orienté vers la production d'une enzyme dégradant certains agents antimicrobiens.
- Modification de la cible de l'antibactérien, la rendant insensible aux antibactériens (Schwarz et Chaslus-Dancla, 2001).

2.1.3. Mécanismes de la résistance bactérienne :

Il existe plusieurs mécanismes que les bactéries utilisent pour résister aux actions des antibiotiques (tableau 2) (Carle, 2009).

Tableau 2: mécanismes de la résistance bactérienne selon (Carle, 2009)

Mécanismes de résistance	Conséquences
Inhibition enzymatique	Production d'enzyme qui inactive ou détruit l'antibiotique ; mécanisme de résistance le plus répandu.
Réduction de la perméabilité cellulaire	Changement de la perméabilité de la paroi ou de la membrane bactérienne empêchant le médicament d'atteindre sa cible.
Altération des sites de liaison ciblés par l'antibiotique	Baisse de l'affinité de l'antibiotique pour son site d'action.
Pompes à efflux	Antibiotique éjecté de la cellule par transport actif et site d'action devenant inaccessible.

2.2. Effets indésirables des antibactériens sur la santé de l'animale, l'Homme et l'environnement :

2.2.1. Sur l'animal :

L'antibiothérapie a pour objectif de guérir un animal soumis à un processus infectieux. Or, dans certains cas, elle peut au contraire aggraver son état. Divers accidents peuvent se produire suite à l'administration d'une molécule antibiotique, lors d'une erreur de voie d'administration par exemple (utilisation de tétracyclines par voie orale chez des bovins sevrés). De même, la toxicité aiguë des antibactériens est faible : néanmoins, sur un animal malade, certaines molécules peuvent avoir un effet nocif au point d'injection mais aussi affecter le foie, les reins, ou le système nerveux (tableau 3)(Chatellet, 2007).

Tableau 3: effets secondaires des principaux ATB selon (Gustin, 2017)

Classe	Effets secondaires
Pénicillines	-Choc anaphylactique -Hypersensibilité -Eruption cutanée
Classe	Effets secondaires
céphalosporines	-Choc anaphylactique -Hypersensibilité

	-Eruption cutanée
aminosides	-Néphrotoxicité -Ototoxicité -Blocage neuromusculaire
macrolides	-Troubles de tractus digestif -Phlébites
Quinolone et fluoroquinolones	-Troubles digestifs -Troubles nerveux
sulfamides	-Troubles rénaux -Des allergies -Troubles de l'hématopoïèse
tétracyclines	-Troubles de tractus digestif -Réactions anaphylactiques -Troubles cardio-vasculaires -Dégénérescence rénale et hépatique

2.2.2. Sur l'environnement :

Les animaux traités avec des antibiotiques peuvent les excréter via leurs fèces et urines sous leur forme initiale ou sous la forme d'un ou plusieurs métabolites. Des résidus de médicaments peuvent donc être rejetés dans le milieu naturel (Chardon et Brugere, 2014). L'usage intensif des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire présente deux conséquences en matière d'impact environnemental : la présence de résidus de molécules actives et la pression de sélection de bactéries antibiorésistantes (Yves, 2006).

Les concentrations d'antibiotiques que l'on trouve dans les sols agricoles pourraient retarder la germination ou réduire la biomasse et, par conséquent, affecter négativement le rendement des terres agricoles fertilisées avec du fumier contaminé (Polianciuc *et al.*, 2020).

2.2.3. Sur l'Homme :

- Les résidus des antibiotiques : Le règlement 470/2009 du Parlement européen (PE 2009) et du Conseil définit les résidus comme toute substance pharmacologiquement active, qu'il s'agisse de principe actif, d'excipients ou de métabolites présents dans les liquides et tissus des animaux après l'administration de médicaments et susceptibles d'être retrouvés dans les denrées alimentaires d'origine animale. Les facteurs favorisant la

présence de résidus d'antibiotiques dans les aliments d'origine animale sont, entre autres, le non-respect des délais d'attente après l'administration des antibiotiques, la non-consultation des vétérinaires avant l'utilisation d'antibiotiques, l'absence de formation préalable en production animale et le type d'élevage (Mensah *et al.*, 2014)

- Les risques pour le consommateur et la Santé Publique liés à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires sont : risque de toxicité directe, risque allergique, risque cancérigène, risque de pathologie liée à la modification de la flore digestive, risque d'apparition de sélection et de dissémination de résistances bactériennes aux antibiotiques au sein des populations humaines et animales (Reig et Toldrá, 2008).

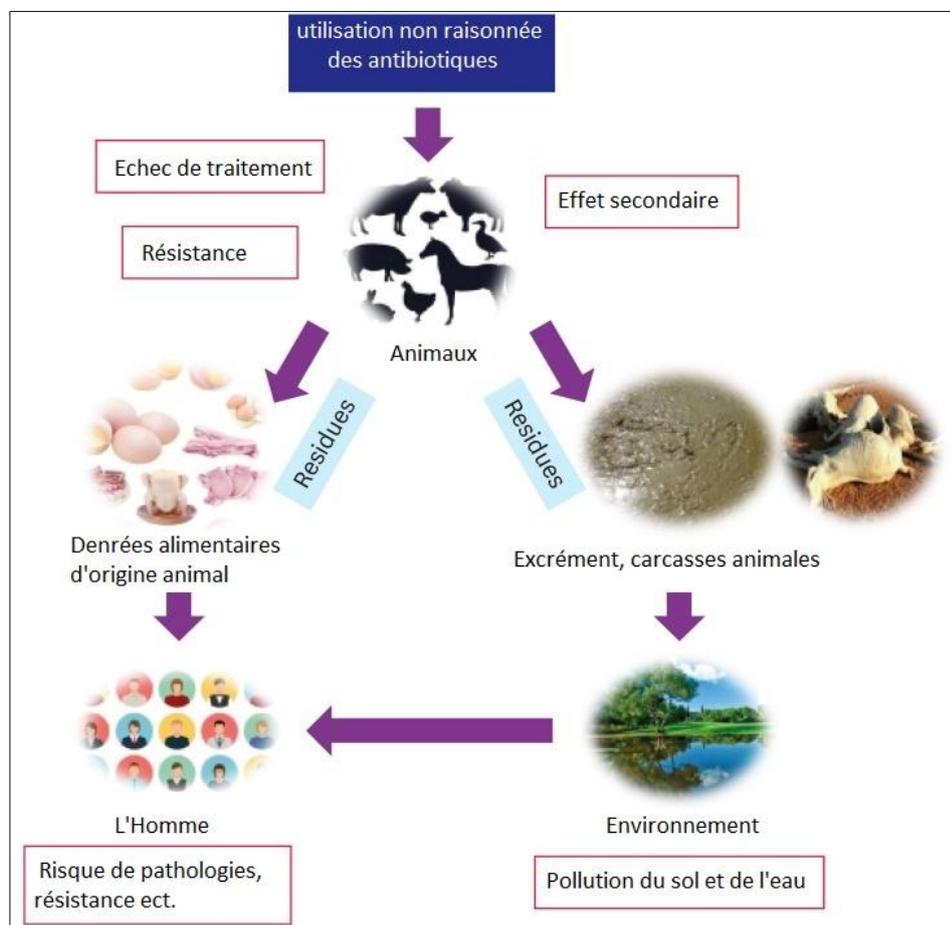


Figure 2: Effets indésirables des ATB Sur la sante de l'animal, l'Homme et l'environnement. (D'après Luo et al., 2019)

2.3. Antagonisme :

L'association diminue l'effet de l'un ou l'autre des antibiotiques. L'activité de cette association est inférieure à la somme des effets de chaque antibiotique étudié isolément à la même concentration (Denes et Hidri, 2009). L'existence d'un antagonisme augmente la possibilité d'échec et l'association d'antibiotiques antagonistes ne peut se justifier que si aucune autre

association n'est disponible et s'il y a des preuves de succès dans ces conditions (Mouton *et al.*, 2000).

