



Institut des Sciences
Vétérinaires- Blida

Université Saad
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

**Etude des médicaments injectables utilisés en médecine
vétérinaire**

Présenté par
BENHAOUA Souhila

Soutenu le : **Juillet 2022**

Devant le jury :

Président(e) :	Dr. AITBELKACEM A	MAA	ISV BLIDA
Examineur :	Dr. SADI M	MAA	ISV BLIDA
Promoteur :	Dr. DAHMANI ALI	MCA	ISV BLIDA

Année : 2022

RESUME

Dans l'exercice de la médecine vétérinaire, Le médicament occupe une place centrale. Et joue le rôle le plus nécessaire pour traiter tous les malades. Les principaux objectifs du développement d'un médicament sont l'efficacité et la sécurité. Dans ce mémoire nous avons rapporté quelques notions se rapporte au médicament vétérinaire. Nous avons évoqué quelques généralité sur l'efficacité, la toxicité, la pharmacocinétique et aussi l'avantage et l'inconvénient de la voie parentérale. Ont été étudiée dans ce mémoire brièvement les différentes catégories des médicaments tel que les antibiotiques, les antiparasitaires, les anti-inflammatoires et les hormones.

Mots clef : médicament, vétérinaire, catégorie, voies d'administration

SUMMARY

In the practice of veterinary medicine, the drug occupies a central place. And play the most necessary role to treat all the sick. The main goals of drug development are efficacy and safety. In this thesis we have reported some notions related to veterinary medicine. We have discussed some generalities on the efficacy, toxicity, pharmacokinetics and also the advantage and disadvantage of the parenteral route. We briefly studied in this thesis the various categories of drugs such as antibiotics, antiparasitics, anti-inflammatories and hormones.

Keywords: drug, veterinarian, category, routes of administration

ملخص

في ممارسة الطب البيطري، يحتل الطب مكانة مركزية. وتلعب الدور الأكثر ضرورة لعلاج كل المرضى. الأهداف الرئيسية لتطوير الأدوية هي الفعالية والأمان. قدمنا في هذه الرسالة بعض المفاهيم المتعلقة بالطب البيطري. لقد ذكرنا بعض النقاط العامة حول الفعالية، والسمية، والحركية الدوائية، وكذلك الميزة النسبية وعيوب المسار العام. درست العمدة في هذه المذكرات باختصار فئات الأدوية المختلفة مثل المضادات الحيوية، والطفيليات، ومضادات الالتهاب، والهرمونات.

الكلمات المفتاحية: دواء، طبيب بيطري، فئة ، طرق تعاطي ،

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, nous tenons à remercier **DIEU**, de nous avoir donné la santé, la volonté et la patience pour mener à terme notre formation de DR VETERINAIRE et pouvoir réaliser ce modeste travail de recherche.

Nous tenons à exprimer nos profonds remerciements à notre encadreur **Mr DAHNANIALI** qui nous a proposé le sujet de ce mémoire et nous a guidé par ses précieux conseils et suggestions, et la confiance qu'il nous a témoigné tout au long de ce travail.

Nous tenons à gratifier aussi les membres du jury **DrAITBELKACEM A, DrSADI M**, Par l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant de présider, d'examiner et d'évaluer notre travail.

Nous adressons aussi nos remerciements aux docteurs vétérinaires cliniciens et à tous les enseignants de la filière des sciences vétérinaires.

Enfin, Nous adressons nos sincères sentiments de gratitude et de reconnaissance à toutes les personnes qui ont participé de près ou loin à la réalisation de ce travail.

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail à ceux qui possèdent un cœur plein d'amour et de douceur : à **MES PARENTS** pour leur amour, leur compréhension et leur sacrifice surtout **maman** qui m'a soutenu dans la réalisation de mes rêves, qui m'a donné pendant tous les moments de ma vie. Je vous aime très fort, maman.

A **MES SŒUR** : **Chahra.Nour.Nada. Maroua**

A notre bougie de maison mon *frère* : **Yacine Abdel-Rahmene** .

A mes oncles : **Mohamed. Fifi. Barkahom. Zhour.chadi,f**

A ceux que j'aime beaucoup, qui m'ont toujours soutenus et étaient toujours à mes côtés, mes chères amis spécialement : **Katia ,Meriem,NouhaWiam,Anissa , Wahab et Souhila** et en particulier **Mohamed**.

Je termine avec la personne qui a supporté mon humeur au moment de stress, ma sœur et ma meilleure amie **Assia**.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	
SUMMARY.....	
ملخص.....	
REMERCIEMENTS	
DEDICACES	
TABLE DES MATIERES.....	
LISTE DES TABLEAUX	
LISTES DES FIGURES :	
LISTE DES ABREVIATION.....	1
INTRODUCTION :	1
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE :	3
1. Généralité :	3
1.1. Processus et critères de sélection des médicaments selon d'innocuité :	3
1.2. Généralité sur les études d'efficacité :	3
1.3. Généralité sur la pharmacovigilance :	3
1.4. Rappel sur devenir des médicaments dans l'organisme :	4
1.4.1. Principes actifs et excipients :	4
1.4.2. Les avantages et les inconvénients des voies parentérales :	5
1.4.2.1. Définition :	5
1.5. Pharmacocinétique :	7
1.6. La posologie :	9
1.7. Devenir du médicament dans l'organisme :	10
1.7.1. Absorption des médicaments :	10
1.7.2. Fixation aux protéines plasmatiques :	10
1.7.3. Distribution dans l'organisme :	10
1.7.4. Activité thérapeutique :	11
1.7.5. Elimination des médicaments :	11
1.8. Particularités liées à la destination de l'animal (Notion de temps d'attente) :	11

1.8.1. La détermination du temps d'attente :	12
2. LES ANTIBIOTIQUES :.....	13
2.1. Définitions :.....	13
2.2. Choix d'antibiotique :	14
2.2.1. Critère de choix liés aux médicaments :	14
2.2.1.1. Spectre d'action :	14
2.2.1.2. Mode d'action :	14
2.2.1.3. Pharmacocinétique :	14
2.3. Mécanisme d'action de l'antibiotique sur la bactérie :	15
2.3.1. Action sur la paroi bactérienne :	15
2.3.2. Action sur la membrane cytoplasmique :.....	15
2.3.3. Action sur la réplication de l'ADN:.....	16
2.3.4. Action sur la traduction de l'ARN messager :	16
2.3.5. Action sur le métabolisme intermédiaire :	16
2.4. Usages des antibiotiques :.....	17
2.5. Association des antibiotiques :.....	18
2.6. Le choix des molécules antibiotiques en fonction du site d'infection :	19
2.7. Les principaux principes actifs disponibles dans le cabinet vétérinaire :.....	22
2.7.1. Amoxicilline :.....	22
2.7.2. Benzylpenicilline :.....	22
2.7.3. Dihydrostreptomycine	23
2.7.4. l'oxytetracycline :	23
2.7.5. Sulfadiméthoxin :	24
2.7.6. Triméthoprime :	24
3. LES ANTIPARASITAIRES.....	28
3.1. Définition :.....	28
3.1.1. Prescription, remise et utilisation des antiparasitaires :	28
3.1.2. Délai d'attente :.....	29
Persistance de la substance dans l'organisme animal :.....	29
3.1.3. Choix en fonction de la période :.....	29
3.2. Les principaux principes actifs disponibles dans les cabinets vétérinaires :.....	31
3.2.1. Antiparasitaires injectables contre les endoparasites :	31
3.2.2. Ivermectines :.....	31
3.2.3. Buparvaquone.....	31

3.2.4. Imidocarbe	32
4. LES ANTI-INFLAMMATOIRES :	33
4.1. Définition de l'inflammation :	33
4.2. Prescription, remise et utilisation des anti-inflammatoire stéroïdien et non stéroïdien : ...	34
4.3. Les principaux principes actifs disponibles dans le cabinet vétérinaire :	34
4.3.1. La dexaméthasone :	34
5. AUTRES MEDICAMENTS :	35
5.1. Médicaments de la fonction de reproduction :	36
5.2. Les principales hormones disponibles dans le cabinet vétérinaire	36
5.2.1. LE PROSTAGLANDINE :	36
5.2.2. L'OCYTOCINE :	36
5.2.3. GONADOLIBERINE :	37

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: les avantages et les inconvénients des différentes voies parentérales (HALALI, 2019)	6
Tableau 2 : table de choix des molécules antibiotiques en fonction du site d'infection :.....	19
Tableau 3 : récapitulation des principales indications des médicaments antibiotique en fonction de site infection (PUYT JD,2001-2002) :	20
Tableau 4 : tableau représentatif des principales molécules d'antibiotique disponible dans le cabinet vétérinaire	25
Tableau 5 : Résumé sur la principale molécule disponible dans le cabinet vétérinaire.	32
Tableau 6: résumé sur les principale anti-inflammatoire (AIS/AINS) disponible dans le cabinet vétérinaire.....	35
Tableau 7: résumé sur les principales hormones disponibles dans le cabinet vétérinaire.	Erreur ! Signet non défini.

LISTES DES FIGURES :

Figure 1 : Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme(FRANCOIS D'ALTEROCHE, 2003).....	9
Figure 2 : Détermination du temps d'attente : la résultante d'études pharmacocinétiques (RUCKEBUSCH Y., TOUTAIN P. L., 1982)	12
Figure 3 : Schéma des différentes actions de l'antibiotique sur la bactérie (CHARDON et BRUGER, 2014).	16
Figure 4 : Schéma récapitulatif des principaux parasites des ruminants en fonction des saisons.....	Erreur ! Signet non défini.

