



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

Vade-Mecum des Antibiotiques

Présenté par
HENNI ADDA Kenza

Soutenu le 28 Juin 2016

Devant le jury :

Président(e) :	BESBACI.M	M.A.A	ISV BLIDA
Examineur :	RAZALI.K	M.A.B	ISV BLIDA
Promoteur :	GHALLAL.M	M.A.B	ISV BLIDA

Année : 2015/2016



Remerciements

Je tiens à remercier les commanditaires de ce travail

Un remerciement spécial aux membres de jury :

-Mr. BESBACI MOHAMED

-Mme. RAZALI KAHINA

Pour le temps et la patience qu'ils ont consacrés à examiner mon document ainsi que
Pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de faire partie de ce jury

Je dois un grand remerciement a mon encadreur Mr GHALLAL MOSTEFA

pour son aide et sa précieuse attention

Notre remerciement s'adresse également à tous les enseignants pour leurs generosites ,qualités
scientifique et pédagogiques

Evidemment je ne pourrais remercier tout le monde, alors un remerciement spécial a tout ceux
que jais connus et je connais. Merci pour toute votre aide



Dédicace

Avant tout,nous remercions en premier lieu allah le tout puissant de nous avoir illuminé et ouvert les voies du s'avoir

Je dédice ce modeste travail à toute la famille bouabdallah et henni adda

A Mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, a mon père celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir.que dieu leur procure bonne santé et

langue vie

A Ma vie et mon bonheur,maman que j'adore

Je remercie chaleureusement ma grande mère ,mes sœurs et frères,mes nieces et neveux

Mes tantes,oncles ,cousins et cousines

Mes amis et amies et tout ceux qui de près ou de loin ,mon apporté leurs sollicitudes pour accomplir ce travail

Résumé

Les antibiotiques ont une place importante dans l'élevage moderne d'aujourd'hui. Leur nécessité dans l'arsenal thérapeutique et leur utilité économique est cependant indéniable.

Leur utilisation suscite toujours de nombreuses interrogations bien que des décisions aient conduit à la réduction de leur utilisation. Il convient de s'interroger sur les risques qu'encourent les animaux traités par les antibiotiques et les consommateurs des denrées alimentaires issues de ceux-ci, et sur les répercussions sur l'industrie agro-alimentaire ; c'est-à-dire sur les risques liés à la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale et l'émergence de l'antibiorésistance bactérienne.

L'utilisation rationnelle des antibiotiques et la réduction de leur consommation est donc un objectif réalisable.

Elle nécessite la révision des pratiques thérapeutiques, la mise en place de nouvelles conduites d'élevage et l'utilisation des alternatives à l'antibiothérapie.

Sur la lumière de cette problématique, notre ouvrage vise à maîtriser l'usage courant des antibiotiques et éviter leur utilisation abusive, et à en remédier par le recours aux traitements alternatifs.

Mots clés : antibiotique, antibiorésistance, bactérie, antibiothérapie, animal.

ملخص

إن المضادات الحيوية لها مكانة هامة في الزراعة الحديثة، لا يمكن الاستغناء عنها في الترسانة العلاجية والاقتصاد الحديث .

ولكن استخدامها لا يزال يثير الكثير من الجدل على الرغم من القرارات التي أدت إلى الحد من استخدامها.

لذا ينبغي علينا أن نتساءل عن خطر معالجة الحيوانات بالمضادات الحيوية، وتأثير ذلك على صناعة الأغذية وما تلحقه من ضرر بالمستهلكين، بسبب وجود بقايا المضادات الحيوية في الأغذية ذات الأصل الحيواني وظهور مقاومة للمضادات الحيوية البكتيرية.

إن الاستخدام الرشيد للمضادات الحيوية والحد من استهلاكها هو هدف يمكن تحقيقه، ويتطلب ذلك إعادة النظر في الممارسات العلاجية، وإنشاء خطوط تربية جديدة واستخدام بدائل للمضادات الحيوية.

وعلى ضوء هذه الإشكالية، تم انجاز هذا العمل وذلك بهدف الحد من الاستخدام المفرط للمضادات الحيوية ومنع سوء استعمالها ، والتغلب عليه من خلال استخدام العلاجات البديلة

Abstract

Antibiotics have an important place in modern farming today. Their need in the therapeutic arsenal and their economic usefulness is undeniable, however.

Their use still raises many questions although decisions have led to the reduction of their use. It should wonder about the danger for animals treated with antibiotics and consumers of food derived from them, and the impact on the food industry; that is to say on the risks associated with the presence of antibiotic residues in food of animal origin and the emergence of bacterial antibiotic resistance.

The rational use of antibiotics and reducing their consumption is an achievable goal.

It requires revision of therapeutic practices, the establishment of new breeding lines and the use of alternatives to antibiotics.