Chapitre III : Utilisation des antibactériens en élevage bovin

Introduction : Les antibiotiques représentent une classe de médicaments essentiels pour lutter contre de nombreuses maladies. Ils représentent la 4^{ème} catégorie de médicaments vendus en terme de volume au niveau mondial (Chatellet, 2007). Le vétérinaire se base sur plusieurs critères avant de choisir l'antibiotique approprié.

1. Choix de l'antibactérien :

1.1. Autorisation de mise sur le marché (AMM):

Tout antibiotique doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché qui prend en compte, outre l'efficacité du médicament, le risque pour la santé publique et l'étendue de la résistance des bactéries cibles. La posologie sera déterminée en fonction des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la spécialité, des résultats cliniques, de la mesure des résidus et des résistances observées (Kroon, 2005).

1.2. Critères bactériologiques :

Le choix d'une bonne antibiothérapie doit reposer d'une part sur l'établissement d'un diagnostic précis (Martel et Chalus-Dancla, 2000), sur base de l'identification précise de la bactérie responsable de l'infection. L'identification devrait aussi être associée à la détermination de la sensibilité du germe chaque fois que la présence de souches résistantes peut être soupçonnée (Van Bambeke et Tulkens, 2007).

1.3. Critères pharmacologiques :

Le choix doit se faire en priorité pour des antibiotiques à spectre étroit. La connaissance de critères d'absorption et de diffusion permet le choix d'un antibiotique efficace au niveau même du site de l'infection. La voie d'élimination (urinaire ou biliaire) d'un antibiotique est utile à connaître pour le traitement d'une infection siégeant à ce niveau et pour adapter la posologie en cas d'insuffisance hépato-cellulaire ou rénale. Dans ce dernier cas, les antibiotiques néphrotoxiques seront évités (Belouni, 2001).

1.4. Critères individuels

Avant de mettre en place un traitement antibiotique, il faut prendre en compte le degré d'atteinte de l'état général de l'animal à traiter pour établir le bon schéma thérapeutique. La dose doit garantir une concentration suffisante au niveau des tissus atteints malgré les modifications éventuelles que la maladie peut engendrer sur le métabolisme de l'animal. La fréquence d'administration doit être adaptée en fonction de certains critères comme l'âge ou

l'espèce. La durée du traitement doit être basée sur l'évolution de l'état général de l'animal et doit se prolonger jusqu'à deux jours après l'initiation d'amélioration clinique (figure 3) (Chatellet, 2007).

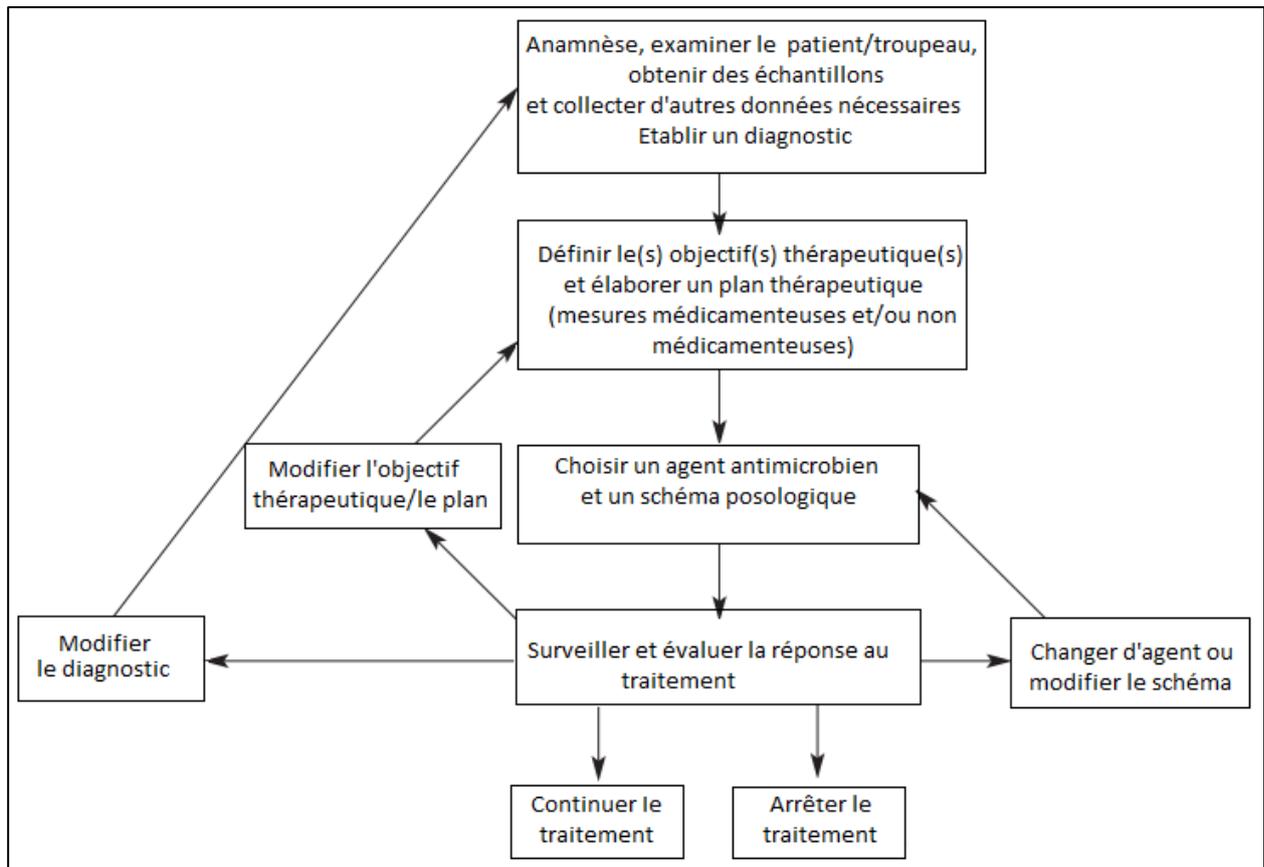


Figure 3: Schéma récapitulatif du choix d'un antibiotique (D'après Page et Gautier, 2012)

2. Utilisation des antibiotiques et pathologies les plus fréquentes :

2.1. Les mammites :

La mammite est une inflammation de la mamelle dont l'origine la plus fréquente est la pénétration d'une bactérie dans un quartier par le canal du trayon. On distingue deux types de mammites: les mammites cliniques et les mammites subcliniques (Rémy, 2010).

▪ L'agent pathogène :

-Les pathogènes majeurs : certaines bactéries comme *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiæ*, *Escherichia coli* sont à l'origine de l'immense majorité des infections (Rémy, 2010).

-Les pathogènes mineurs : *Staphylococcus* à coagulase négative, *Corynebacterium bovis*, *Micrococcus spp.*, *Micrococcus spp.* (Puyt et al., 2013).

- Choix thérapeutique :

-Traitement en lactation : L'antibiothérapie des mammites repose sur les traitements par voie générale d'une part et intramammaire d'autre part.

Il s'agit en général d'associer un antibiotique actif sur les staphylocoques avec un autre actif sur les bactéries à Gram négatif (Angoujard, 2015).

En l'absence le plus souvent de diagnostic bactériologique et d'antibiogramme, le seul critère à prendre en compte sera constitué par les données épidémiologiques sur les fréquences de résistance.

Les fréquences de résistance de *Staphylococcus aureus* aux pénicillines G et A dépassent 50%, il convient par conséquent d'utiliser parmi les β -lactamines l'amoxicilline + acide clavulanique, la cloxacilline, la nafcilline ou une céphalosporine.

Streptococcus uberis est inconstamment sensible aux β -lactamines avec une fréquence de résistance comprise entre 10% et 50% (Puyt *et al.*, 2013).

-Traitement au tarissement : en vue d'éliminer les infections potentiellement présentes à ce moment et de prévenir les nouvelles infections pouvant se manifester en début de la période sèche. Les molécules utilisées par voie intramammaire sont les céphalosporines, puis la cloxacilline et autres pénicillines. Par voie parentérale, les macrolides sont également utilisés sur des animaux présentant une infection mammaire au moment du tarissement (Guillemot, 2006).