LISTE DES ABREVIATION

ATB :antibiotique

AINS :anti-inflammatoire non stéroïdienne

AIS :anti-inflammatoire stéroïdienne

OMS : organisation mondiale de la santé

SC :voie sous-cutanée

IM : voie intramusculaire

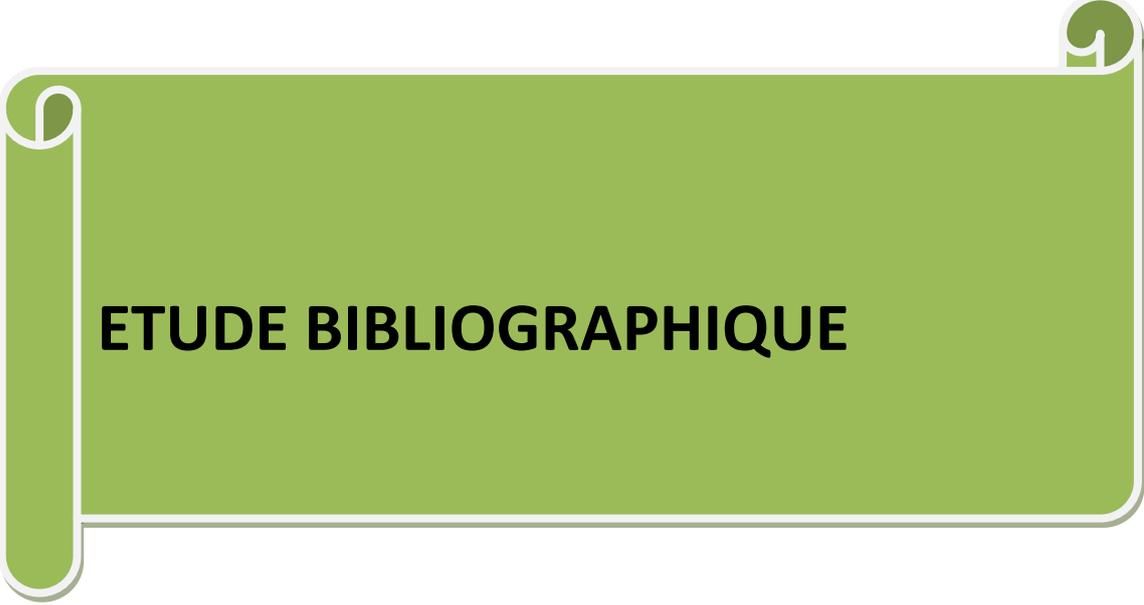
IV : voie intraveineuse

GABA : gamma-aminobutyriqueAcid

INTRODUCTION :

Le médicament n'est pas un produit comme les autres, il occupe une place centrale dans l'exercice de la médecine vétérinaire, il est nécessaire à la santé des clients, quand celle-ci est altérée. Mais pour que le médicament puisse jouer pleinement son rôle, il faut qu'il parvienne au malade, il doit donc être disponible et accessible. Il est aussi de garantir la cohérence entre la maladie rencontrée et le médicament choisi pour la guérir ou la prévenir ainsi que l'utilisation appropriée de ce dernier est un souci quotidien. Un médicament est défini d'une façon très large comme une substance chimique qui affecte les processus de la vie. D'autre part L'Organisation Mondiale de la Santé (**OMS**) en donne une définition plus restrictive : " toute substance ou produit qui est utilisé pour modifier ou explorer les systèmes physiologiques ou les états pathologique pour le bénéfice de celui qui reçoit la substance".

Nous nous intéresserons aux limites de la disponibilité du médicament dans notre cabinet vétérinaire en forme injectable, et en mettant en évidence les différents familles de médicaments disponibles dans le cabinet vétérinaire.



ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE :

1. Généralité :

1.1. Processus et critères de sélection des médicaments selon d'innocuité :

L'autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée que si le médicament a satisfait au préalable à une expérimentation appropriée visant : à mettre en évidence l'efficacité des médicaments, mais également garantir son innocuité dans des conditions normales de l'emploi. Il s'agit d'évaluer cette toxicité non seulement sur l'animal traité et le manipulateur mais aussi sur le consommateur ainsi sur l'environnement. Lorsqu'il s'agit d'un médicament générique, il faut établir la bioéquivalence et aussi démontrer son intérêt thérapeutique (P0472009),(BAGGOTJD,2001)

1.2. Généralité sur les études d'efficacité :

Les principaux objectifs du développement d'un médicament sont l'efficacité et la sécurité. Tous les médicaments pouvant être dangereux autant que bénéfique, la sécurité ne peut être que relative. La différence entre la dose efficace usuelle et la dose responsable d'effets secondaires graves ou potentiellement mortelles est appelée marge de sécurité. Une marge importante de sécurité est souhaitable, mais dans le traitement d'une pathologie dangereuse ou lorsqu'il n'y a pas d'autre option une marge de sécurité étroite doit souvent être acceptée (SHALINI S.LYNCH,PHARM D,2019).

1.3. Généralité sur la pharmacovigilance :

La pharmacovigilance peut être définie comme la surveillance des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments. L'évaluation attentive des risques et des bienfaits des médicaments s'applique tout au long de leur cycle de vie, depuis la phase précédant l'homologation jusqu'à leur utilisation. Et d'autre part ; la pharmacovigilance est la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments (DIOP P,2010).

1.3.1. Objectifs de la pharmacovigilance :

La pharmacovigilance a pour objectif de :

- Détection précocement les effets et interactions indésirables nouveaux.
- Détecter les augmentations de fréquence des effets indésirables connus.
- D'identifier des facteurs de risque et des mécanismes pouvant expliquer les effets indésirables.
 - D'évaluer le rapport bénéfice /risque et la diffusion de l'information nécessaire.
 - D'améliorer la prescription et la réglementation du médicament(DIOP P, 2010).

Le but de la pharmacovigilance est :

- L'utilisation rationnelle et en toute sécurité du médicament.
- L'évaluation et la communication du rapport bénéfice /risque des médicaments mis sur le marché.
- L'éducation et l'information des patients (DIOP P, 2010).

1.4. Rappel sur devenir des médicaments dans l'organisme :

1.4.1. Principes actifs et excipients :

Le principe actif est la substance possédant des propriétés pharmacologiques à la base de l'effet thérapeutique. On recherche toujours des molécules ayant des activités très précises. Cependant, il n'existe pas de substance ayant une seule activité pharmacologique. Généralement, une substance active possède une activité principale intéressante sur le plan thérapeutique et toutes les étapes de recherche et de développement d'un médicament ont pour objet de mettre en évidence cette activité principale. A côté de cette activité principale, existent des propriétés secondaires dont certaines peuvent être ennuyeuses.

Les excipients sont des composants sans action pharmacologique mais ils sont nécessaires à la fabrication, à l'administration ou à la conservation des médicaments. Ils servent de support à la matière active dont les quantités seraient souvent trop faibles pour être facilement administrées. Sans excipient, il n'existe pas de médicament. L'un des rôles majeurs de l'excipient est notamment de donner une forme au médicament (gélule, gel, goutte, liquide...) en rapport avec le mode d'administration choisi qu'il s'agisse de voie orale, d'intraveineuse, intramusculaire et sous cutané. L'excipient sera par exemple un solvant pour injectable, ou bien encore un liant pour un comprimé (D'ALTEROCHE F, 2003).(RUCKEBUSCHY. TOUTAIN, P.L, 1982).

1.4.2. Les avantages et les inconvénients des voies parentérales :

1.4.2.1. Définition :

Les voies d'administration parentérales permettent d'introduire les médicaments directement dans les tissus ou dans le sang. Au sens étymologique strict, ce sont toutes les voies qui n'empruntent pas le tractus gastro-intestinal (MICHEL B, PASCALE J, 1999). La voie parentérale est une voie par laquelle on administre des médicaments autrement que par voie orale ou rectale. d'après l'étymologie: à côté du tube digestif. Mais la pratique est plus restrictive et limite la voie parentérale à toute administration réalisée par effraction, par traumatisme au travers de la peau :

- **Sous-cutanée (SC)**
- **Intramusculaire (IM)**
- **Intraveineuse (IV)**
- **Int-rachidienne**
- **intra-articulaire**
- **intra-thécale.**
- **intra-mammaire.**

Les médicaments vétérinaires destinés à être administrés par voie parentérale sont nombreux. L'administration par voie parentérale est fréquente car elle est pratique et

semble très simple. C'est devenu un acte banal. Mais en réalité, une administration bien faite et respectueuse des règles d'hygiène est un acte technique complexe: ainsi de nombreuses 'IM' sont en réalité des intra graisses ou des SC, une IV ratée peut avoir des conséquences plus ou moins graves.(JAEG J.P,2005).

Tableau 1:les avantages et les inconvénients des différentes voies parentérales
(HALALI,2019)

VOIE	AVANTAGES	INCONVENIENTS
INRAVEINEUSE	<ul style="list-style-type: none"> • Résorption immédiate et complète. • Seulement de la solution aqueuse 	<ul style="list-style-type: none"> • Irritation • Hémolyse, agglutination • Injection lente. • Parfois difficile.
INTRAMUSCULAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Résorption rapide. • Possibilité d'injection des suspensions ou solution huileuses. 	<ul style="list-style-type: none"> • Attention aux artères, veines et nerfs • Dépôts possibles avec enkystements. • Parfois douloureuses.
SOUS-CUTANE	<ul style="list-style-type: none"> • Faisable par le malade lui-même chez l'homme. • Résorption moins rapide qu'IM 	
Intrarachidienne	<ul style="list-style-type: none"> • Réservée à certains malades 	<ul style="list-style-type: none"> • Beaucoup de précautions, car certains médicaments sont toxiques

1.5. Pharmacocinétique :

L'objectif de tout traitements médicamenteux sera de faire en sorte qu'il y ait une concentration suffisante de principe actif au voisinage du site où le médicament est supposé agir ; et ce pendant un temps suffisant (HALALI, 2019).

Entre l'administration d'un médicament et son action sur le récepteur de l'organe cible survient un certain nombre d'événements regroupés sous le terme de pharmacocinétique.

Classiquement, on divise la pharmacocinétique en quatre étapes distinctes : la résorption, la distribution, la biotransformation (ou métabolisme) et l'élimination (RUCKEBUSCHY., TOUTAIN, P. L.1982). (D'ALTEROCHE F.,2003):

❖ La résorption :

est le passage d'un médicament dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration. Les différentes formes pharmaceutiques sont adaptées aux voies d'administration, elles-mêmes choisies en fonction des objectifs thérapeutiques recherchés. Une voie intraveineuse sera très vite active car le principe actif du médicament sera rapidement amené au site d'action mais il sera également vite éliminé, car amené tout aussi rapidement aux sites de dégradation puis d'élimination. Le terme d'absorption doit être réservé à la résorption après administration par voie orale. Dans ce cas, l'absorption se situe nécessairement après les phénomènes de désagrégation et de dissolution au niveau du tube digestif, aboutissant à la libération du principe actif. De ce fait, l'étape de résorption n'existe pas lorsque le médicament est introduit par voie intraveineuse (RUCKEBUSCH Y. TOUTAIN, P. L.1982). (FRANCOIS D'ALTEROCHE,2003).