In the light of this problematic, our work aims to control the current use of antibiotics and prevent their misuse, and to overcome through the use of alternative treatments.

sommaire

introduction	01
<i>partie bibliographique</i>	
<i>chapitre I :Généralités sur les antibiotiques</i>	
1.1. définition	03
2.1. historique	04
3.1.voies d'administration	06
<i>chapitre II : pharmacocinétique</i>	
2.1.Absorption	07
2.2. Biodiffusion ou diffusion	07
2.3. Transformation	08
2.4. Elimination	08
2.5. Facteurs de variation des paramètres pharmacocinétiques	09
2.5.1. Facteurs liés au médicament	09
2.5.2. Facteurs liés au mode et à la voie d'administration	10
2.5.2.1. Administration intraveineuse	10
2.5.2.2. Administration intramusculaire et sous-cutanée	10
2.5.2.3. Administration orale	10
2.5.2.4. Administration intramammaire	10
2.5.3. Facteurs liés à l'animal	10
2.5.3.1. Facteur lié à l'espèce de l'animal	11
2.5.3.2. Facteur lié à l'âge de l'animal	11
2.5.3.3. Facteur lié à l'état pathologique de l'animal	11
<i>Chapitre III :Classification des antibiotiques</i>	
3.1. Classification des antibiotiques selon leur origine	13
3.1.1. Fermentation ou extraction	13
3.1.2. Semi-synthèse	15

3.1.3. Synthèse chimique totale	15
3.2. Classification des antibiotiques selon la structure chimique	16
3.3. Classification des antibiotiques selon la cible bactérienne	16
3.3.1. Antibiotiques agissant au niveau de la paroi bactérienne	16
3.3.2. Antibiotiques agissant au niveau de la membrane cellulaire cytoplasmique	17
Bactérienne	
3.3.3. Antibiotiques agissant au niveau des ribosomes	18
3.3.4. Antibiotiques agissant au niveau de la biosynthèse d'acides nucléiques	18
3.3.5. Antibiotiques agissant par d'autres mécanismes	18
3.4. Classification des antibiotiques selon le spectre d'activité	18
3.5. Classification des antibiotiques par famille	19
3.5.1. Bêta-lactamines	19
3.5.1.1. Pénicillines	19
3.5.1.2. Céphalosporines	20
3.5.1.3. Acide clavulanique	21
3.5.2. Aminosides (Aminocyclitols)	21
3.5.3. Tétracyclines	21
3.5.4. Phénicolés	21
3.5.5. Macrolides et apparentés	22
5.1. Macrolides	22
5.2. Apparentés aux Macrolides	22
3.5.6. Antibiotiques polypeptidiques	22
3.5.6.1. Polymyxines	22
3.5.6.2. Antibiotiques polypeptidiques non tensio-actifs	22
3.5.7. Sulfonamides	23
3.5.7.1. Sulfonamides d'action générale	23
3.5.7.2. Sulfonamides d'action digestive	23
3.5.8. Diaminopyrimidines	23
3.5.9. Quinolones	23
3.5.10. Nitrofuranes	24
3.5.11. Hydroxyquinoléines	24
3.5.12. Polyéthers ionophores (exclusivement additifs)	25

3.5.13. Quinoxaline N-dioxydes	25
3.5.14. Antibiotiques divers	25

Chapitre IV : Antibiothérapie

4.1. Utilisation des antibiotiques en tant que médicaments vétérinaires	26
4.1.1. Antibiothérapie curative	26
4.1.2. Antibiothérapie préventive	27
4.2. Utilisation des antibiotiques en tant qu'additifs dans l'alimentation animale	28
4.3. Critères de choix d'un antibiotique	29

Chapitre V :antibiorésistance et résidus

5.1 .Antibiorésistance	
5.1.1. Définition de l'antibiorésistance (résistance bactérienne)	30
5.1.2. Méthode de mesure de la résistance bactérienne	31
5.1.3. Modes d'émergence de la résistance bactérienne	33
5.1.3.1. Résistance naturelle	33
5.1.3.2. Résistance acquise	33
5.1.4. Mécanismes de la résistance bactérienne	34
5.1.5.Voies de transmission et évolution de la résistance bactérienne	36
5.1.5.1La transmission verticale	36
5.1.5.2.La transmission horizontale	37
5.1.5.3L'évolution des résistances	39
5.1.5.4Les voies de transmission Animal-Homme	41
5.1.6.Comment expliquer l'émergence et la diffusion des résistances bactériennes ?	45
5.1.7.Lien entre exposition aux antibiotiques et antibiorésistance	46
5.1.8.Durées et posologie de traitement, efficacité clinique et prévention des résistances	48
5.1.9.Relation entre résidus d'antibiotiques et résistances bactériennes aux antibiotiques	49
5 .2.Les résidus :	51
5.2.1. Définition de « résidus »	51
5.2.2 .Nature et propriétés des résidus	51