2.2. Les métrites :

Quatre types d'infections utérines sont classiquement distinguées : la métrite aiguë (ou puerpérale), l'endométrite clinique, l'endométrite subclinique et le pyomètre (Hanzen, 2014):

-La métrite puerpérale est une maladie systémique aiguë due à une infection de l'utérus par des bactéries, généralement dans les 10 jours après la parturition.

-L'endométrite clinique est caractérisée par la présence de pus ou exsudat utérin mucopurulent dans le vagin, 21 jours ou plus *post-partum*, et elle n'est pas accompagnée de signes systémiques.

-L'endométrite subclinique peut être définie comme une inflammation de l'endomètre généralement déterminée par cytologie, en l'absence de matériel purulent dans le vagin.

-Le pyomètre est caractérisé par l'accumulation de matière purulente ou mucopurulente dans la lumière utérine et distension de l'utérus, en présence d'un corps jaune actif (Sheldon *et al.*, 2006).

- L'agent pathogène :

Multiplés bactéries commensales ou non du tractus génital, Gram positif et Gram négatif, aérobies ou anaérobies ont été identifiées avec une fréquence variable selon les auteurs, dans des prélèvements utérins effectués au cours des premières semaines suivant le vêlage (Hanzen, 2015). Le plus souvent *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes* (*Arcanobacterium pyogenes*), *Fusobacterium necrophorum* et *Prevotella sp.* (Williams, 2013).

- Choix thérapeutiques :

-Traitement systémique : Les pénicillines, les céphalosporines de troisième génération et l'ampicilline semblent être les antibiotiques de choix pour traiter les infections utérines par voie générale. En cas d'échec thérapeutique, ils peuvent être remplacés par le ceftiofur (Haimerl et Heuwieser, 2014; Hanzen, 2014).

-Traitement intra-utérin : Le choix de l'antibiotique dépendra du germe identifié. Le recours à un antibiotique à large spectre constitue une démarche logique dans le cas d'endométrites isolées ou sporadiques. Il apparaît que dans l'ordre, la gentamycine, la kanamycine, l'ampicilline et l'érythromycine devraient être préférentiellement utilisées (Hanzen, 2015).

Les tétracyclines constitueraient le traitement de choix de l'utérus au cours du *post-partum* car outre leur large spectre d'activité, elles sont actives en présence d'un contenu purulent et lorsque la concentration en oxygène est réduite. (Hanzen, 2015)

2.3. Les diarrhées néonatales :

Il s'agit d'une dominante pathologique des veaux de moins de 3 semaines.

- L'agent pathogène :

Escherichia coli et les sérovars ubiquistes de *Salmonella enterica subsp. enterica*. (Ces bactéries ont fortement évolué vers la résistance) (Puyt *et al.*, 2013).

- Choix thérapeutique :

Dans les cas bénins l'administration, par voie orale, de colistine et/ou d'une association amoxicilline-acide clavulanique. Dans les cas graves, les quinolones (fluoroquinolones) et parfois les céphalosporines de 3ème génération sont utilisées (Guillemot, 2006).

2.4. Infections des pieds :

Les affections podales sont responsables de 70% à 90% des boiteries. Dans 90% de ces boiteries, c'est le membre postérieur qui est concerné, et dans 65% des cas l'onglon externe (Angoujard, 2015).

- L'agent pathogène :

- Dermatite digitée ou maladie de Mortellaro : Elle est causée par plusieurs agents bactériens, dont les principaux sont du groupe des spirochètes, du genre *Treponema*, agissant en synergie avec d'autres bactéries non spécifiques (Gourreau, 2011).

- Dermatite interdigitale ou fourchet : deux germes agissant en synergie en sont la cause *Dichelobacter nodosus* et *Fusobacterium necrophorum* (Institut de l'élevage, 2008).

- Phlegmon interdigital ou panaris : *Fusobacterium necrophorum* est présent dans 93% des prélèvements (Institut de l'élevage, 2008). Ainsi que *Prevotella spp.* ou *Porphyromonas spp.* *Dichelobacter nodosus* est parfois associée (Puyt et al., 2013).

- Choix thérapeutique :

- En traitement topiques (en spray sur les lésions, ou dans les pédiluves (Angoujard, 2015)): oxytétracycline, chlorotétracycline, thiamphenicol.

- En traitements généraux : oxytétracycline, tétracycline, florfenicol. Le ceftiofur apportait des résultats satisfaisants mais il est conseillé de conserver pour d'autres usages (Puyt et al., 2013).

2.5. Infections respiratoires :

Les bronchopneumonies infectieuses (BPI) regroupent les maladies respiratoires d'origine infectieuses, le plus souvent contagieuses, dont le siège est pulmonaire (Gourreau, 2011).

- L'agent pathogène :

L'infection du poumon est plus fréquemment d'origine virale ou mycoplasmique chez le veau de moins de trois mois, tandis que les pasteurelles (*Mannheimia haemolytica*) prédominent dans les infections du broutard ou de l'adulte (Pichery, 2018).

- Choix thérapeutique :

Les bêta-lactames, les tétracyclines, les phénicolés et les macrolides sont des antibiotiques de choix pour un traitement en première et deuxième intentions. Les fluoroquinolones et céphalosporines de la 3ème et 4ème génération devraient être réservés exceptionnellement aux traitements de dernier recours (Zouagui et Ait labacha, 2019).

Lors de l'allotement des bovins destinés à l'engraissement, le recours aux antibiotiques peut être utile pour prévenir les infections respiratoires : les tétracyclines et la tilmicosine sont

utilisables par voie orale ou parentérale lors d'administration d'une forme retard (Chatellet, 2007).

2.6. Infections ombilicales :

L'infection des structures de l'ombilic se traduit par une inflammation initialement localisée extérieurement, en région de l'ombilic, et qui remonte dans l'abdomen si l'infection est plus étendue. Seule la partie externe du cordon est affectée dans un tiers des cas : il s'agit de l'omphalite proprement dite (Gourreau, 2011).

▪ L'agent pathogène :

Les germes les plus rencontrés ne sont pas spécifiques (Labadens, 2002): Ce sont principalement des germes que l'on trouve dans l'environnement du box de vêlage et de la maternité (Sartelet, 2018). *Arcanobacterium pyogenes* est le germe le plus impliqué lors d'infections ombilicales, mais *Escherichia coli*, *Proteus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* et *Staphylococcus spp.* sont également fréquemment isolés (Labadens, 2002).

▪ Choix thérapeutique :

Devant la variété des germes pouvant être impliqués dans les infections ombilicales et en l'absence d'une bactériologie et d'un antibiogramme, un traitement antibiotique de spectre large doit être mis en place (Nouvel, 2015).

Par voie générale on peut utiliser soit les Bêtalactamines seuls (pénicilline amoxicilline, céphalosporines comme la céfalexine ou le ceftiofur) en association avec des aminosides (streptomycine ou dihydrostreptomycine, gentamicine ou apramycine), les tétracyclines, le florfenicol ou les macrolides (Gourreau, 2011).