La biodisponibilité :

Facteur évaluant l'absorption, se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint. Une fois passée l'étape de résorption vient celle de la distribution.

❖ **La distribution :**

Après avoir été introduit dans l'organisme, le médicament va se répartir dans l'ensemble de ce dernier par l'intermédiaire de la circulation sanguine, un peu comme du sirop se répartit dans un verre d'eau ; cette étape est appelée distribution. Le médicament est alors solubilisé dans le plasma ou bien il utilise des protéines du sang comme transporteur. La cible une fois atteinte, le médicament y exerce son action pharmacologique. Cette cible peut être un type particulier de cellule ou bien encore le foyer d'une infection dans le cas d'un antibiotique. La phase suivante est celle dite de biotransformation (AURELIE K, 2005)

❖ **La biotransformation :**

Se traduit par l'élimination par l'organisme de substances actives. Les différentes biotransformations sont réalisées grâce à des processus enzymatiques. Le foie, en raison de sa vascularisation et sa richesse en enzymes, joue là un rôle primordial, bien que d'autres organes ou tissus (tube digestif, poumons, reins ...) contribuent eux aussi, mais de façon moins importante, au métabolisme des médicaments. Une fois transformés par l'organisme, les médicaments sont appelés « métabolites ». Ces éléments correspondent à des transformations chimiques des principes actifs du médicament et ces mêmes métabolites ont également parfois eux-mêmes une activité thérapeutique. La dernière phase est appelée élimination (François D'ALTEROCHE, 2003).

❖ **Elimination :**

correspond à l'élimination ou à l'excrétion des médicaments et de leurs métabolites. Elle est assurée par diverses voies dont la plus importante est la voie urinaire. L'élimination des médicaments par le rein est la résultante de phénomènes complexes. Les autres voies étant la voie biliaire et la voie pulmonaire. On retrouvera alors dans le premier cas le principe actif et/ou ses

métabolites dans les excréments ou alors dans l'air expiré si l'élimination se fait par voie pulmonaire (AURELIE K, 2005)

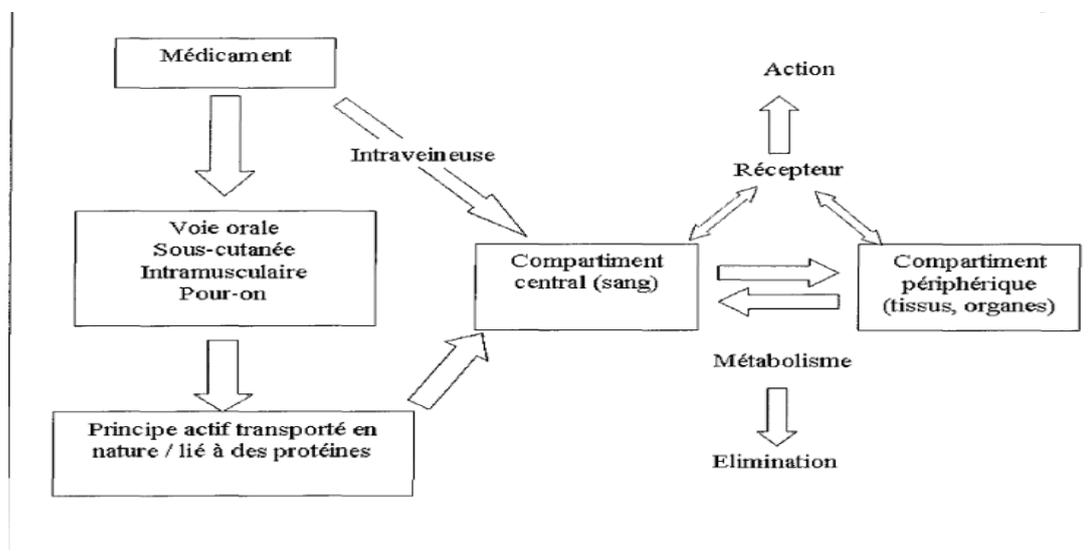


Figure 1 : Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme (FRANCOIS D'ALTEROCHE, 2003).

1.6. La posologie :

La posologie est un terme de pharmacologie (la science du médicament) qui désigne les modalités de dosage et d'administration des médicaments. Ce terme désigne également l'étude des doses d'un médicament à administrer en fonction de l'âge, du poids ; du sexe, de l'état du malade, aux interactions médicamenteuses, et à la tolérance du patient. La posologie comporte quatre aspects :

- ❖ **La voie d'administration** : se partage en voie locale et générale, parmi celles –ci voie parentérale (le plus souvent en intraveineux)
- ❖ **Les doses** : on parle de dose par prise et de dose par 24 heures, en tenant compte du fait qu'il existe une dose usuelle et une dose maximale à ne pas dépasser (par prise et par 24 h)
- ❖ **Le rythme de prise** : est inclut le nombre de prises quotidiennes, de 1 à 4 (matin, midi, soir, coucher), l'intervalle minimal entre deux prises, et la position de la prise par rapport aux repas .

- ❖ **La durée du traitement**, toutes ces indications devant figurer sur l'ordonnance. Elle exprime en nombre de jour.(DICTIONNAIRE MEDICALE, 2015). (DOCTISSIMO,2018)

1.7. Devenir du médicament dans l'organisme :

1.7.1. Absorption des médicaments :

Après avoir été administré, le médicament pourra être absorbé pour atteindre la circulation générale. Dans le cas de l'absorption par voie musculaire, de nombreux facteurs peuvent modifier l'importance et la rapidité de l'absorption. Le débit sanguin au niveau musculaire est un important facteur de résorption ; chez l'homme, le muscle deltoïde est préférable aux autres muscles. Il en est de même pour l'encolure chez le veau. L'exercice musculaire augmente considérablement la vitesse d'absorption des médicaments et toxiques. Enfin, de nombreux facteurs permettent d'expliquer la diminution de l'absorption au fur et à mesure que le poids de l'animal s'accroît. (FRANCOIS D'ALTEROCHE,2003).

1.7.2. Fixation aux protéines plasmatiques :

Parvenus dans le sang, les principes actifs se fixeront de façon plus ou moins importante sur les protéines du sang et plus particulièrement les albumines. Etant donné que seule la fraction libre est capable de diffuser et de développer ses actions, on comprend que toute modification dans la fixation pourra entraîner des variations des effets pharmacologiques, thérapeutiques et toxiques. Le degré de fixation peut varier selon les espèces(RUCKEBUSCH Y. TOUTAIN, P. L.,1982).

1.7.3. Distribution dans l'organisme :

Le médicament se distribue à partir du sang dans tout l'organisme. L'importance de la diffusion dans les tissus est variable selon les médicaments, en fonction de leurs propriétés physico-chimiques(ROGER T.,13 AOUT 2005).(RUCKEBUSCH Y. TOUTAIN, P.L.,1982).

1.7.4. Activité thérapeutique :

L'activité d'un médicament est très diversifiée en médecine vétérinaire du fait des multiples espèces animales. Les différences d'espèces vont de la simple variation de la durée d'action à l'obtention d'effets opposés. La connaissance des différences d'activité selon les espèces a été évoquée dès 1898 avec beaucoup de précisions par (GUINARD, 1895).

1.7.5. Elimination des médicaments :

L'organisme n'est pas à même, dans la majorité des cas, d'assimiler le principe actif d'un médicament et de l'incorporer dans une séquence métabolique. Il s'efforce donc de le rejeter en lui faisant subir des transformations à l'aide de systèmes enzymatiques. L'élimination peut se réaliser via la voie rénale, la voie digestive ou la voie mammaire. L'élimination peut se réaliser via la voie rénale, la voie digestive ou la voie mammaire. Il est intéressant de noter que l'on retrouve encore à ce stade des différences interspécifiques. (RUCKEBUSCHY., TOUTAIN, P.L., 1982)

1.8. Particularités liées à la destination de l'animal (Notion de temps d'attente) :

Chaque fois qu'un médicament vétérinaire est administré, il existe un risque de présence de résidus dans les denrées d'origine animale (viande, foie, reins, lait, œufs) qui seront livrés à la consommation humaine. Si ces résidus sont dangereux, un temps d'attente, c'est-à-dire un délai entre la dernière administration du médicament et la récolte de ces denrées (abattage des animaux pour la viande et les abats, traite ou collecte des œufs) pour la consommation humaine, doit être impérativement respecté (GROSJEAN P., 1985). (BIDON S., 1998)

La fixation du temps d'attente suppose d'évaluer la probabilité de survenue d'effets indésirables pour le consommateur après ingestion de résidus dans les aliments. Ce risque dépend d'une part de la toxicité propre du principe actif et/ou de ses produits de dégradation dans l'organisme d'autre part du niveau de présence de ces résidus dans les denrées.

Le danger du principe actif et de ses métabolites s'évalue habituellement par des études de toxicité sur animal de laboratoire. Le but est d'apprécier les modifications des paramètres biologiques les plus sensibles et ainsi de déterminer la plus faible dose susceptible de produire un effet néfaste (HUBER, W.G.,1986). (TANCRAEDE C.,1983)

1.8.1. La détermination du temps d'attente :

Le temps d'attente exige des études pharmacocinétiques. Il est défini par le laboratoire puis validé par l'administration. La détermination du temps d'attente résulte de la comparaison des concentrations résiduelles présentes dans l'organisme aux limites maximales de résidus. Cela exige des études pharmacocinétiques. Elles ont pour but de déterminer l'évolution dans le temps du principe actif et de ses métabolites dans les principaux tissus. Le temps d'attente correspond au moment après la dernière administration où les concentrations résiduelles deviennent inférieures aux limites maximales définies pour chaque aliment (LORGUE G.,2003). (PUYT I-D.,2003)