5.2.2.1. Les résidus extractibles	52
5.2.2.2. Les résidus non-extractibles	52
5.2.3. Propriétés des résidus	52
5.2.3.1. Notion de biodisponibilité et de biodisponibilité de relais	52
5.2.3.2. Notion de toxicodisponibilité	53
5.2.4. Devenir des résidus chez l'homme	53
5.2.4.1. Phénomène de dilution	53
5.2.4.2. Phénomène d'absorption	54
5.2.4.3. Phénomène de fixation	54
5.2.5. Délai d'attente	54
5.2.5.1. Définition	54
5.2.5.2. Expressions du temps d'attente	55
5.2.5.3. Fixation du temps d'attente	55
5.2.5.4. Modalités de détermination du temps d'attente (TA)	56
5.2.5.4.1. Méthode classique	56
5.2.5.4.2. Nouvelle méthode proposée	56
5.2.6. Limite maximale des résidus	57
5.2.6.1. Définitions	57
5.2.6.2. Fixation de la LMR	57
5.2.7. Lien entre temps d'attente et LMR	58
5.2.8. Risques présentés par les résidus	59
5.2.8.1. Risques pour la santé publique	59
5.2.8.1.1. Toxicité directe	59
5.2.8.1.2. Risques allergiques liés à la présence de résidus :	60
5.2.8.1.2.1. Les différents mécanismes immunologiques responsables des réactions d'hypersensibilité	60
5.2.8.1.2.2. Antibiotiques responsables d'allergies à la dose thérapeutique	61
5.2.8.1.2.3. Rôle des résidus d'antibiotiques dans des accidents allergiques liés à l'alimentation	62
5.2.8.1.2.3.1. Responsabilité des résidus d'antibiotiques	62
5.2.8.1.2.3.2. Risques cancérogènes liés à la présence de résidus	62
5.2.8.1.2.3.3. Risques liés à la modification de la flore digestive par les	63

résidus d'antibiotiques	
5.2.8.1.2.3.3.1. La flore intestinale : effet de barrière et résistance à la colonisation	63
5.2.8.1.2.3.3.2. Risque microbiologiques pour le consommateur	65
5.2.8.1.2.3.3.2.1. Développement d'une pathologie gastro-intestinale	65
5.2.8.1.2.3.3.2.2. Déséquilibre ou modification de la flore digestive augmentant le risque d'infection associée	66
5.2.8.1.2.3.3.2.3. Apparition de souches résistantes aux antibiotiques	66
5.2.8.1.2.3.3.2.4. Modification de l'équilibre de la flore digestive	66
5.2.9. Autres dangers : conséquences pour la fabrication de produits fermentés	67
5.2.10. Risques pour l'environnement	68

Chapitre IV : médecine alternative

6.1. Phyto-aromathérapie	70
6.2. Homéopathie	71
6.3. Phagothérapie	72
CONCLUSION	73
Références bibliographiques	74

Liste des tableaux

	Titre du tableau	Page
Tableau 1	Structure générale de quelques familles d'antibiotiques	16
Tableau2	Classification de GellrtCoombs des réactions immuno - allergiques Demohy et al	61

Liste des figures

	Titre des figures	page
Figure 1	Les mécanismes d'acquisition de la résistance bactérienne	34
Figure2	Les trois voies de transmission des résistances bactériennes	38
Figure3	Les flux de transmission des résistances bactériennes	44
Figure4	Résistance d'Escherichia coli selon l'exposition	45
Figure5	Impact de l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et animale sur le développement des résistances aux antibiotiques	49

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AGP : Antibiotique Growth Promotors

ARF : Antibiotique Régulateurs De Flore

ARN : Acide Rébonucléique

BLSE: Bêta -Lactamases à Spectre Etendue

CEE: communauté économique européenne

CMB: Concentration Minimale Bactéricide

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CPM : Concentration Prévenant les Mutants

CSP: Comité De La Santé Public

Cvmp : committee for veterinary medicinal products

DJA: Dose Journalière Admissible

DSE: Dose Sans Effet

EF-G: Elongation Facteur G

FDA: Food And Drug Administration

FSM : Fenêtre De Sélection De Mutants

LMR: Limité Maximale De Résidus

PCR: Polymérase Chain Réaction

SARM: Staphylococcus Aures Résistant à La Méricilline

TA: Temps d'Attente

TIAC: Toxi Infection Alimentaire Collectives

Vich : Veterinary International Cooperation on Harmonisation (ou : International Cooperation on Harmonisation of technical requirements for registration of Veterinary medicinal products)

Introduction

La pratique de l'exercice de la médecine vétérinaire nécessite la prescription et l'utilisation de nombreux produits dont les médicaments antibactériens représentent une large part .