3. Etat de lieu de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire bovine :

En 2016, la proportion de souches bactériennes isolées d'animaux résistantes aux céphalosporines de 3ème et 4ème générations était estimée à 5 à 7%. Les veaux sont les plus infectés par ces bactéries résistantes ; chez les bovins adultes on n'estime qu'à 3% le taux d'infection par des bactéries résistantes aux céphalosporines de dernières générations. En ce qui concerne la résistance aux fluoroquinolones, c'est dans la filière bovine qu'elle est la plus élevée, avec une proportion de bactéries résistantes estimée à 16,5%. En ce qui concerne les antibiotiques non critiques, on recense une augmentation de souches d'*E. coli* sensibles à la colistine. Et on constate que c'est propre à la filière bovine, les prévalences des résistances aux autres antibiotiques tels que l'amoxicilline, les tétracyclines ou encore la gentamicine restent très élevées et stables. Par ailleurs, les souches isolées des bovins sont aussi sujettes au

problème de la multirésistance, soit la résistance à au moins 3 familles antibiotiques parmi les plus utilisés en médecine vétérinaire (le ceftiofur, la gentamycine, la tétracycline, l'association triméthoprim-sulfamide, l'enrofloxacin ou la marbofloxacin), puisque 19,2% des souches le sont. Il faut tout de même remarquer que ce chiffre est en diminution significative par rapport à 2011, où la proportion de souches multirésistantes était estimée à 23%. En revanche, une autre préoccupation majeure de l'antibiorésistance représentée par le *S. aureus* résistant à la métiline (SARM) n'est pas vraiment rencontrée en filière bovine et ne représente pour le moment pas un sujet d'inquiétude. L'antibiorésistance croissante s'accompagne d'une prise de conscience. En 2011, la journée mondiale de la santé a alerté sur le développement très rapide et la propagation des agents pathogènes hautement résistants aux antibiotiques, à l'heure où le développement de nouvelles molécules antibiotiques est épuisé. Elle indique que l'émergence de ces résistances est directement liée à l'utilisation d'antibiotiques (Pichery, 2018).

Chapitre IV : Législation algérienne relative aux médicaments vétérinaires

1. Législation algérienne relative aux médicaments vétérinaires :

Selon La Loi n° 88-08 du 2 Janvier 1988 relative aux activités de médecine vétérinaire et à la Protection de la santé animale :

- Article 1 - La présente loi a pour objet la concrétisation de la politique nationale en matière de médecine et de pharmacie vétérinaire, de préservation et d'amélioration de la santé animale.
- Article 6 - L'autorité vétérinaire nationale s'entend au sens de la présente loi, les services vétérinaires officiels chargés de mettre en œuvre et de veiller à l'application des dispositions législatives et réglementaires en matière de préservation et d'amélioration de la santé animale et de la santé publique vétérinaire.
- Article 10 - L'autorité vétérinaire nationale organise et veille :
 1. A la mise en œuvre des plans et campagnes prophylactiques et des programmes de lutte et d'éradication des maladies des animaux.
 2. A l'entreprise des actions de sensibilisation et de démonstration pour vulgariser, par tous les moyens appropriés, les techniques et méthodes de protection et d'amélioration de la santé animale et de lutte contre les maladies animales
- Article 33 - Aucun médicament vétérinaire ne peut être mis sur le marché s'il n'a reçu, au préalable, une autorisation délivrée par le ministère chargé de l'agriculture conformément aux dispositions de l'article 177 de la loi n° 85-05 du 16 février 1985 et des textes pris pour son application. L'autorisation de mise sur le marché peut être assortie de conditions adéquates, notamment lorsqu'elle porte sur des produits susceptibles de faire apparaître des résidus dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités.
- Article 34 - La demande de l'autorisation de mise sur le marché n'est acceptée que lorsque le fabricant justifie :
 - ✓ Qu'il dispose effectivement d'une méthode de fabrication et de procédé de contrôle de nature à garantir la qualité du produit au stade de fabrication en série.
 - ✓ qu'il a fait procéder à la vérification de l'innocuité du produit dans les conditions normales d'emploi et de son effet thérapeutique, à la détermination du temps d'attente ainsi qu'à son analyse qualitative et quantitative.

- Article 36 - L'autorisation de mise sur le marché est accordée pour les médicaments vétérinaires ayant fait l'objet d'une expérimentation comprenant les expertises analytiques, pharmaco-toxicologiques et cliniques auxquelles il est procédé pour vérifier que le produit faisant l'objet de la demande d'autorisation de mise sur le marché possède les propriétés définies à l'article 34 ci-dessus. Les normes et méthodes applicables à l'expérimentation des médicaments vétérinaires sont fixées par voie réglementaire.
- Article 40 - L'autorisation de mise sur le marché est délivrée pour une durée de cinq (5) ans. Elle est renouvelable par période quinquennale. Elle peut être suspendue ou supprimée par décision du ministre chargé de l'agriculture. Cette autorisation n'exonère pas son titulaire fabricant ou distributeur, de la responsabilité qu'il encourt dans les conditions du droit commun en raison de la fabrication ou de la mise sur le marché des médicaments vétérinaires.

L'autorisation de mise sur le marché peut être refusée à une spécialité pharmaceutique vétérinaire de même composition qualitative et quantitative qu'une autre spécialité pour laquelle le même fabricant a déjà obtenu une autorisation sous une autre dénomination.

- Article 41 - La fabrication, l'importation, la détention, la vente ou la cession à titre gratuit des substances suivantes :
 1. matières virulentes et produits d'origine microbienne destinés au diagnostic, à la prévention et au traitement des maladies des animaux,
 2. substances d'origine organique, destinées aux mêmes fins, à l'exception de celles qui ne renferment que des principes chimiquement connus,
 3. œstrogènes,
 4. substances toxiques et vénéneuses,
 5. produits susceptibles de demeurer à l'état de résidus toxiques ou dangereux dans les denrées alimentaires d'origine animale,
 6. produits dont les effets sont susceptibles d'être à l'origine d'une contravention à la législation sur les fraudes,
 7. produits susceptibles d'entraver le contrôle sanitaire des denrées provenant d'animaux auxquels ils ont été administrés, doivent être toutes régies, compte tenu de leur impact sur la santé humaine et animale, par les obligations et des conditions particulières qui seront édictées par voie réglementaire.

- Article 42 - La délivrance au détail, à titre gratuit ou onéreux, des médicaments vétérinaires visés à l'article 41 ci-dessus, sauf lorsqu'il s'agit de médicaments contenant des substances toxiques ou vénéneuses à doses tolérées, est subordonnée à la rédaction, par un médecin vétérinaire d'une ordonnance qui doit être obligatoirement remise à l'utilisateur.
- Article 43 - La publicité portant sur des médicaments vétérinaires non autorisés à la mise sur le marché est interdite. Elle est aussi interdite pour les médicaments vétérinaires qui doivent être prescrits sur ordonnance en application de l'article 42 ci-dessus. La publicité ne doit jamais faire apparaître la consultation vétérinaire comme superflue, ni être assortie de promesses ou d'avantages de quelque nature que ce soit, ni utiliser des attestations ou des expertises. Les conditions et modalités de la publicité en faveur des médicaments vétérinaires sont précisées par voie réglementaire
- Article 49 - Seuls les médecins vétérinaires, dans l'exercice de leur profession, peuvent vendre les médicaments vétérinaires à domicile, dans les foires et les manifestations publiques. Lorsqu'un médecin vétérinaire prescrit des médicaments autorisés et préparés pour l'usage humain, le pharmacien qui délivre ces produits doit signaler sur l'emballage que ces produits deviennent des produits vétérinaires et rendre inutilisables les vignettes qui sont apposées sur ces médicaments.
- Article 52 - Sans préjudice des dispositions de l'article 42 ci-dessus, Il est interdit de délivrer sans présentation d'une ordonnance, les médicaments vétérinaires qui comprennent dans leur composition, des substances mentionnées aux points 3, 5, 6 et 7 de l'article 41 de la présente loi lorsque la décision d'autorisation de mise sur le marché spécifie cette interdiction. Les mentions que doit comporter obligatoirement l'ordonnance sont fixées par voie réglementaire.
- Article 54 - Les médicaments vétérinaires doivent être mis en vente conformément à des conditions d'emballage, d'étiquetage et de dénomination qui sont fixées par voie réglementaire.

Selon Le Décret exécutif n° 09-102 du 10 mars 2009 fixant les mesures applicables lors d'importation et d'exportation des médicaments à usage vétérinaire :

- Article 1 - En application des dispositions de l'article 3 de l'ordonnance n° 03-04 du 19 Joumada El Oula 1424 correspondant au 19 juillet 2003 et conformément aux dispositions de la loi n° 88-08 du 26 janvier 1988, susvisées, le présent décret a pour objet de fixer les

mesures applicables lors d'importation et d'exportation de médicaments à usage vétérinaire.