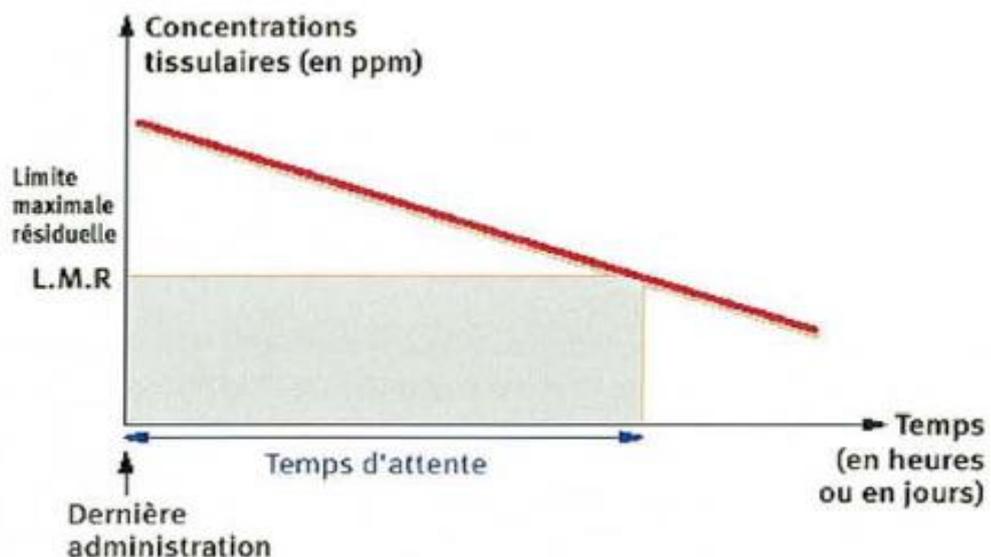


Figure 2 :Détermination du temps d'attente : la résultante d'études pharmacocinétiques(RUCKEBUSCH Y., TOUTAIN P. L., 1982)

2. LES ANTIBIOTIQUES :

2.1. Définitions :

Selon **Waksman**, inventeur de la Streptomycine en **1943**, on désigne le sous vocable d'antibiotique « toutes les substances chimiques produites par des micro-organismes, capables d'inhiber le développement et de détruire les bactéries et d'autres organismes».

Cette définition est considérée actuellement comme un peu trop stricte et lui préfère l'énoncé suivant: on appelle antibiotique «tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimio thérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose, d'une manière spécifique , par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des micro-organismes ou même de certaines cellules des êtres pluricellulaires»(Cohen et Jacquot, 2008).

Du grec *anti* signifiant « contre » et *bios* « la vie », les antibiotiques sont des substances d'origine naturelle fabriquées par des champignons microscopiques, des bactéries et beaucoup plus rarement des végétaux,ou encore des substances de synthèse capables :

- Soit de détruire des bactéries on parle d'antibiotiques bactéricides

- Soit d'arrêter la multiplication des bactéries on parle d'antibiotiques bactériostatiques.

Tous les antibiotiques sont bactériostatiques à faible dose et bactéricides à dose plus élevée, c'est l'écart entre leur concentration bactériostatique et bactéricide qui permet leur classification dans l'un ou l'autre des deux. Par ailleurs, ce caractère peut varier selon la souche bactérienne en cause(CHARDON et BRUGER, 2014).

Les antibiotiques sont donc des médicaments qui permettent de lutter efficacement contre des infections bactériennes. En médecine vétérinaire, ils sont par exemple utilisés en cas de mammite chez la vache ou encore pour certaines infections

respiratoires ou digestives chez les veaux. Chez l'homme comme chez l'animal, les antibiotiques n'ont en revanche aucun effet sur les virus (CHARDON et BRUGER, 2014).

2.2. Choix d'antibiotique :

2.2.1. Critère de choix liesaux médicaments :

Dans de nombreux cas, il est probable que plusieurs antibiotiques soient efficaces pour une même maladie infectieuse. On évaluera les antibiotiques sur la base des critères de choix suivants :

2.2.1.1.Spectre d'action :

Le spectre d'action d'un antibiotique indique les espèces que le principe en question inhibe dans leur croissance ou détruit. Si un antibiotique est efficace aussi bien contre les bactéries gram-positives que contre les bactéries gram-négatives, on parle de substance à spectre d'action large. Les substances ayant un spectre d'action étroit doivent être préférées par rapport aux antibiotiques à spectre d'action large, car elles ont une influence moindre sur la flore bactérienne physiologique et induisent une pression de sélection réduite sur les germes commensaux(MARTIN BRÜGGER., 2010).

2.2.1.2.Mode d'action :

Les antibiotiques présentent des points d'attaque spécifiques dans les bactéries, qui soit inhibent la croissance des bactéries (bactériostatique), soit détruisent les bactéries (bactéricide) en provoquant une lésion de structures essentielles comme la paroi cellulaire des bactéries. En présence d'un statut immunitaire peu clair ou d'un patient immunodéprimé, l'emploi de groupes de substances bactéricides est indiqué (MARTIN BRÜGGER.2010).

2.2.1.3.Pharmacocinétique :

Les indications concernant la pharmacocinétique des principes actifs et des préparations jouent un rôle important pour l'évaluation de l'efficacité. Le taux sanguin, le taux plasmatique, le volume de répartition ainsi que les concentrations des principes actifs atteintes dans les liquides corporels ou dans les organes et les tissus-cibles doivent être connus pour la posologie appliquée et en fonction des préparations. Pour ce qui est de la répartition dans les tissus, il existe des différences considérables

entre les groupes de principes actifs. Ces différences doivent être prises en compte dans le choix de l'antibiotique (MARTIN BRÜGGER, 2010).

2.2.1.4. La marge thérapeutique :

Donne une indication sur la sécurité de la Préparation lors de son application thérapeutique. Elle met en relation l'effet-dose des effets recherchés et des effets indésirables. Cette relation est décisive pour la sécurité de l'application clinique, soit à partir de quel rapport surdosage/sous-dosage on doit s'attendre à voir des effets secondaires graves. Plus ce quotient est élevé, plus la marge thérapeutique est élevée et, avec elle, l'écart entre la dose thérapeutique et la dose à partir de laquelle il faut s'attendre à constater de tels effets secondaires. Les antibiotiques ayant une marge thérapeutique réduite (< 2) peuvent entraîner des effets secondaires graves déjà pour un faible surdosage, équivalent au double de la dose thérapeutique (MARTIN BRÜGGER, 2010).

2.3. Mécanisme d'action de l'antibiotique sur la bactérie :

Les antibiotiques agissent sur les micro-organismes par plusieurs mécanismes dont certains sont connus : sur la paroi bactérienne, sur la membrane cytoplasmique, sur les acides nucléiques, sur le métabolisme intermédiaire. (COHEN ET JACQUOT, 2008).

2.3.1. Action sur la paroi bactérienne :

La synthèse des muco-peptides de la paroi bactérienne est perturbée par l'inhibition de certaines enzymes : peptido-glycane-synthétase, transpeptidase, etc. Les bêta-lactamines, la cyclosérine, la bacitracine, la vancomycine agissent par ce mécanisme, de préférence sur les bactéries jeunes dont la paroi est en cours d'édification. Les Cocci Gram + dont la paroi est riche en mucopeptides sont plus sensibles que les Cocci Gram - (COHEN ET JACQUOT, 2008).

2.3.2. Action sur la membrane cytoplasmique :

Certains antibiotiques se fixent sur les phospholipides de la membrane cytoplasmique, entraînant une altération de la perméabilité de cette membrane. Ils opèrent comme les agents tensioactifs cationiques. Les constituants cellulaires s'échappent du cytoplasme bactérien, ce qui provoque la mort de la cellule. La polymyxine, la colistine,

la bacitracine, la tyrothricine, qui sont des polypeptides cycliques à caractère basique, qui agissent ainsi(COHEN ET JACQUOT, 2008).

2.3.3. Action sur la réplication de l'ADN:

L'actinomycine D, les rifamycines, l'acide nalidixique perturbent la réplication de l'acide désoxyribonucléique (COHEN ET JACQUOT, 2008).

2.3.4. Action sur la traduction de l'ARN messenger :

L'ARN messenger ou l'ARN de transfert sont les cibles des antibiotiques et les mécanismes de traduction de l'ARN messenger sont troublés. La streptomycine et les aminosides se fixent sur la sous-unité ribosomale 30 S, les tétracyclines, le chloramphénicol, les macrolides interviennent de diverses manières sur la sous unité ribosomale 50 S, (COHEN ET JACQUOT, 2008).

2.3.5. Action sur le métabolisme intermédiaire :

La cyclosérine, les bêtalactamines, les sulfamides, l'acide para-aminosalicylique, le triméthoprim et l'isoniazide inhibent un système enzymatique (dihydrofolate réductase, mycolate synthétase, etc...)(COHEN ET JACQUOT, 2008)

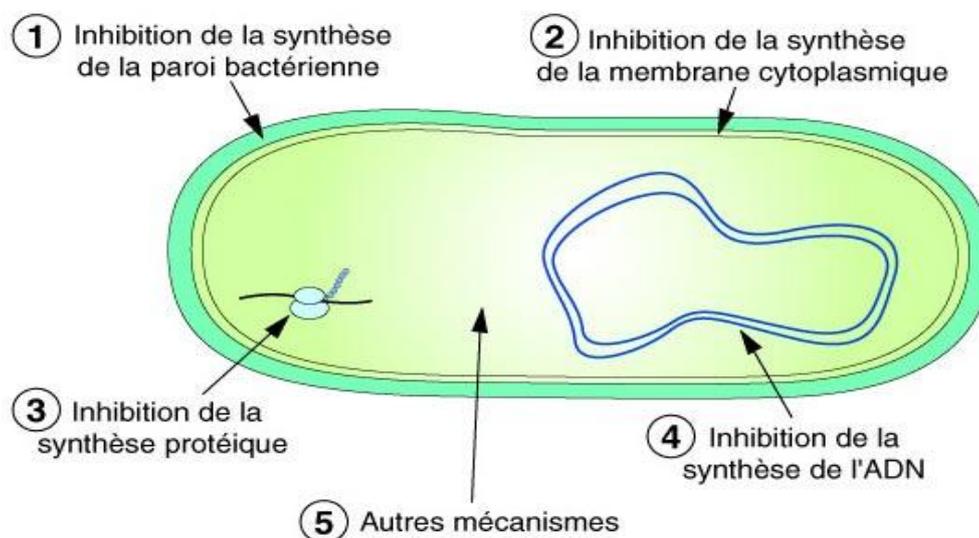


Figure 3: Schéma des différentes actions de l'antibiotique sur la bactérie (CHARDON et BRUGER, 2014).