Les antibiotiques sont la seconde classe de médicaments utilisés en médecine vétérinaire, ils représentent environ 20 % du volume des produits pharmaceutiques utilisés (Toutain, 2007).

L'avènement des antibiotiques a constitué un formidable progrès thérapeutique, leur utilisation a permis de réduire considérablement la mortalité liée aux infections bactériennes souvent voire toujours fatales comme la tuberculose et les méningites bactériennes (Lode, 2010).

L'usage des antibiotiques, comme tout médicament vétérinaire, a pour objectif de maintenir les animaux en bonne santé et de contribuer à leur bien-être. Ces médicaments sont des outils indispensables dans les élevages à production intense, car ils permettent de contrôler le niveau sanitaire et d'assurer indirectement la qualité de la productivité (Dehaumont et Moulin, 2005 ; Chaslus-Dancla, 2003).

Cependant, les antibiotiques ont également d'énormes inconvénients.

Les antibiotiques sont parfois responsables de réactions allergiques importantes et leur utilisation inadéquate et irrationnelle peut entraîner des effets secondaires (nausées, vomissements, ...) et perturber le fonctionnement habituel de l'organisme. La survenue de ces effets oblige parfois à interrompre le traitement et à changer l'antibiotique (Lode, 2010).

L'utilisation qui n'est pas conduite de manière raisonnable peut être une source de nombreux risques pour la santé publique.

Mais le problème mondial des antibiotiques est l'apparition de l'antibiorésistance. Dès les années 1980, on a montré que ces antibiotiques pouvaient affecter les

consommateurs en favorisant l'apparition des souches de bactéries antibiorésistantes. Les animaux de ferme peuvent également devenir des réservoirs de bactéries antibiorésistantes (Chaslus-Dancla, 2003).

Sur la lumière de cette problématique, on a réalisé ce modeste travail qui comporte une synthèse bibliographique, dans laquelle sont abordés des généralités sur les antibiotiques, leurs pharmacocinétiques, leur classification, leurs utilisations thérapeutiques, le problème de résidus et d'antibiotiques et les remèdes éventuels.

Le but de notre travail est d'aboutir à éviter la mise en œuvre abusive et irrationnelle des antibiotiques et d'entamer les possibilités d'en remédier par des traitements alternatifs naturels, contribuant ainsi à limiter les conséquences qui en découlent à savoir l'émergence des souches bactériennes antibiorésistantes.

Partie Bibliographique

1.1. Définitions :

La définition des antibiotiques a connu une évolution dans le temps ainsi :

-WAKSMAN (1943) a défini les antibiotiques comme « toutes substances chimiques produites par les micro-organismes capables d'inhiber le développement et détruire les bactéries et d'autres micro-organismes » (Bergogne-Bérézin et Dallamonica, 1999 ; Milhaud *et al.*, 1982).

-TURPIN et VELU ont, quant à eux, défini les antibiotiques comme « tout composant chimique élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimiothérapeutique 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 et de certains êtres pluricellulaires (Milhaud *et al.*, 1982).

-les antibiotiques se définissent actuellement comme des molécules antibactériennes synthétiques ou naturelles (d'origine biologique) capables d'inhiber la croissance des bactéries ou les détruire (Helali, 1999). Ils ont une toxicité sélective : ils sont toxiques pour les bactéries mais pas pour l'organisme (Merad et Merad, 2001).

D'après Yala, les antibiotiques peuvent être aussi définis par leur :

-activité antibactérienne (spectre d'activité),

-toxicité sélective (mode d'action),

-bonne absorption et diffusion dans l'organisme (pharmacocinétique) (Yala, 2001).

Les sources principales des antibiotiques sont les champignons, mais aussi les bactéries. Il existe également des antibiotiques entièrement synthétiques (Guilemot *et al.*, 2006 ; Anonyme, B, 2002 ; Merad et Merad, 2001 ; Yala *et al.*, 2001). La Pénicilline, par exemple, est produite par un champignon *Penicillium notatum*, alors que la Chloramphénicol est un antibiotique de synthèse chimique (Yala, 2001).

1.2. Historique :

Bien que l'on attribue officiellement la découverte des antibiotiques à l'écossais SIR ALEXANDER FLEMING, il ne fut pourtant pas le premier à étudier les effets de certaines moisissures et les phénomènes de compétition chez les micro-organismes.

Ainsi, dès 1877, PASTEUR et DE JOUBERT constatent que l'injection de bactéries du charbon (*Bacillus anthracis*) chez les animaux empêche le développement de maladies bactériennes.

C'est également à la fin de XXe siècle que les antibiotiques ont transformé la médecine : leur histoire révèle la profonde transformation de la médecine, de ses traitements et de ses méthodes (Gaudillère, 2002).