- Article 2 - L'importation de médicaments à usage vétérinaire est exercée par des importateurs agréés par le ministre chargé de l'autorité vétérinaire selon des modalités fixées par arrêté du ministre chargé de l'autorité vétérinaire.
- Article 3 - L'importateur de médicaments à usage vétérinaire est tenu de s'approvisionner auprès des laboratoires fabricants agréés dans leur pays d'origine par les autorités sanitaires compétentes.
- Article 4 - Tout médicament à usage vétérinaire importé, doit au préalable être commercialisé dans le pays d'origine. Toutefois, les médicaments à usage vétérinaire destinés à la prévention et au traitement de maladies qui n'existent pas dans le pays d'origine, peuvent faire l'objet d'importation après accord du ministre chargé de l'autorité vétérinaire nationale.
- Article 5 - Les médicaments à usage vétérinaire importés ou exportés sont soumis à un contrôle de conformité par les services de l'autorité vétérinaire.
- Article 6 - Les médicaments à usage vétérinaire importés doivent être accompagnés du bulletin d'analyses correspondant à chaque lot justifiant que le produit est conforme aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché algérien, instituée par la loi n° 88-08 du 26 janvier 1988, susvisée.
- Article 7 - Les mentions de l'étiquetage des médicaments à usage vétérinaire importés doivent être obligatoirement rédigées en langue arabe et dans une autre langue, en application de la loi n° 91-05 du 16 janvier 1991, susvisée.

Selon L'Arrête interministériel du 20 juin 2016 fixant les listes ainsi que les limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires ou de substances pharmacologiquement actives Tolérées dans les denrées alimentaires d'origine animale (tableau 4)

Tableau 4 : liste de quelques antibactériens et leur limites maximales de résidus selon l'arrête interministériel du 20 juin 2016

Substance Pharmacologiquement Active	Espèce animale	Denrées cibles	L.M.R. (µg/kg)
Acide clavulanique	Bovins	Muscle	100
		Graisse	100
		Foie	200
		Rein	400
		Lait	200
Acide oxolinique	Toutes les espèces Productrices d'aliments	Muscle	100
		Graisse	50
		Foie	150
		Rein	150
Amoxicilline	Toutes les espèces productrices d'aliment	Muscle	50
		Graisse	50
		Foie	50
		Rein	50
		Lait	4
Ampicilline	Toutes les espèces productrices d'aliments	Muscle	50
		Graisse	50
		Foie	50
		Rein	50
		Lait	4
Benzylpénicilline	Toutes les espèces productrices d'aliments	Muscle	50
		Graisse	50
		Foie	50
		Rein	50
		Lait	4
Céfacétrile	Bovins	Lait	125
		Muscle	Pas nécessaire
		Graisse	Pas nécessaire
		Foie	Pas nécessaire
		rein	Pas nécessaire
Céfalexine	Bovins	Muscle	200
		Graisse	200
		Foie	200
		Rein	1000
		Lait	100
Céfapirine	Bovins	Muscle	50
		Graisse	50
		Rein	100
		Lait	60
Cefquinome	Bovins	Muscle	50
		Graisse	50
		Foie	100
		Rein	200
		Lait	20

Substance Pharmacologiquement Active	Espèce animale	Denrées cibles	L.M.R. (µg/kg)
Ceftiofur	Toutes les espèces de mammifères productrices d'aliments	Muscle	1000
		Graisse	1000
		Foie	2000
		Rein	6000
		Lait	100
Chlortétracycline	Toutes les espèces productrices d'aliments	Muscle	100
		Foie	300
		Rein	600
		Lait	100
Cloxacilline	Toutes les espèces productrices d'aliments	Muscle	300
		Graisse	300
		Foie	300
		Rein	300
		Lait	30
Colistine	Toutes les espèces productrices d'aliments	Muscle	150
		Graisse	150
		Foie	150
		Rein	200
		Lait	50
Florfénicol	Bovins, ovins, caprins	Muscle	200
		Foie	3000
		Rein	300
Kanamycine	Toutes les espèces productrices d'aliments à l'exception des poissons	Muscle	100
		Graisse	100
		Foie	600
		Rein	2500
		Lait	150
Lincomycine	Toutes les espèces productrices d'aliments à l'exception du poulets	Muscle	100
		Graisse	50
		Foie	500
		Rein	1500
		Lait	150
Monensin	Bovins	Muscle	2
		Graisse	10
		Foie	50
		Rein	10
		Lait	2
Néomycine (framycetine inclus)	Bovins	Muscle	500
		Graisse	500
		Foie	500
		Rein	9000
		Lait	1500
Oxacilline	Toutes les Espèces productrices d'aliments	Muscle	300
		Graisse	300
		Foie	300
		Rein	300
		Lait	30

Substance Pharmacologiquement Active	Espèce animale	Denrées cibles	L.M.R. (µg/kg)
Oxytétracycline	Toutes les espèces productrices d'aliments	Muscle	100
		Foie	300
		Rein	600
		lait	100
Rifaximine	Bovins	Lait	60
		Muscle	Pas nécessaire
		Graisse	Pas nécessaire
		Foie	Pas nécessaire
		Rein	Pas nécessaire
Spiramycine	Bovins	Muscle	200
		Graisse	300
		Foie	300
		Rein	300
		Lait	200
Streptomycine	Tous les ruminants	Muscle	500
		Graisse	500
		Foie	500
		Rein	1000
		Lait	200
Tétracycline	Toutes les espèces productrices d'aliments	Muscle	100
		Foie	300
		Rein	600
		Lait	100
Thiamphénicol	Toutes les espèces productrices d'aliments	Muscle	50
		Graisse	50
		Foie	50
		Rein	50
		Lait	50
Tylosine	Toutes les espèces productrices d'aliments	Muscle	100
		Graisse	100
		Foie	100
		Rein	100
		Lait	50

Chapitre V : Usage raisonné des antibactériens

Introduction : Trois approches complémentaires sont mises en œuvre pour réduire l'usage des antibiotiques et limiter l'émergence de résistances aux antibiotiques : la prévention de l'apparition et de la dissémination des maladies, un usage plus raisonné des antibiotiques, et l'utilisation de médicaments alternatifs aux antibiotiques.

1. Prévention des maladies :

1.1. Biosécurité:

Le concept de la biosécurité a deux composants : mesures externes (prévention de l'entrée de nouveaux agents pathogènes dans le troupeau); mesures internes (prévention de la dissémination des agents pathogènes déjà présents dans le troupeau) (Fournier, 2002; Noordhuizen *et al.*, 2010).

L'arrivée de nouvelles têtes au niveau de la ferme tantôt pour diversifier et tantôt pour améliorer génétiquement le troupeau présente généralement le plus grand risque d'apport de maladie. Bien que cela ait traditionnellement été entrepris par l'utilisation de sperme ou d'embryons importés, une telle approche peut toujours présenter un risque d'introduction de maladies. En outre, les nouveaux animaux doivent être isolés pendant au moins deux semaines ou de préférence un mois (Shulaw et Bowman, 2001 ; Robertson, 2020).

Le contrôle du mouvement comprend le mouvement vers l'exploitation et le mouvement au sein de l'exploitation des personnes, des véhicules ainsi que les animaux, tels que les chiens, les chats, les chevaux, les rongeurs, et les oiseaux. Le contrôle du trafic peut être intégré dans la conception d'installation (Parker *et al.*, 2010).

L'assainissement concerne le nettoyage et la désinfection du matériel, des personnes, des véhicules et des équipements entrant dans la ferme et la propreté du personnel de la ferme (Swayne, 2009).

L'éducation, la formation et l'implication de toutes les parties concernées sont essentielles pour le succès de la biosécurité ; ces parties comprennent les propriétaires, les gestionnaires et les ouvriers de l'élevage (Robertson, 2020).

1.2. Vaccination :

La vaccination contre certaines maladies peut avoir un rôle dans la réduction de l'usage des antibactériens. Des maladies virales sont aussi concernées, car la prévention de ces maladies évite des surinfections bactériennes qui doivent être traitées avec des antibiotiques (David *et al.*, 2019).