2.4. Usages des antibiotiques:

Les antibiotiques peuvent être utilisés de quatre façons différentes, avec des objectifs variables (SCHWARZ ET AL., 2001A; SCHWARZ ET AL., 2001B). :

- Les antibiotiques sont tout d'abord utilisés à titre **thérapeutique curatif**. L'objectif majeur est d'obtenir la guérison des animaux cliniquement malades et d'éviter la mortalité. Il réduit l'excrétion bactérienne, permettant dans certains cas d'obtenir une guérison bactériologique et, lors d'infection zoonotique, il peut éviter la contamination humaine.(MCKELLAR, 2001).
- **Métaphylaxie** : Lorsqu'une infection collective et très contagieuse se déclare dans un élevage avec de grands effectifs et évolue sur un mode aiguë, avec suffisamment d'éléments concordants pour incriminer une Des bactéries, l'ensemble du groupe d'animaux est traité. Les sujets qui sont exposés mais ne présentent pas encore de signes cliniques (sains ou en incubation) font donc l'objet d'un traitement en même temps que ceux qui sont déjà malades. (MAILLARD, 2002)
- **Antibioprévention** : le traitement permet d'éviter totalement l'expression clinique sur des animaux soumis à une pression de contamination régulière et bien connue (ex : lors d'opérations chirurgicales).(DANAN, 2006).

ils peuvent être aussi utilisés comme **Additifs alimentaires**:

« Antibiotiques régulateurs de flore » (ARF) ou « antibiotiques promoteurs de croissance » (AGP pour "antibiotic growth promoters") sont utilisés à des doses très faibles, non curatives.(BEZOEN ET AL., 1999)

Néanmoins ; le mauvais usage des antibiotiques reste à définir car Le choix de l'antibiotique dépend du germe responsable, de la localisation de l'infection et du terrain d'une part, et d'autre part de L'antibiogramme qui a pour but de déterminer la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) d'une souche bactérienne vis-à-vis des divers antibiotiques.(DANAN, 2006).

2.5. Association des antibiotiques :

Puisque certains antibiotiques sont actifs sur certains germes alors que d'autres sont actifs sur des germes différents ; et puisque dans la plupart du temps les maladies sont souvent plurifactorielles, il semble utile d'associer deux antibiotiques (ou plus) aux spectres complémentaires afin d'obtenir un spectre très large et une efficacité maximum. Mais cette association doit toujours être justifiée par des synergies permettant d'éviter l'émergence de résistance supplémentaire. Le simple élargissement du spectre, parfois nécessaire en cas d'infection multiple, ne peut justifier le recours systématique à ces associations. L'identification des germes en cause devrait permettre un choix plus spécifique de l'antibiotique.

Les objectifs de l'association d'une manière générale sont d'obtenir les effets suivants :

- obtenir un effet bactéricide maximal.
- prévenir l'émergence des mutants résistants
- traiter une infection polymicrobienne

On peut associer deux antibiotiques afin de retarder l'apparition d'une résistance microbienne, afin d'assurer une couverture antibiotique en urgence devant une infection à germes inconnus, afin de rechercher une synergie et de limiter les effets indésirables.

Une synergie est obtenue entre deux antibiotiques bactéricides à mode d'action différent (pénicilline-gentamycine), mais l'association de deux antibiotiques l'un bactéricide, l'autre bactériostatique conduit à un effet antagoniste (pénicilline-tétracycline).

Les antibiotiques peuvent présenter des interférences avec d'autres médicaments, conduisant à une augmentation ou à une diminution de l'activité d'un autre médicament (avec les anticoagulants oraux, antivitamines K, par exemple).

La présence d'antibiotiques dans le sang ou l'urine peut conduire à des résultats erronés (Cohen et Jacquot, 2008)

2.6. Le choix des molécules antibiotiques en fonction du site d'infection :

Tableau 2 : table de choix des molécules antibiotiques en fonction du site d'infection :

L'appareil	Le choix basé sur
Digestif	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Connaissance de la résistance des agents bactériens (des souches de colibacilles) biodisponibilité. ✚ La physiopathologie qui concerne la salmonellose (le choix est difficile), le caractère entéro-invasif et le phénomènes de résistance (ampicilline, tétracyclines et sulfamides). <p>(MAILLARD R, REMY D, DOUART A, MILLEMANN Y). (PUYT JD, 2001-2002)</p>
Respiratoire	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Il faut connaître les bactéries à tropisme pulmonaire (intracellulaires) et pour les éliminer il faut utiliser des antibiotiques à distribution intracellulaire. ✚ Pour les traitements contre les mycoplasmes, du fait de leur absence de paroi, excluent tout antibiotique agissant sur celle-ci (β-lactamines). (MAILLARD R, REMY D, DOUART A, MILLEMANN Y). (NAVETAT H, CONCORDET D, LOCKWOOD P, MADELENA A, ESPINASSE J.).(RIVAT C, 1997).
Nerveux	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Listeria monocytogenes et Haemophilus somnus sont en général sensibles à tous les antibiotiques. il doit être de préférence bactéricide (β-lactamines et les fluoroquinolones). ✚ L'antibiotique utilisé en un pic de concentration élevée (antibiotique concentration dépendant) possède une capacité est 10 fois supérieur à la CMI, la guérison est observée dans 90% des cas. (PUYT JD,2001-2002).
Reproducteur	<ul style="list-style-type: none"> ✚ La bonne distribution de la molécule au niveau de l'utérus. ✚ La résistance : Le <i>Bacteroides</i> est résistant aux macrolides, à la colistine et souvent aux fluoroquinolones ; les molécules actives sur ces bactéries sont l'amoxicilline / acide clavulanique et la lincomycine, <i>Pseudomonas Proteus</i> et <i>E.coli</i> sont en général résistants aux tétracyclines, macrolides et lincosamides., sauf aux quinolones 3ème génération, et gentamicine ou la néomycine. (LOHUIS JACM,1991). (ENV Alfort ,2003)

Locomoteur	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Les molécules diffusant bien dans la membrane synoviale sont les pénicillines. ✚ Certains germes sont résistants à quelques antibiotiques : les aminosides sont ainsi peu actifs sur les bactéries anaérobies (<i>Fusobacterium</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp.). ✚ Les β-lactamines sont inactives sur les mycoplasmes puisque ceux-ci n'ont pas de paroi cellulaire (PUYT JD. 2001-2002). (FAJT VR, APLEY MD, 2001)
La Mamelle	<ul style="list-style-type: none"> ✚ En période de tarissement : (à titre préventif). On recherchera : un effet antibactérien à longue durée, et une libération de la matière active lente ✚ En période de lactation (au contraire) on cherchera : une activité rapide, tant pour soigner rapidement l'animal que pour éviter de jeter le lait trop longtemps (à temps d'attente lait court) (PUYT JD, 2001-2002).

Tableau 3 : récapitulation des principales indications des médicaments antibiotique en fonction de site infection (PUYT JD, 2001-2002) :

Localisation	Les principaux germes	Antibiotiques préconisés	
		Premier intention	Deuxième intention
Appareil Digestif	Escherichia coli Salmonella enterica Clostridium botulinum Clostridium tetani	Amoxicilline Acide clavulanique l'apramycine et la gentamycine	Les quinolones, céphalosporines, La colistine et Les fluoroquinolones .
Appareil Respiratoire	Mannheimia haemolytica Pasteurella multocida Haemophilus somnus Arcanobacterium pyogenes Streptococcus pneumoniae	β -lactamines Tétracyclines	florfenicol et fluoroquinolones Les macrolides (tilmicosine, ou de la lincomycine)

	Streptococcus mitis Mycoplasma bovis				
System nerveux	Listeria monocytogenes Haemophilus somnus	fluoroquinolones (antibiotique de choix)		florfenicol, aminosides, β -lactamines	
Appareil genital	Proteus E.coli Pseudomonas	pénicillines et céphalosporines de première génération.		leflorfenicol, les macrolides et les fluoroquinolones	
Appareil locomoteur	Fusobacterium necrophorum melaninogenicus Bacteroides Fusobacterium necrophorum	Oxy-tétracycline Sulfaméthazine Erythromycine		Ceftiofur Tylosine	
mammelle	Streptococcus agalactiae et dysgalactiae E.coli Klebsiella (Gram -)	Tarissement	Lactation	Tarissement	lactation
		prilimicine	Beta-lactamine Oxy-tétracycline	Lincomycine fluoroquinolone	Enrofloxacin aminoside

2.7. Les principaux principes actifs disponibles dans le cabinet

vétérinaire :

2.7.1. Amoxicilline :

L'amoxicilline est un ATB très fréquemment utilisé, parfois associée à l'acide clavulanique, indiqué dans le traitement de nombreuses infections bactériennes, c'est un ATB du groupe des aminopénicilline, de la famille des bêta-lactamine. Son mode d'action antibiotique passe par le blocage de la synthèse des parois bactériennes. Certaines bactéries sécrètent des enzymes, les bêta-lactamases qui inactivent l'action de l'amoxicilline. Cette action peut être restaurée par l'association de l'amoxicilline à un inhibiteur des bêta-lactamases, l'acide clavulanique qui annule l'action de ces enzymes.

L'amoxicilline possède une action bactéricide sur les germes aérobies GRAM POSITIF (*Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*...); aérobies GRAM NEGATIF (*Actinobacillus*, *Campylobacter*, *Pasteurella*, *Salmonella*...); aérobie (*Clostridium*, *Fusobacterium*) (DOCTISSIMO, 2018)

2.7.2. Benzylpénicilline :

La benzylpénicilline est un **ATB** de la famille des bêta-lactamines, pourvu d'une action bactéricide à forte dose en agissant sur la paroi des bactéries. Les benzylpénicillines sont a priori actives contre beaucoup de bactéries GRAM positif aérobies et anaérobies, y compris tous les streptocoques bêta-hémolytiques et le genre *Clostridium*, ainsi que contre certaines bactéries GRAM négatif (*Haemophilus*, *Pasteurella*, *Actinobacillus*, *Mannheimia*, *Fusobacterium* ...). Elles sont cependant sensibles aux bêta-lactamases produites par certains staphylocoques (GUSTIN, 2017).

La pénicilline G ne peut être utilisée par voie orale car elle est rapidement détruite au niveau de l'estomac et elle est administrée uniquement par voie parentérale. La forme cristalline de benzylpénicilline, en suspension aqueuse ou huileuse, permet d'en ralentir l'absorption. Elle est administrée sous forme de sel de sodium ou de potassium, qui sont très solubles dans l'eau et permettent l'élaboration de solution pour injection.