L'histoire de la découverte du premier antibiotique court de 1928, date à laquelle ALEXANDER FLEMING repère l'action antibactérienne du champignon *Penicillium*, à sa production industrielle qui débute pendant la Seconde Guerre Mondiale. Il faut en effet une quinzaine d'année pour que le champignon devienne, aux yeux des microbiologistes et des pharmaciens, un médicament. Ce sont d'abord les propriétés antiseptiques du champignon, sans grands résultats, qui sont utilisées par FLEMING, dans un contexte où on privilégie la recherche des vaccins. A la fin des années 1930s, alors que de nouveaux antibactériens ont été mis en évidence, germe l'idée de l'utilisation de ceux-ci pour le traitement interne des infections. Avec le soutien de la fondation Rockefeller, les premiers essais conduits à Oxford par ERNST CHAIN et HOWARD FLOREY mettent en évidence que l'antibiotique, qui n'est pas nocif, peut soigner des infections à streptocoques ou à staphylocoques. La production reste encore insuffisante pour mener des essais à plus vaste échelle ; pour cela, il faudrait en venir à une production industrielle. Or, les laboratoires britanniques refusent de tenter l'industrialisation de l'antibiotique, peu convaincus de la valeur thérapeutique ou commerciale du produit (Milhaud *et al.*, 1982).

La fabrication industrielle de la Pénicilline fut réalisée grâce au soutien financier de l'armée américaine, qui encourage les laboratoires pharmaceutiques à développer la production. Se met en place alors un cartel de firmes, qui bénéficient des résultats de la recherche publique. Dès 1944, des milliards d'unités de Pénicilline synthétisées dans les usines sont mises à disposition des médecins militaires (Gaudillère, 2004).

A la fin de l'année 1944, un nouvel antibiotique au pouvoir bactéricide plus étendu que la Pénicilline, la Streptomycine, commence à être connu. Cette nouvelle découverte prend place dans un programme de recherche systématique des propriétés bactéricides des champignons ; la souche de ce champignon avait été isolée au terme de recherches orientées vers le traitement du bacille de la tuberculose. Le brevet pour la Streptomycine et son procédé de fabrication est déposé en février 1945, quelques mois avant que le prix Nobel de médecine ne soit accordé à FLEMING, CHAIN et FLOREY. A cette date, la tuberculose constitue une maladie grave, contagieuse, qui affecte particulièrement les familles les plus pauvres. Quasiment incurable, elle a conduit à des formes de prise en charge par l'isolement (Sanatorium) : elle représente pour beaucoup le problème majeur de la santé publique de la première moitié du XXe siècle. Le succès de la Streptomycine s'explique par la transformation profonde des méthodes d'évaluation des médicaments : en Grande-Bretagne, médecins et statisticiens mettent en place la première étude randomisée du nouveau médicament. Lorsque sont publiés les résultats de l'étude en 1948, les médecins sont convaincus de l'intérêt des antibiotiques et de la valeur des nouvelles méthodes d'évaluation de l'efficacité (Gaudillère, 2004).

L'ère des antibiotiques a culminé dans les années 1960. L'essentiel de l'arsenal de souches antibiotiques contemporaines ont été isolées avant 1965, et les nouvelles découvertes se tarissent au début des années 1970 (Gaudillère, 2002). En effet, au cours des années 1970, l'interrogation se porte sur les formes de « résistances » bactériennes et marque le début de la « fin de l'ère des antibiotiques » (Gaudillère, 2002). La question des « résistances » occupe alors une place croissante. Celle-ci est mise en évidence très tôt : dès 1942, un article relate des formes de streptocoques insensibles à l'antibiotique. A la fin de la décennie, la rapidité avec laquelle les résistances multiples apparaissent devient un sujet de préoccupation médicale. Les études interprètent ce phénomène de résistance, soit comme un phénomène de sélection naturelle, soit comme un phénomène génétique, selon lequel la résistance s'expliquerait par le transfert de gènes entre bactéries. Le « paradoxe » des antibiotiques devient ainsi un sujet de recherche majeur au cours des années 1970s, ainsi qu'une question politique. En effet, les usages des antibiotiques se sont multipliés, en particulier dans l'élevage, et se sont banalisés : à la fin des années 1960s, 80 % de la consommation animale correspond à des additifs alimentaires. Microbiologistes et médecins

s'élèvent alors contre le danger qu'il a à saturer les élevages et l'environnement avec des antibiotiques : en 1970, le Royaume-Uni, et en 1974, la Communauté Européenne interdisent l'utilisation des mêmes antibiotiques pour la consommation humaine et animale (Gaudillière, 2004).