1.3. Sélection génétique :

Plusieurs raisons justifient l'emploi de la sélection pour contrôler les maladies. En premier lieu, l'emploi prolongé d'antibiotiques, de vaccins ou d'autres traitements entraîne souvent le développement des souches résistantes de pathogènes. L'efficacité des traitements diminue alors de façon importante.

La sélection pour la résistance aux maladies pourrait améliorer les résultats économiques des troupeaux à la fois en réduisant l'effet sous-clinique des maladies sur la production, et en diminuant le nombre et la gravité des cas cliniques (Chesnais *et al.*, 2004).

2. Usage raisonné des antibactériens:

2.1. Constat d'usage raisonné des antibiotiques selon les recommandations de l'organisation mondiale de la santé animale (OIE):

Le Code sanitaire pour les animaux terrestres révèle plusieurs points :

-La responsabilité des autorités compétentes qui sont chargées de veiller à fin de garantir l'autorisation de mise sur le marché uniquement lorsqu'elle répond aux exigences de sécurité, de qualité et d'efficacité prouvées par des essais précliniques et cliniques des produits vétérinaires contenant des agents antimicrobiens.

- La responsabilité de l'industrie pharmaceutique vétérinaire qui est tenue de fournir les informations nécessaires pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché, de ne pas commercialiser ou vendre des produits contenant des agents antimicrobiens directement au producteur d'animaux destinés à l'alimentation.

-Les distributeurs de produits contenant des agents antimicrobiens ne devraient le faire que sur prescription d'un vétérinaire ou par une autre personne correctement formée et autorisée à prescrire des produits contenant des agents antimicrobiens conformément à la législation nationale et sous la supervision d'un vétérinaire.

Pour chaque antibiotique délivré, ils doivent enregistrer la date de délivrance, le nom du prescripteur, le nom du client, le nom du produit et son numéro de lot, date d'expiration, la quantité délivrée et une copie de la prescription.

-La promotion de la santé publique ainsi que de la santé et du bien-être des animaux relève de la responsabilité du vétérinaire. Il en est de même pour la prévention, l'identification et le traitement des maladies animales. La promotion de méthodes d'élevage et de procédures d'hygiène correctes, de mesures de sécurité biologique et de stratégies de vaccination rationnelles peut contribuer à limiter le recours aux agents antimicrobiens chez les animaux servant à la production de denrées alimentaires. Ils ne doivent prescrire des agents antimicrobiens que pour les animaux dont ils ont la charge des soins.

Ils doivent procéder à un examen clinique approprié des animaux, puis administrer ou prescrire des agents antimicrobiens uniquement lorsque cela est nécessaire sur la base de l'expérience clinique et des informations de laboratoire de diagnostic. Fournir un protocole de traitement détaillé, y compris les précautions et les délais d'attente, en particulier lors de la prescription en dehors d'AMM et également conserver les données de toute utilisation d'agents antimicrobiens.

-Les éleveurs, avec l'aide et les conseils d'un vétérinaire, sont chargés de mettre en œuvre des programmes de santé et de bien-être animal dans leurs fermes afin de promouvoir la santé animale et la sécurité alimentaire et n'utiliser les antibiotiques que sur prescription, en respectant toutes les recommandations quant à leur usage et leur conservation. Ils doivent aussi prévenir leur vétérinaire de tout problème survenu dans l'élevage.

-Toutes les organisations concernées, telles que l'autorité compétente, l'industrie pharmaceutique, les écoles vétérinaires, les instituts de recherche, les organisations professionnelles vétérinaires et les autres utilisateurs agréés tels que les propriétaires d'animaux destinés à l'alimentation et les fabricants d'aliments médicamenteux pour animaux devraient faire une formation sur la préservation de l'efficacité et l'utilisation des agents antimicrobiens (figure 4) (OIE, 2019).

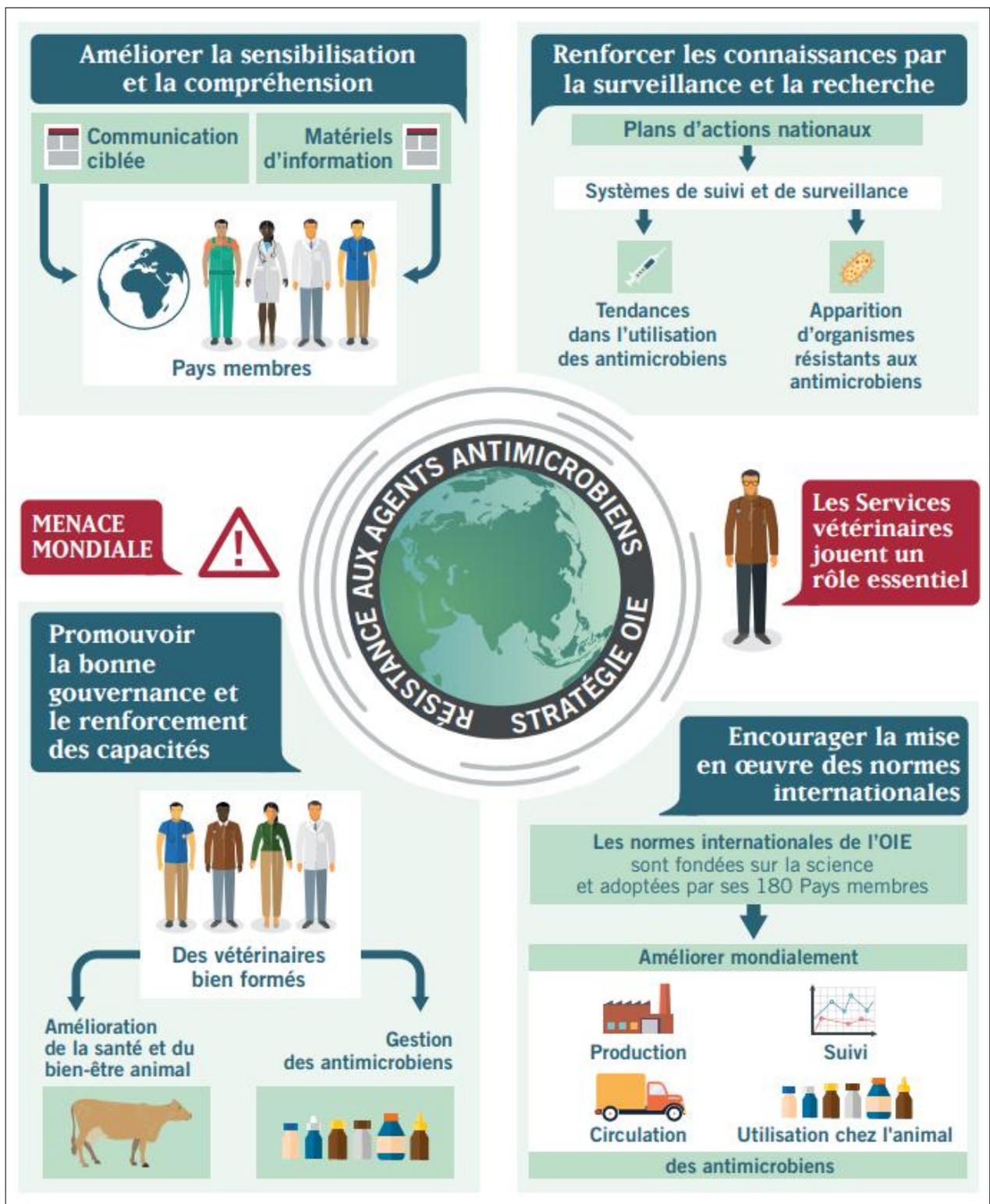


Figure 4: schéma de synthèse sur la stratégie appliquée par l’OIE concernant la résistance aux agents antimicrobiens (RAM) et leur utilisation prudente. (OIE, 2016)

2.2. Exemple du plan ecoantibio :

Ecoantibio est le premier plan français de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire. Il vise à réduire de 25% en 5 ans (2012 à 2016 inclus) l'exposition des animaux aux antibiotiques et à changer les pratiques de prescription et de recours aux antibiotiques. Ecoantibio a permis une diminution de 20,1 % de la consommation des antibiotiques (toutes familles confondues) en médecine vétérinaire lors des quatre premières années du plan (2012-2015)(Debaere, 2016).