Elle agit en inhibant la synthèse des constituants de la paroi bactérienne et en activant des enzymes détruisant la paroi bactérienne. La benzylpénicilline présente différentes durées d'action suivant la forme galénique utilisée. La benzylpénicillinebenzathine assure un effet retard en maintenant des taux plasmatiques utiles pendant 3 à 5 jours, la benzylpénicilline procaine agit pendant 24 à 36 heures et la benzylpénicilline sous forme sodique pendant une douzaine d'heure.(GUSTIN, 2017).

2.7.3. Dihydrostreptomycine

La dyhydrostreptomycine est un ATB à large spectre de la famille des bétalactamines,antibactérien cytotatique et cytotoxique.il appartient à la classe des aminosides (aminoglycosides). C'est un bactéricide essentiellement sur les germes Gram négatifs (*Pasteurella*,*Salmonella*, *Escherichia coli*, *Treponema*, *Haemophilus*). Elleagit au niveau de la cellule bactérienne par l'inhibition de la synthèse protéique.Elle agit en se fixant sur les ribosomes bactériens, provoquant ainsi une erreur de lecture du code génétique et l'élaboration de protéines non fonctionnelles, altérant la membrane plasmique. Elle est associe avec d'autres antibiotiques telles la pénicilline ou piramycine (VIDAL).

2.7.4.l'oxytétracycline :

Oxy-tétracyclineest un ATB de la famille des tétracycline bactériostatiques dont le spectre d'activité large s'étend à de nombreuses bactéries GRAM+ et GRAM-, aérobies et anaérobies, aux mycoplasmes, aux chlamydie. On peut citer pour les germes aérobies à GRAM positif :bacillus,entérocoques,staphylococcus, streptococcus. Et pour les germes à GRAM négatif :E.coli,pasterulla, brucella, haemophilus. et les germes anaérobies : propionibacteriumacens. Et autres :chlamydia ;coxiellaburnetti, leptospira, mycoplasma .

Elles agissent par inhibition de la synthèse protéique en interférant avec la sous-unité 30 S ribosomale.L'oxytétracycline est éliminée par filtration glomérulaire sous forme active et accessoirement, par la bile. Le cycle entéro-hépatique prolonge la demi-vie d'élimination. Il peut aussi être à l'origine d'une dérivation de la flore intestinale. Elle est

souvent associée à d'autres antibiotiques (néomycine, spiramycine, sulfamides) des anti-inflammatoires non stéroïdiens. (VIDAL), (GUSTIN, 2017).

2.7.5. Sulfadiméthoxine :

La sulfadiméthoxine, sous sa forme sodique, est un sulfamide à action retard, sont des substances bactériostatiques dont le spectre comprend les bactéries GRAM+ et GRAM- aérobies et anaérobies, les chlamydiae, les toxoplasmes et les coccidies, Le pseudomonas, les mycoplasmes et les spirochètes sont naturellement résistants.

Ils agissent par inhibition compétitive de l'incorporation de l'acide para-amino-benzoïque (PABA) dans la chaîne de synthèse d'acide folique par l'enzyme dihydroptéroate synthétase. Les sulfamidés sont surtout utilisés dans le traitement des coccidioses (volaille, ruminants) ou des infections urinaires et digestives chez les carnivores. L'élimination des sulfamidés peut être ralentie par interaction avec d'autres médicaments (phénylbutazone, antibiotiques ionophores, hormones androgènes) (GUSTIN, 2017).

2.7.6. Triméthoprime :

Le triméthoprime est un anti-infectieux de la famille des diaminopyrimidines, dont l'action inhibitrice s'exerce comme les sulfamides sur la biosynthèse de l'acide folique. Cependant les niveaux d'action de chaque constituant sur le métabolisme bactérien sont différents et immédiatement voisins : il est ainsi réalisé un blocage séquentiel aboutissant à une synergie des constituants. Son spectre d'activité, de par son mode d'action, est parfaitement superposable à celui des sulfamides : anti-Gram positif et négatif, on peut citer : (GRAM + : corynébactéries, listeria, staphylococcus a, streptococcus p /GRAM- : E, coli, pasteurella, salmonella/ AUTRES : mycobacterium sauf tuberculosis ; avium intracellulare, spirochètes)

L'association sulfamides-triméthoprime présente un effet fortement synergique vis-à-vis de la plupart des bactéries, y compris les souches résistantes à l'un des deux produits. Cette synergie est maximale dans le rapport de leur concentration minimale inhibitrice (CMI) (VIDAL) (MANUEL MSD).

Tableau 4: tableau représentatif des principales molécules d'antibiotique disponible dans le cabinet vétérinaire

	PENICILLINE		TETRACYCLINE
	BENZYL PENICILLINE	AMOXICILLINE	OXYTETRACYCLINE
Espèces concernées	Bovins, ovins et caprins.	Bovins.	Bovins, ovins et caprins.
Utilisation ou indication	Voire annexe	Voire l'annexe	Voire annexe
Posologie Voie d'administration	Voie : I.M., S.C. De 10000 à 30000 U.I. par kg de poids vif.	Voie : I.M., S.C., orale : 15 mg / kg poids vif en injectable.	Voie : orale, S.C., I.M., I.V. De 10 à 40 mg/kg/j
Temps d'attente	Viandes et abats : de 14 à 64 jours Lait : de 4 à 12 traites	Viandes et abats : 2 jours à 35 jours. Lait : 5 traites.	Viandes et abats : 7 à 35j Lait : 7j.
Présentation	Suspension ou solution injectables.	Solution et suspension injectables.	Suspension huileuse injectables.
Noms des spécialité disponible	DUPLOCILLINE LA [®] DUPHAPEN LA [®] DUPHAPEN STREP [®] PEN HISTA STREP PENI DHS [®] SHOTAPEN [®]	CLAMOXYL [®]	DUPHACYCLINE [®] TENALINE [®] OXAL [®]
effet indésirable :	Allergies chez les animaux sensibilisés aux pénicillines.	Animaux ayant déjà fait l'objet de réaction d'hypersensibilité aux bêta-lactamines.	Une tuméfaction passagère peut s'observer au point d'injection.

Suite :

	Sulfamide	Polypeptide	Macrolide	TRIMETHO-PRIME
	SULFA-DIMETHOXINE	Di hydro streptomycine	TYLOSINE	
Espèces concernées	Bovins, ovins et caprins.	Bovins, ovins et caprins.	Bovins, ovins et caprins.	Bovins, ovins et caprins.
Utilisation ou indication	Voire l'annexe	Voire annexe	Voire annexe	Voire annexe
Posologie voie d'administration	Voie : S.C., I.M ,I.V.	Variable selon les spécialités.	Voie : I.M., S.C., I.V.	Voie : I.M., S.C., I.V.
temps d'attente	Viandes et abats : de 10 à 14 j. Lait :6j.	Viandes et abats : 14 à 30 j Lait de :7 j		Viandes et abats : 5 à 14 jours. Lait : 4 à 12 traites.
Contre indication	Ne pas utiliser chez des sujets insuffisants rénal ou hépatique. Ne pas utiliser chez les femelles en lactation.	----- ---		Chez les animaux hypersensibles à la triméthoprime Chez les jeunes animaux.

				chez les femelles en gestation et en allaitement. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique grave.
Présentation disponible	Solution injectable,	Solutions ou suspensions injectables		Solution injectable Suspension injectable.
noms de spécialité disponibles	SULFAPRIM [®] SULFACYCLINE [®] .	DUPHAPEN STREP [®] . PEN HISTA STREP [®] . PENI DHS COOPHAVET		SULFACYCLINE [®] . SULFAPRIM [®] HIFROTRIM [®]

3. LES ANTIPARASITAIRES

3.1. Définition :

Médicament s'opposant au développement de parasites, organismes vivant aux dépens d'un autre organisme, appelé hôte, chez qui ils provoquent parfois des troubles. Contrairement aux substances antimicrobiennes dont l'usage préventif n'est, à priori, pas autorisé du fait de l'émergence rapide des résistances, les médicaments antiparasitaires sont utilisés à la fois à titre prophylactique et curatif, pour contrôler l'impact négatif des parasitoses sur les performances zootechniques et le bien-être des animaux, ainsi que sur la santé publique (DOCTISSIMO, 2018), (GUSTIN, 2017).

3.1.1. Prescription, remise et utilisation des antiparasitaires :

Les antiparasitaires ne doivent être utilisés que lorsqu'il est démontré ou admis avec une grande probabilité que les animaux à traiter ou l'exploitation sont contaminés par un parasite sensible à la substance utilisée. On ne peut donc admettre l'utilisation qu'en thérapie ou en métaphylaxie. En font partie les traitements stratégiques menés à des dates définies, sur la base de critères définis (biologie parasitaire, données épidémiologiques, principe actif, etc.)

(TST: Targette Sélective Traitement).

Le choix d'antiparasitaire est essentiellement basé sur :

La mise en œuvre de système de la gestion des pâtures (Exp : la lutte biologique)

- Traitements stratégiques.
- Changer annuellement de classes de principes actifs.
- Spectre d'action : Vérification régulière dans le secteur des animaux de rente par un prélèvement coproscopique.
- Tolérance, la marge thérapeutique (indice de sécurité = dose max. unique tolérée divisée par la dose thérapeutique unique) (MARTIN BRUGGER, 2010)

3.1.2. Délai d'attente :

Persistence de la substance dans l'organisme animal :

Les principes actifs persistant dans l'organisme de l'animal peuvent déployer leur action durant une longue période contre les parasites ou de nouvelles infestations. Cependant, les délais d'attente doivent également être fixés de manière correspondante en fin tolérance pour l'utilisateur et l'environnement (MERK BLATTER, 2022).

3.1.3. Choix en fonction de la période :

Fin de l'hiver/ début du printemps : une vermifugation strongylicide assurera aussi la destruction des formes immatures des strongles grâce à son activité **larvicide**.

En cours de saison de pâture : on cherchera une vermifugation strongylicide essentiellement adulticide. Tous les anthelminthiques sont employables.

Fin de **l'automne**/ début de **l'hiver** : une vermifugation strongylicide à activité larvicide est nécessaire.

3.2. Les principaux principes actifs disponibles dans les cabinets vétérinaires :

3.2.1. Antiparasitaires injectables contre les endoparasites :

Les voies d'administration injectable sont utilisées pour induire potentiellement des effets internes et systémiques (TIN, 2017).