Selon GAUDILLIERE, l'ère des antibiotiques est également celle où la recherche biomédicale a pris une importance croissante dans la quête de la santé. De ce contexte et de la victoire sur les infections bactériennes est née l'idée selon laquelle la mobilisation des savants permettrait à court terme, de trouver une solution technique à la plupart des grands fléaux. Cette culture de la chimiothérapie triomphante (...) appartient à l'univers matériel et mental des Trente Glorieuses. Aujourd'hui, les campagnes de santé publique entendent en réduire fortement la consommation (Gaudillière, 2004).

1.3. Voies d'administration :

Comme tout autre agent thérapeutique, les antibiotiques peuvent être administrés par : voie intraveineuse (IV) ; voie intramusculaire (IM) ; voie orale (per os) ; voie intrarachidienne (IR) ; voie sous-cutanée et autres (Helali, 1994).

Les voies d'administration d'un antibiotique sont conditionnées par plusieurs facteurs : la présentation disponible de l'antibiotique (forme orale, injectable, ...) ; l'urgence thérapeutique (voie IV, voie IM) ; la nature de site infectieux ; l'état du réseau veineux du patient ; la possibilité d'administration orale et les thérapeutiques associées (anticoagulant et voie IM) (Mouton *et al.*, 2000).

Il ne suffit pas de préconiser l'antibiotique auquel la bactérie est sensible pour garantir la guérison. Il faut s'efforcer d'adapter le traitement, non seulement au profil de sensibilité du germe incriminé et à la sévérité de l'infection, mais aussi, à la nature du foyer infectieux et aux capacités de biotransformation et d'excrétion de l'organisme infecté (Duval et Soussy, 1980).

2.1. Absorption :

Dans l'organisme, l'antibiotique est absorbé pour atteindre le milieu sanguin. La voie d'administration préférentielle est celle qui aboutit à une absorption optimale (Duval et Soussy, 1980).

L'absorption correspond à la phase de dissolution du médicament et à l'apparition du ou des principes actifs dans le sang. Puis le principe actif est transporté dans le sang par la circulation sanguine et diffuse dans les organes et les tissus : c'est la phase de distribution. En règle générale, on observe deux fractions du principe actif dans le sang, une fraction libre et une fraction liée aux protéines plasmatiques. La fraction qui diffuse dans les organes et les tissus correspond à la fraction libre et on observe alors une fixation tissulaire. Les principes actifs dont la fixation tissulaire est la plus importante laisseront en général le plus de résidus (Jaussaud, 2002).

2.2. Biodiffusion ou diffusion :

À partir du sang, l'antibiotique passe dans les compartiments interstitiels et cellulaires. La diffusion dans le compartiment interstitiel se fait rapidement à cause de la grande perméabilité de la membrane capillaire. Par contre, la pénétration à l'intérieur de la cellule est un phénomène beaucoup plus lent, fortement influencé par la liposolubilité, le degré d'ionisation et l'affinité de l'antibiotique pour les composants intracellulaires.

Ces facteurs permettent de distinguer les antibiotiques à bonne diffusion tissulaire (Macrolides et Fluoroquinolones) de ceux à diffusion moyenne (Pénicillines et Céphalosporines) ou faible (Aminosides et Polymyxines) (Duval et Soussy, 1980).

2.3. Transformation :

Au sein des tissus, ont lieu des biotransformations ou des réactions métaboliques qui sont un ensemble de réactions chimiques, en général catalysées par des enzymes, ayant pour effet de modifier la structure des principes actifs. On observe par exemple des oxydations, des hydroxylations, des réductions ou des hydrolyses (Jausaud, 2002).

Les antibiotiques peuvent être ou non transformés dans l'organisme. Certains antibiotiques ne sont pas modifiés dans l'organisme, ils sont éliminés inchangés, sous forme active, par exemple certaines Céphalosporines (Céfaloridine, ...), Aminosides, Tétracyclines, Polymexines, ... etc. D'autres, au contraire, subissent des transformations qui peuvent aboutir à leur inactivation totale ou partielle (dérivés antibactériens nuls ou inférieurs) (Duval et Soussy, 1980).

2.4. Elimination :

L'élimination est la dernière phase du devenir du médicament. Elle s'effectue par différentes voies :

- par voie rénale, dans l'urine, exemple : Pénicillines, Céphalosporines, Aminosides, Chloramphénicol en grande partie inactivé ;
- par voie biliaire, dans les matières fécales, exemple : Ampicilline, dérivés et analogues, Rifamycines, Macrolides ;
- par élimination lactée, dans le lait ;
- par élimination dans les œufs.

Là où les voies d'élimination d'un principe actif antibiotique dépendent de ses caractéristiques pharmacocinétiques (Jausaud, 2002).

-il peut exister également des excrétions par la salive, les larmes, ...exemple : Macrolides (Duval et Soussy, 1980).