Ce plan 2012-2017 est organisé en 5 axes et 40 mesures :

- Axe 1 : Promouvoir les bonnes pratiques et sensibiliser les acteurs. Promouvoir les bonnes pratiques d'hygiène et d'asepsie en élevage pour limiter les risques d'infection, améliorer les mesures de suivi sanitaire, sensibiliser et former les vétérinaires, les éleveurs et techniciens aux risques liés à l'antibiorésistance, etc.
- Axe 2 : Développer les alternatives en favorisant l'expérimentation et la recherche. Promouvoir la vaccination, privilégier le recours aux anciens antibiotiques, étudier des traitements alternatifs, etc.
- Axe 3 : Renforcer l'encadrement des pratiques commerciales et des règles de prescription. Insérer des messages d'éducation sanitaire sur les notices, renforcer le contrôle de la publicité, adapter les conditionnements aux quantités délivrées, etc.
- Axe 4 : Améliorer le dispositif de suivi de la consommation d'antibiotiques et de l'antibiorésistance et évaluer l'impact des mesures prises.
- Axe 5 : Promouvoir la même approche à l'échelon européen et international (Chardon et Brugere, 2014).

3. Alternatifs aux antibiotiques:

3.1. Phytothérapie :

La phytothérapie désigne l'utilisation des plantes à des fins thérapeutiques.

Les plantes contiennent un très grand nombre de molécules pouvant avoir des modes d'action pharmacologiques variés voire synergiques vis-à-vis des bactéries ou de l'animal infecté, en prévention ou en traitement des maladies d'étiologie bactérienne. Chez les bactéries, l'activité peut être antibactérienne ou réduire la virulence des bactéries en perturbant, par exemple, la communication bactérienne ou la formation de biofilm. Chez l'animal, les propriétés des plantes peuvent être anti-inflammatoires, immunomodulatrices ou physiologiques, réduisant les signes cliniques de l'infection tout en aidant aux processus de guérison (Ducrot *et al.*, 2017).

3.2. Phagothérapie :

Les bactériophages sont des virus qui parasitent les bactéries, et ils ont été considérés comme l'un des types d'agents pour le traitement des infections bactériennes. Il est rapporté que les phages ont certains effets préventifs sur des agents pathogènes comme *E. coli O157: H7*, *Salmonella* et *Campylobacter*. En 2006, un cocktail de phages désigné LMP-102™ contenant six types de bactériophages purs a été approuvé par l'US-FDA (Food and Drug Administration) en tant qu'additif alimentaire pour la prévention de la contamination de la viande par *Listeria*. En 2007, le Département de l'agriculture des États-Unis (USDA) a approuvé un autre produit phagique à utiliser pour la désinfection d'*E. coli* dans les parties cachées du bétail. Néanmoins, la plupart des produits bactériophages à ce jour sont encore au stade de la recherche (Cheng *et al.*, 2014).

3.3. Probiotiques:

Les probiotiques sont des micro-organismes qui sont consommés vivants et qui exercent un effet bénéfique sur la santé de l'hôte. Leur utilisation est généralement prophylactique, et permet d'aider à maintenir ou à restaurer la flore commensale (Borselli, 2017).

Les probiotiques sont recommandés chez les jeunes ruminants pour prévenir la diarrhée causée par les bactéries entérotoxigènes dans l'intestin et aussi pendant la période de sevrage pour améliorer la vitesse à laquelle la flore du rumen s'établissent (Papatsiros *et al.*, 2013).

3.4. Les acides organiques :

Les acides organiques les plus courants (également appelés acidifiants) qui sont utilisés dans l'alimentation des animaux de ferme sont formiques, acétiques, propionique, butyrique, lactique, sorbique, fumarique, tartrique, citrique, benzoïque et malique. Selon leurs effets, ils peuvent être classés en deux groupes : le premier groupe (lactique, fumarique, citrique) se caractérise par une réduction indirecte des populations bactériennes en diminuant le pH dans l'estomac, et le deuxième groupe (formique, acétique, propionique et sorbique) se caractérise par un effet direct de la baisse du pH dans le tractus gastro-intestinal (GI) sur la paroi cellulaire des bactéries Gram négatifs (Papatsiros *et al.*, 2013).

3.5. Peptides antimicrobiens :

Les peptides antimicrobiens sont des molécules de défense produites par l'organisme. Ils ont été renommés depuis une dizaine d'années comme peptides de défense de l'hôte (HDP) car leur activité biologique s'étend bien au-delà d'une fonction antimicrobienne stricte.

L'activité biologique des HDP est d'abord décrite comme antimicrobienne compte tenu de leur capacité à déstabiliser les membranes des microbes jusqu'à les rompre. Certains peuvent pénétrer à l'intérieur des microbes pour perturber la machinerie cellulaire (réplication des acides nucléiques, transcription, traduction). Ces mécanismes de perturbation sans haute affinité pour une cible microbienne spécifique réduisent la possibilité pour les bactéries de développer des résistances à ces peptides. Depuis les années 2000, des études ont démontré que des HDP des animaux et de l'Homme peuvent recruter des cellules immunitaires et les stimuler (Ducrot *et al.*, 2017).

Conclusion

L'utilisation d'antibactérien en élevage bovin est importante pour le bien-être de l'animal mais leur utilisation irrationnelle et l'absence de surveillance a entraîné de nombreuses conséquences dont la plus importante étant l'antibiorésistance. Il est donc important de ne pas viser uniquement une réduction quantitative de la consommation d'antibiotiques, mais aussi d'améliorer qualitativement leur utilisation.

De nombreuses mesures peuvent être mises en place pour atteindre cet objectif dont la mise en évidence des directives et des mesures strictes et l'implication et la formation de toute partie concernée.

Références bibliographiques

- Angoujard, P., 2015. Enquête sur le diagnostic et le traitement des mammites de la vache laitière par les vétérinaires de terrain en France en 2015.
- Belouni, R., 2001. Critères de choix d'un antibiotique. Médecine du Maghreb 91.
- Ben Amar, M., Léonard, L., 2002. Les psychotropes: pharmacologie et toxicomanie. Presses de l'Université de Montréal.
- Borselli, D., 2017. Adjuvants pour limiter la consommation d'antibiotiques en médecine vétérinaire. In. Aix-Marseille.
- Carle, S., 2009. La résistance aux antibiotiques: un enjeu de santé publique important! Pharmactuel 42.
- Caruba, T., Jaccoulet, E., 2015. 3 - Définitions de la pharmacodynamie. In: Caruba, T., Jaccoulet, E. (Eds.), Pharmacologie et thérapeutiques (2ème édition). Elsevier Masson, Paris, pp. 17-21.
- Caruba, T., Jaccoulet, E., Lahellec, P., Sabbah, L., 2015. Pharmacologie Et Thérapeutiques: Ue 2.11 - Semestres 1, 3 Et 5. Elsevier Health Sciences.
- Chardon, H., Brugere, H., 2014. Usages des antibiotiques en élevage et filières viandes. Cahiers Sécurité Sanitaire Santé Animale du Centre d'Information des Viandes.
- Chatellet, M.-C., 2007. Modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage bovin, enquête en Anjou.
- Cheng, G., Hao, H., Xie, S., Wang, X., Dai, M., Huang, L., Yuan, Z., 2014. Antibiotic alternatives: the substitution of antibiotics in animal husbandry? Frontiers in Microbiology 5.
- Chesnais, J., Vandoormaal, B., Bryson, A., 2004. La sélection génétique pour la résistance aux maladies: situation actuelle et perspectives d'avenir. In: Symposium sur les bovins laitiers. CRAAQ.
- David, V., Bleaugrand, F., Gay, E., Bastien, J., Ducrot, C., 2019. Évolution de l'usage des antibiotiques en filières bovines: État d'avancement et perspectives. INRAE Prod. Anim 32, 291-304.
- Debaere, O., 2016. Ecoantibio: premier plan de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (2012-2016). Bulletin de l'Académie vétérinaire de France.
- Dellale, M., 2006. Le métabolisme des médicaments