3.2.2. Ivermectines :

Propriétés

Caractérisées par une biodisponibilité insuffisante que pour exercer des effets au niveau des organes internes. Leur action se limite au tube digestif. Ceci ne signifie pas que l'absorption soit suffisamment faible pour éviter certains effets indésirables généraux et la présence de résidus. Le lecteur consultera les RCP de chaque médicament pour prendre connaissance de leur spectre exact qui dépend de la nature du principe actif, de la composition de la préparation, de la posologie, et bien entendu de l'hôte ciblé (GUS

L'ivermectine est une lactone macrocyclique appartenant à la famille des avermectines. C'est un antiparasitaire actif contre un large éventail de parasites internes et externes.

L'activité antiparasitaire est due à l'ouverture d'un canal chlore au niveau de la membrane des neurones du parasite sous l'effet d'une libération accrue de GABA, libération stimulée par l'ivermectine. L'entrée des ions chlore induit un état de repos irréversible. Ceci provoque une paralysie flasque et la mort des parasites.

Plusieurs formes galéniques de l'ivermectine existent, avec des propriétés spécifiques en ce qui concerne le mode d'administration, la posologie, et les temps D'attente (GOGNY M ET AL, 2003) (FONTAINE M ET AL, 1995).

3.2.3. Buparvaquone

La buparvaquone est une hydroxynaphtoquinone de seconde génération dérivé de la parvaquone. Elle est indiquée pour le traitement des theilérioses chez les bovins causées par différentes espèces de theiléria : T. parva, T. sergenti et T. annulata.

Elle est également préconisée dans le traitement des trypanosomiasés bovines.

Son mécanisme d'action n'est pas élucidé, mais est très spécifique. D'ailleurs son spectre contre les protozoaires est très étroit. Mais ceci explique son excellente tolérance générale (BEN YOUSSEF ET HAJJI., 2016).

3.2.4. Imidocarbe

Propriété

L'imidocarbe est doué de propriétés babésicide et anaplasmicide, il se fixe sur les récepteurs membranaires de l'érythrocyte nécessaires à l'adsorption de l'inositol (vitamine B7) métabolite indispensable à la babésie.

Ainsi, l'imidocarbe a non seulement, un effet curatif mais un effet protecteur en empêchant la pénétration du sporozoïte dans l'hématie.

L'imidocarbe est indiqué pour la prévention et le traitement des babésioses chez les canins, les équins et les bovins ainsi que des anaplasmoses chez les bovins (FAO/OMS, 1998).

Tableau 5 : Résumé sur la principale molécule disponible dans le cabinet vétérinaire.

	IVERMECTINE	IMIDOCARBE	BUPARVAQUONE
Espèces concernées	Bovins/ovins	Bovin/ovins/équins/Chien	Bovins
Utilisation ou indication	<ul style="list-style-type: none"> *Nématodes gastro-intestinaux. *Strongles pulmonaires. *Douves du foie (ivomec D). *Acarions (gale). *Poux Broyeurs. *Myiases. *Tiques. 	<ul style="list-style-type: none"> *Traitement et prévention de babésiose chez les bovins/ovins/équins/ chien. *Traitement de l'anaplasmosose chez les bovins. 	Traitement de theilériose bovine.

Voie d'administration	SC Stricte.	SC / IM.	IM (Muscle du cou).
Temps d'attente	Viandes et abats : Bovins 49j Ovins 25j Lait : 28 jours	Viande : Equins 60 j Bovins 28j Lait : 4 traites j	42j
Effet indésirable	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Réaction passagère locale. ✓ Œdème des tissus mous. ✓ Mydriase/dépression. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Douleur lors mauvaise injection. ✓ Réaction allergique. ✓ Choc. ✓ Fractionner la dose en 2 jours chez les animaux faibles. 	Tuméfaction au site d'injection.
Noms de spécialité	IVOMEC D[®].Iveen[®].VIRBAMEC[®].	CARBESIA[®].	BUTALEX[®].

4. LES ANTI-INFLAMMATOIRES :

4.1. Définition de l'inflammation :

La réaction inflammatoire est un mécanisme physiologique qui se manifeste lorsque l'organisme subit une agression chimique, toxique, microbienne, traumatique ...ect. On peut définir la réaction inflammatoire comme étant un ensemble de mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme est capable de reconnaître, détruire et éliminer toute substance étrangère. Elle est manifeste par divers symptômes témoignant de la mise en place de la défense de l'organisme : douleur, rougeur, gonflement et chaleur.

On distingue deux types de réaction inflammatoire : L'inflammation aigue qui est non spécifique est mise en place très rapidement et l'inflammation chronique lorsque n'est pas contrôlée et persiste dans la durée.

La réaction inflammatoire se manifeste en trois étapes : la phase initiation ou de la phase vasculaire, puis la phase d'amplification et en fin la phase de résolution et de préparation (santé -sur -le net)

4.2. Prescription, remise et utilisation des anti-inflammatoire stéroïdien et non stéroïdien :

Le Processus naturel de défense de l'organisme, la réaction inflammatoire doit être combattu lorsqu'elle devient excessive. Selon la gravité de la situation et les risques de rechute éventuels, le traitement fera appel à des corticoïdes ou des non-corticoïdes. Alors Les anti-inflammatoires présents sur le marché du médicament vétérinaire se scindent en deux groupes distincts : les anti-inflammatoires stéroïdiens (**AIS**) et non-stéroïdiens (**AINS**).

De nombreuses affections s'accompagnent de phénomènes inflammatoires. Le praticien doit alors choisir entre les **AIS** ou les **AINS**. Les corticoïdes ont une activité anti-inflammatoire plus puissante et plus large que les **AINS** ; cependant ils ont des effets secondaires qui peuvent être gênants, comme une action immunodépressive et une action sur L'axe hypothalamo-hypophysaire (VÉRONIQUE RYCHEMBUSCH, 2003)

4.3. Les principaux principes actifs disponibles dans le cabinet vétérinaire :

4.3.1. La dexaméthasone :

La dexaméthasone est un anti-inflammatoire stéroïdien de synthèse de la famille des corticoïdes à forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone. Il s'agit d'un corticoïde de synthèse ayant une action anti-inflammatoire et antiallergique. La dexaméthasone est souvent associée à des antibiotiques. Cette synergie permet le traitement des états inflammatoires d'origine infectieuse (VIDAL)

Tableau 6: résumé sur les principale anti-inflammatoire (AIS/AINS) disponible dans le cabinet vétérinaire

	DEXAMETHASONE(AIS)
Espèce	BV.OV.CP
Propriété	* anti-inflammatoire puissant,* antalgiques* anti-allergiques,
Indication	Traitement des états inflammatoires, allergiques ou de choc.* Traitement d'acétonémie et toxémie de gestation (stimulation rapide de lanéoglucogénèse induction de la parturition
Voie d'administration	IM. IV.SC
Effet indésirable	Provoque l'avortement dernier trimestre de gestation
Délai d'attente	Viande : 6 à 14j. , lait : 6 traites

Spécialité Disponible		DIURIZONE [®] , CORTAMETHASONE [®] , DEXACORTYL [®] .
--	--	---

5. AUTRES MEDICAMENTS :

5.1. Médicaments de la fonction de reproduction :

La maîtrise de la fonction de reproduction est devenue très importante en élevage, dans la mesure où la reproduction peut constituer un facteur limitant des performances du troupeau, en particulier chez les vaches laitières à haut potentiel génétique comme la Prim'Holstein. Ainsi, chez la vache, le développement de l'insémination artificielle a favorisé la mise au point de techniques d'induction et de synchronisation des chaleurs; chez les petits ruminants, ce sont plutôt ces techniques qui ont permis la diffusion de l'insémination artificielle (IA) (DROST M, THOMAS P, SEGUIN B, TRROEDSSON M, 2002) (FERNEY J, TAINTURIER D, DENIS B, SEEGUERS H, MALHER X, 1985)

5.2. Les principales hormones disponibles dans le cabinet vétérinaire

5.2.1. LE PROSTAGLANDINE :

La prostaglandine F₂α est notamment sécrétée dans le sang par l'endomètre en fin de cycle de gestation. Elle se trouve également dans d'autres fluides corporels comme le sperme et le corps jaune. Des composés synthétiques sont disponibles. Ces substances possèdent une activité lutéolytique et une action stimulante sur les fibres musculaires lisses, notamment myométriales. La lyse du corps jaune est la conséquence d'une vasoconstriction locale suivie d'une lyse des cellules lutéales. Le spectre d'action des prostaglandines est relativement large mais varie fortement d'une espèce à l'autre (GUSTIN, 2017).

5.2.2. L'OCYTOCINE :

L'ocytocine, hormone synthétisée par l'hypothalamus et stockée au niveau de

la neuro-hypophyse, agit sur la musculature utérine, préalablement sensibilisée par les œstrogènes, en stimulant les contractions myométriales. Un deuxième effet, non négligeable, est aussi observé sur les cellules myoépithéliales des acini mammaires en permettant l'éjection du lait sans effet propre sur sa synthèse. L'ocytocine est rapidement métabolisée dans le foie. Seul un petit pourcentage d'ocytocine non métabolisée est excrété par voie rénale. Elle est tout-à-fait contre-indiquée lors de fermeture du col (une rupture utérine pourrait s'ensuivre). Il faut éviter de répéter les injections (GUSTIN, 2017).

5.2.3. GONADOLIBERINE :

La GnRH est un décapeptide hypothalamique stimulant la libération des gonadotrophines hypophysaires. Les GnRH, synthétiques ou naturelles, sont caractérisées par une demi-vie très courte. Leur activité se manifeste rapidement. Les concentrations plasmatiques maximales de LH et de FSH sont atteintes respectivement 0,5 h et 2 h après une injection intraveineuse et intramusculaire. Les demi-vies de la FSH et de la LH sont un peu plus longues. Ces hormones sont principalement décomposées dans le foie puis éliminées par les reins (GUSTIN, 2017).

Contre-indication

Il est conseillé de ne pas administrer de GnRH chez les bovins chez lesquels le risque de contamination bactérienne de l'utérus est élevé, en particulier pendant les 14 à 18 jours suivant la mise basse. L'ovulation suivie de la formation du corps jaune et de la production de progestagènes stimule la croissance bactérienne dans l'utérus et peut induire une endométrite sévère (GUSTIN, 2017).