2.5. Facteurs de variation des paramètres pharmacocinétiques :

Il existe trois principaux types de facteurs pouvant modifier les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament antibiotique (Fiscus-Mougel, 1993) :

2.5.1. Facteurs liés au médicament :

La forme galénique du médicament joue un rôle capital dans l'absorption et la distribution du principe actif dans l'organisme.

La forme chimique exacte du composé intervient dans son absorption et sa distribution :

-les sels les plus couramment utilisés sont plus hydrosolubles que les composés parentaux dont ils dérivent.

-la mise en suspension huileuse ralentit l'absorption : la Pénicilline sodique ou potassique mise en suspension huileuse présente une résorption prolongée à partir du site d'injection intramusculaire pendant environ 18 heures. Sous forme de Pénicilline Procaïne, la même Pénicilline en suspension huileuse présente une résorption prolongée sur 24 heures au minimum (Enriquez et Boulouis, 1990).

-les esters sont en général lipophiles. C'est le cas par exemple des esters de Macrolides (triacétyl d'Oléandomycine).

La forme physique et les excipients jouent un rôle dans la diffusion du ou des principes actifs. De nombreux constituants utilisés dans les spécialités pharmaceutiques interviennent dans la diffusion :

-les véhicules : les solutions aqueuses ont une diffusion plus aisée que les solutions huileuses. Il y a également des variations entre les différents véhicules huileux. En effet, une huile végétale constituée d'acides gras a un effet retard moindre qu'une huile minérale (huile de paraffine ou de vaseline) à base d'hydrocarbures. L'augmentation de la viscosité retarde la diffusion (pommades). Dans ces derniers cas, l'effet retard est recherché.

-les adsorbants agissent en maintenant le principe actif sur le site d'administration.

-les tensioactifs ont pour rôle de stabiliser deux phases non miscibles et interviennent aussi dans les émulsions ou les solutions micellaires (Fiscus-Mougel, 1993).

2.5.2. Facteurs liés au mode et à la voie d'administration :

2.5.2.1. Administration intraveineuse :

L'administration intraveineuse correspond à l'introduction du médicament directement dans la circulation sanguine. Il n'y a donc pas de phase d'absorption et la phase de distribution commence immédiatement (Enriquez et Boulouis, 1990).

2.5.2.2. Administration intramusculaire et sous-cutanée :

Les voies intramusculaire et sous-cutanée se distinguent surtout par la distance à franchir avant d'atteindre la circulation sanguine. En général, la résorption est plus rapide après une injection intramusculaire. Cependant, la vitesse de résorption peut être augmentée ou diminuée par la forme galénique (formulation « longue action » ou « retard ») (Enriquez et Boulouis, 1990).

2.5.2.3. Administration orale :

La voie orale est assez complexe car de multiples facteurs interviennent comme les particularités du système gastro-intestinal dans les différentes espèces, la présence d'aliments ou encore la maturité du système digestif (Enriquez et Boulouis, 1990).

2.5.2.4. Administration intramammaire :

L'administration intramammaire est une voie couramment utilisée chez les vaches laitières. L'absorption est ici fortement modulée par l'état de la glande mammaire elle-même, notamment en cas d'infection (voir : facteurs liés à l'animal) (Enriquez et Boulouis, 1990).

2.5.3. Facteurs liés à l'animal :

Les facteurs liés à l'animal correspondent essentiellement à son espèce mais également à l'âge ou à l'état physiologique (Enriquez et Boulouis, 1990).

2.5.3.1. Facteur lié à l'espèce de l'animal :

Pour un médicament donné, ses paramètres pharmacocinétiques peuvent varier en fonction de l'espèce à laquelle il est administré. Des variations peuvent avoir lieu entre animaux d'une même catégorie (entre bovins, ovins et caprins, qui sont tous les trois des ruminants), mais surtout entre animaux de classe différente (entre mammifères et oiseaux) (Enriquez et Boulouis, 1990).

2.5.3.2. Facteur lié à l'âge de l'animal :

Un animal jeune ou âgé présente des capacités de détoxification hépatique et d'élimination moins importantes qu'un adulte. Ceci peut influencer sur les cinétiques de métabolisation et d'élimination et donc sur la quantité de résidus présents dans les tissus, résidus qui mettront alors plus de temps à être éliminés (Burgat-Sacaze et Petit, 1983).

2.5.3.3. Facteur lié à l'état pathologique de l'animal :

L'influence d'un état pathologique, infectieux et inflammatoire, sur les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament, est surtout importante chez les vaches laitières. L'infection mammaire perturbe profondément le fonctionnement de la glande et la composition du lait produit. Ces perturbations résultent de l'infection elle-même, avec la présence de bactéries pathogènes dans le quartier infecté de la mamelle, mais aussi de la réaction inflammatoire que cette infection déclenche (Fiscus-Mougel, 1993).