- Denes, É., Hidri, N., 2009. Synergie et antagonisme en antibiothérapie. *Antibiotiques* 11, 106-115.
- Ducrot, C., Fric, D., Lalmanach, A.C., Monnet, V., Sanders, P., Schouler, C., 2017. Perspectives d'alternatives thérapeutiques antimicrobiennes aux antibiotiques en élevage. *INRAE Productions Animales* 30, 77-88.
- Epelboin, L., Macey, J., Schmitt, M., 2012. *Maladies infectieuses et transmissibles*. Elsevier Health Sciences France.
- Fournier, A., 2002. Mesures minimales de biosécurité lors de la visite de fermes bovines.
- Francoz, D., Roy, J.-P., Labrecque, O., 2014. Bien utiliser les antibiotiques chez les bovins, pourquoi et comment? *Symposium sur les bovins laitiers*.
- Gourreau, j.-m., 2011. *Guide Pratique des Maladies des Bovins*. France Agricole Editions.
- Guillemot, D., 2006. Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine. In. *Agence française de sécurité sanitaire des aliments*, p. 232.
- Gustin, P., 2017. *Répertoire Commenté des Médicaments à Usage Vétérinaire*. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, 1-46.
- Haimerl, P., Heuwieser, W., 2014. Invited review: Antibiotic treatment of metritis in dairy cows: A systematic approach. *Journal of dairy science* 97, 6649-6661.
- Hanzen, C., 2014. Traitement des infections utérines chez la vache. *Abstract Vet* 9, 26-29.
- Hanzen, C., 2015. *Pathologies: Les infections utérines de la vache*.
- Institut de l'élevage, 2008. *Maladies des bovins*. France Agricole Editions.
- Kroon, C., 2005. Identification des démarches visant à mieux raisonner l'utilisation des antibiotiques en élevage bovin laitier: une enquête européenne.
- Labadens, C., 2002. Les omphalophlébites du veau, diagnostic, pronostic, traitement.
- Laouar, A.K., 2020. *PHYSIOPATHOLOGIE SARS-COV-2 COVID-19. REVUE AURASSIENNE DU LABORATOIRE* 01, 133.
- Le, j., 2020. *Revue générale de la pharmacocinétique*. le Manuel MSD.
- Lechat, P., 2006. *Pharmacologie*. Université Pièrre et Marie Curie, 139.
- Levison, M.E., Levison, J.H., 2009. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infectious Disease Clinics* 23, 791-815.

- Luo, W., Chen, D., Wu, M., Li, Z., Tao, Y., Liu, Q., Pan, Y., Qu, W., Yuan, Z., Xie, S., 2019. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics models of veterinary antimicrobial agents. *J Vet Sci* 20.
- Martel, J., Chaslus-Dancla, E., 2000. Aspects pratiques de la résistance aux antibiotiques en médecine vétérinaire. *Médecine et Maladies Infectieuses* 30, s173-s177.
- Mensah, S., Koudandé, O., Sanders, P., Laurentie, M., Mensah, G., Abiola, F., 2014. Résidus d'antibiotiques et denrées d'origine animale en Afrique: risques de santé publique. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz* 33, 1-27.
- Mouton, Y., Bingen, E., Deboscker, Y., 2000. Antibiotiques, antiviraux, anti-infectieux. John Libbey Eurotext.
- Noordhuizen, J.P.T.M., Boersema, J.S.C., CANNAS, D.S.J., 2010. Plans de Biosécurité dans les élevages de bovins laitiers: élaboration et application. . *Bulletin des GTV* 2010.
- Nouvel, M., 2015. Pathologie ombilicale du veau: évaluation de la valeur prédictive de l'outil échographique et correspondance entre images échographiques, palpation abdominale et observations chirurgicales.
- OIE, 2016. La stratégie de l'OIE sur la résistance aux agents antimicrobiens et leur utilisation prudente. Organisation mondiale de la santé animale.
- OIE, 2019. terrestrial animal health code. World Organisation for Animal Health.
- Page, S., Gautier, P., 2012. Use of antimicrobial agents in livestock. *Revue Scientifique et Technique-OIE* 31, 145.
- Papatsiros, V., Katsoulos, P.-D., Koutoulis, K., Karatzia, M., Dedousi, A., Christodouloupoulos, G., 2013. Alternatives to antibiotics for farm animals. *CAB Rev* 8, 1-15.
- Parker, R., Looper, M., Mathis, C., Sawyer, J., 2010. Biosecurity on the Beef and Dairy Operation. In. New Mexico State University.
- Pichery, J., 2018. Etat des lieux sur les usages d'antibiotiques par les éleveurs producteurs de lait d'Appellation d'Origine Protégée Comté.
- Poizat, A., 2018. Freins et leviers à une réduction d'utilisation des antibiotiques en élevage bovin liés à l'organisation économique des filières, aux systèmes d'exploitation et au conseil. In. Nantes, Ecole nationale vétérinaire.
- Polianciuc, S.I., Gurzău, A.E., Kiss, B., Ștefan, M.G., Loghin, F., 2020. Antibiotics in the environment: causes and consequences. *Medicine and Pharmacy Reports* 93, 231.

- Puyt, J.D., Guérin-Faubleé, V., Arcangioli, M.A., Prouillac, C., 2013. Vade-Mecum d'antibiothérapie bovine. Éd. Med'com.
- Quintiliani, R., 2001. Pharmacodynamics of antimicrobial agents: time-Dependent vs concentration-dependent killing. *Eur J Clin Microbiol Infect Disease*.
- Reig, M., Toldrá, F., 2008. Veterinary drug residues in meat: Concerns and rapid methods for detection. *Meat science* 78, 60-67.
- Rémy, D., 2010. Les mammites. France Agricole Éditions.
- Robertson, I.D., 2020. Disease Control, Prevention and On-Farm Biosecurity: The Role of Veterinary Epidemiology. *Engineering* 6, 20-25.
- Sanders, P., 2005. L'antibiorésistance en médecine vétérinaire: enjeux de santé publique et de santé animale. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*.
- Sartelet, A., 2018. Les omphalites chez le veau.
- Schwarz, S., Chaslus-Dancla, E., 2001. Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Veterinary research* 32, 201-225.
- Sheldon, I.M., Lewis, G.S., LeBlanc, S., Gilbert, R.O., 2006. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology* 65, 1516-1530.
- Shulaw, W.P., Bowman, G.L., 2001. On-farm biosecurity: traffic control and sanitation. *Ohio State University Extension Factsheet* 6.
- Swayne, D.E., 2009. *Avian Influenza*. John Wiley & Sons, 2009.
- Tattevin, P., 2013. *Maladies infectieuses*. Ellipses edition marketing S.A., Paris.
- Van Bambeke, F., Tulkens, P., 2007. Pharmacologie et Pharmacothérapie anti-infectieuse. *Syllabus Natl Belge Pharmacol* 2008, 1-134.
- Van, T.T.H., Yidana, Z., Smooker, P.M., Coloe, P.J., 2020. Antibiotic use in food animals worldwide, with a focus on Africa: Pluses and minuses. *Journal of global antimicrobial resistance* 20, 170-177.
- Williams, E., 2013. Drivers of Post-partum Uterine Disease in Dairy Cattle. *Reproduction in Domestic Animals* 48, 53-58.
- Yala, D., Merad, A.S., Mohamedi, D., Ouar Korich, M.N., 2001. Classification et mode d'action des antibiotiques. *Médecine du Maghreb* 91, 12.
- Yves, L., 2006. Inquiétudes sur la présence d'antibiotiques et de bactéries antibiorésistantes dans les eaux. *Environnement, Risques & Santé* 5, 261-265.

- Zouagui, Z., Ait labacha, H., 2019. Les bronchopneumonies infectieuses enzootiques (BPIE) des bovins: Approche curative et préventive. Revue Marocaine des Sciences Agronomiques et Vétérinaires 7.