Recommandation	Les prostaglandines	ocytocine	Gonadolibérine
Espèce (AMM)	Vache	Vache .brebis. Jument	
Propriété	<p>*Leur action lutéolytique est utilisée dans le cas de chaleurs silencieuses.</p> <p>* induisant la lutéolyse d'un corps jaune persistant.</p> <p>*induisant la lutéolyse d'un éventuel corps jaune persistant.</p> <p>*action sur les fibres musculaires lisses.</p>	<p>* n'entrave pas la motilité physiologique des intestins.</p> <p>* provoque les contractions utérines. (endomètre)</p> <p>*éjection du lait</p>	<p>*redémarre un nouveau cycle oestral.</p> <p>*améliore la qualité des embryons lors de transfert d'embryons.</p>

<p>Indication</p>	<p>*synchronisation des chaleurs chez la vache cyclée</p> <p>*l'induction de la parturition</p> <p>*le traitement des métrites et endométrites.</p> <p>* 'expulsion de fœtus momifiés.</p> <p>* traitement des retards d'involution utérine dans le cadre d'une utilisation entre 25 et 45 jours post-partum.</p>	<p>* Atonie utérine.</p> <p>* Part languissant.</p> <p>* rétention lactée.</p> <p>* rétention placentaire.</p> <p>* mammite.</p> <p>* métrite.</p>	<p>*le traitement des follicules kystiques.</p> <p>*Traitement de l'ancœstrus</p>
<p>Voie d'administration</p>	<p>IV.IM.S.C</p>	<p>IM ,IV,SC</p>	<p>IM</p>
<p>Effet indésirable</p>	<p>Aucun</p>	<p>aucun</p>	<p>aucun</p>
<p>Délai d'attente</p>	<p>Nul</p>	<p>nul</p>	<p>nul</p>

Tableau 7: résumé sur les principales hormones disponibles dans le cabinet

Conclusion :

En conclusion, les médicaments vétérinaires par leur composition et leur mode d'action sont des ensembles complexes qui possèdent des bénéfices mais aussi des contraintes.

L'efficacité des médicaments vétérinaire, malgré qu'elle soit en partie remise en question en ce moment, est démontrée depuis longtemps et des tests cliniques sont effectués régulièrement pour mesurer l'efficacité de celui-ci.

Cependant les médicaments vétérinaires peuvent également avoir des effets néfastes pour l'organisme, il est donc nécessaire de suivre l'évolution d'un médicament dans son utilisation et ses effets, c'est la pharmacovigilance.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. AURELIE K, 2005. Particularités du médicament vétérinaire. Sciences pharmaceutiques. HAL Id: hal-01732217
<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732217>(consulté le 11-05-2022)
2. BAGGOT JD.,2001. physiologie basis of veterinaryclinicalpharmacology. philadelphia :saunders.
3. BIDON S.,1998, Les produits laitiers: risques bactériologiques pour l'homme. -84p.
4. CHARDON- HUBERT BRUGER ., 2014. centre d'information des viandes publication. .Usage des antibiotique en élevage et filières viandes Hélène .page 9
5. COHEN Y .JACQUOT C .,2008. Abrèges pharmacologie 6^e édition MASSON. page 346.
6. D'ALTEROCH.F., 2003. Définition et devenir du médicament dans l'organisme. Réussir Lait Elevage,165, dossier spécial médicaments vétérinaires, p 9-10.
7. DICTIONNAIRE MEDICALE., 2015.définition de la posologie.<https://www.dictionnaire-medicale.fr/définition/606-posologie/>(consulté le 01-06-2022).
8. DIOP P ,2010. Guide national de pharmacovigilance .page 04
9. DOCTISSIMO.fr.19/11/2018.
<http://www.doctissimo.fr/sante/dictionnaire-medicale/posologie>(consulté le 01-06-2022).
10. DOCTISSIMO., 2018 .guide des médicaments.<https://www.doctissimo.fr/principe-actif-5084-amoxicilline.htm> (consulté le 21-06-2022)
11. DOCTISSIMO,2018.<http://www.doctissimo.fr/sante/dictionnaire-medicale/antiparasitaire> (consulté le 10-06-2022.)

12. DROST M, THOMAS P, SEGUIN B, TROEDSSON M, 2002. female reproductrivedisorders ;infertilitycaused by abnormalities of the oestus cycles .in :SMITH BP,editor.large animale internal medicine.3rd ed.st louis : Mosby,Inc.p1292-1299
13. FAJT VR, APLEY MD ,2001.antimicrobial issues in bovine lameness.vet.clin.North Am.(FOOD ANIM.pract),17(1),159-171.
14. FERNEY J, TAINTURIER D, DENIS B, SEEGUERS H, MALHER X, 19850.prostaglandines et gestion de la reproduction chez la vache .laboratoire vétérinaire coopers, p41
15. FONTAINE,CADOR J.L,1995.médicaments et médication.in :vade-mecum du vétérinaire ,formulaire vétérinaire de pharmacologie ,de thérapeutique et d'hygiène.6éme édition. Paris :Editions vigot.p83.580p.
16. GROSJEAN.P.,1985, Les antibiotiques utilisés dans le traitement des mammites., Th : Pharm : Nancy:105p ; 99.
17. GUINARD, d'après RUCKEBUSCH Y., TOUTAIN P.L.,1985, Etude expérimentale de pharmacodynamie comparée sur la morphine et l'apomorphine. Th: Méd: Lyon
18. GUSTIN P., (15mars2017).répertoire commente des médicaments à usage vétérinaire, centre belge d'information pharmaco-thérapeutique, faculté de médecine vétérinaire secteur de pharmacologie-toxicologie boulevard de colonsterB41 4000 liège
19. HALALI.,2019. pharmacologie fondamentale et clinique à l'usage des étudiants en médecine. 2éme édition.
20. HUBER, W.G., 1986. Allergenicity of antibacterialdrugresidues In drugresidues in animals/ed.parRICOR.Orlando: Haucourt BraceJonavichPublishers : 33-51
21. introduction générale.p0472009
22. JAEG J.P ., (12 février 2005) . Cours de pharmacie galénique vétérinaire, destiné aux étudiants de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. Avec l'aimable autorisation de l'auteur, Accès internet : [URL:http://pharmtox.free.fr](http://pharmtox.free.fr) (consulté le 01-06-2022)

23. L'inflammation : définition et symptômes-sur le net, l'information médicale au cœur de votre santé. <http://www.santé-sur-le-net.com/maladies/maladiesauto-immunes/inflammation/?amp>(consulté le 01-06-2022).
24. LOHUIS JACM ,1991.use of inflammatorydrugs in mastitistherapy.congrès de la société française de buiatrie,de la SNGTV,de L'INRA et du nouvel institut de l'élevage.134-152
25. MAILLARD R ,REMY D,DOUART A, MILLEMANN Y. Antibiothérapie chez les bovins .dépêche vet,80(suppl)
26. MARTIN BRUGGER., (septembre 2010). mandataire de la SVS « médicaments vétérinaires. directives concernant l'emploi judicieux des médicaments. société des vétérinaires suisses.
27. MERK BLATTER, (février 2022).information concernant l'application de l'ordonnance sur les médicaments vét, OMédv, RS812.2212.27
28. MICHEL B, PASCALE J., 1999. pharmacologie générale et pratique . ellipses.3éme édition entièrement renfondue et mise à jour .
29. Corinne Danan (Afssa – DERNS) Janvier 2006. Publication Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine agence française de sécurité sanitaire des aliments Coordination.
30. NAVETAT H,CONCORDET D,LOCKWOOD P,MADELEN A, ESPINASSE J., 1995, efficacité du florfénicol dans le traitement des BPIE des broutards .revue méd.vét.,146(8-9),567-574.
31. PUYT I-D.,2003, Dans notre alimentation, des résidus de médicaments très surveillés. Réussir Lait Elevage, 165, dossier spécial médicaments vétérinaires, 13 -14.
32. PUYT JD, édition 2001-2002.médicaments anti-infectieux en médecine vétérinaire .bases de l'antibiothérapie .école nationale vétérinaire de nantes ,unité de pharmacologie-toxicologie
33. .RIVAT C .,1997, efficacité comparée du florfénicol et du ceftiofur dans le traitement des BPIE sur des jeunes bovin .théseméd.vét.lyon ,N110.

34. ROGER T., (13 août 2005) ,La région abdominale: appareils digestif; appareil rénal et génital , Accès internet :<URL : http://www.vet-lyon.fr/ens/expa/cours/anatcomparee/anatcomp_abdomenl.htm> (consulté le 01-06-2022)
35. RUCKEBUSCH Y, TOUTAIN P.L.,1982, Le médicament vétérinaire. Paris: Masson, 203 p.
36. SAMIR BEN YOUSSEF ET MARIEM HAJJI., 2006.codex des médicaments vétérinaires de Tunisie.
37. SHALINI S.LYNCH, pharma D ..efficacité et sécurité d'un médicament. university of california san franciscoschool of pharmacy<https://www.msmanuals.com/> (consulté le 1-06-2022) .
38. TANCRAEDE C., 1983, Antibiothérapie en médecine vétérinaire et risques pour la santé humaine. Rec. Méd. Vét.,159,591-594.
39. UMC/OMS. ,2000.surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments :guide pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance.
40. V ERONIQUE RYCHEMBUSCH , décembre 2003.dossier spécial médicament vétérinaire.réussir lait élevage/réussir bovins viande.p42-43
41. VIDAL-streptomycine :substance active à effet thérapeutique. <http://www.vidal.fr/medicament/substances/streptomycine-6877.html> (consulté le 21-06-2022)
42. VIDAL-oxytétracycline :substance active à effet thérapeutique . <http://www.vidal.fr/médicaments/substance/oxytétracycline-2617.htm>(consulté le 11-06-2022)
43. VIDAL-triméthoprimine :substance active à effet thérapeutique. <http://www.vidal.fr/médicaments/substances/triméthoprimine-3582.html> (consulté le 11-06-2022)
44. VIDAL-albendazole : substance active à effet thérapeutique. <http://www.vidal.fr/médicament/substances/albendazole-3934.html>(consulté le 13-06-2022.)
45. <http://www.fao.org/3/x7102f/x7102f.pdf>(consulté le 11-06-2022.)

46. <http://ww.vidal.fr/médicament/substances/déxaméthazone-1201.html>
(consulté le 11-06-2022).