Dans la glande mammaire, ce processus pathologique se traduit par différentes lésions et modifications des tissus :

-une altération et une destruction des cellules de l'épithélium sécrétoire. Ces lésions sont dues à l'action des bactéries pathogènes et au passage de nombreux leucocytes dans le lait à travers cet épithélium. La barrière sécrétoire que constitue cet épithélium entre le sang et le lait, est rompue,

-une augmentation de la perméabilité vasculaire et tissulaire associée à tous les états inflammatoires.

Les conséquences de ces lésions sur le fonctionnement de la glande mammaire peuvent schématiquement se résumer en une diminution des capacités de synthèse de la glande mammaire et un passage accru dans le lait d'éléments provenant du sang.

Après une injection parentérale, pour certains antibiotiques comme la Pénicilline Procaïne, les résidus persistent plus longtemps dans le lait des vaches atteintes de mammites.

Pour d'autres antibiotiques, il n'y a pas de différence observée dans la cinétique d'élimination des résidus entre une vache saine et une vache atteinte de mammites.

Après administration intramammaire dans le trayon du quartier infecté, il peut y avoir passage partiel de l'antibiotique dans les quartiers non traités selon deux mécanismes de passage (Burgat-Sacaze et Petit, 1983) :

-par diffusion transeptale locale ou par les anastomoses vasculaires. Les antibiotiques les plus liposolubles et les moins liés aux protéines, sont les plus aptes à cette diffusion passive locale.

-par passage des antibiotiques dans la circulation sanguine générale et diffusion dans les quartiers non traités. Ce phénomène dépend des capacités de transfert de l'alvéole vers la circulation générale et de la circulation générale vers la mamelle.

L'importance du passage des antibiotiques dans le lait des quartiers non traités, dépend des propriétés physico-chimiques de l'antibiotique employé. Les substances neutres se répartissent de façon égale dans le sang et dans le lait, les substances acides ont un transfert faible alors que les bases se retrouvent en concentration supérieure dans le lait par rapport à leur concentration dans le sang (Fiscus-Mougel, 1993).

Selon DUVAL et SOUSSY et PHILIPPON, les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères :

1-leur origine : biosynthétisés par des champignons, des bacilles ou des *Streptomyces* ou issus du génie chimique ;

2-leur composition chimique : dérivés d'acides aminés, hétérosidiques ou polycycliques ;

3-leur activité : antibactérienne, antifongique, antimétabolique (nous nous intéresserons ici uniquement aux antibiotiques à activité antibactérienne) ;

4-leur mode d'action ;

5-leur modalité d'action (Duval et Soussy, 1990 ; Philippon, 2006).

De toutes ces classifications possibles, la classification la plus courante est celle par famille, possédant un certain nombre de caractères communs : composition chimique ou origine, spectre d'action similaire ou très rapproché, cibles bactériennes identiques, résistance bactérienne et sensibilisation croisée, et effets indésirables rapprochés (Duval et Soussy, 1990 ; Maur, 1990 ; Yala et Merad *et al*, 2001).

3.1. Classification des antibiotiques selon leur origine :

Les anti-infectieux peuvent être produits de trois façons, par fermentation (naturelle), par semi-synthèse ou par synthèse chimique (Maur, 1990).

3.1.1. Fermentation ou extraction :

Les antibiotiques sont fondamentalement des substances naturelles issues du métabolisme azoté de divers micro-organismes (Maur, 1990 ; Puyt, 2006) :

-champignons inférieurs (mycètes) : du genre *Penicillium* pour les Pénicillines, Griséofulvine et genre *Cephalosporium* pour les Céphalosporines.

-bactéries : du genre *Streptomyces* (90 % des antibiotiques sont produits par des bactéries du genre *Streptomyces*) et genre *Bacillus*. Comme antibiotiques dont l'origine est

bactérienne, on trouve Bacitracine, Polymyxine, Colistine, Mupirocine, Céphamycine, Monobactams (les Monobactames obtenues initialement par extraction, sont obtenues actuellement par synthèse).

La fermentation est le procédé le plus habituel pour les composés naturels, c'est aussi le premier stade de la préparation des antibiotiques de semi-synthèse. Elle s'opère en deux étapes :

-une étape purement microbiologique de production de l'antibiotique, qui elle même se décompose en trois phases importantes, une première phase de sélection des souches productrices qui peut être pratiquée naturellement par repiquages successifs sur des milieux adaptés qui vont favoriser le développement de la souche désirée ou être provoquée artificiellement par des traitements physiques (UV, ultrasons, rayons x) ou chimiques, une seconde phase de préfermentation, au cours de la quelle la souche sélectionnée est placée dans des conditions optimales de multiplication cellulaire et qui a lieu dans des fermenteurs de faible capacité, et dans une troisième phase de fermentation, la culture produite est transférée dans de grands fermenteurs remplis d'un milieu nutritif adapté (glucides, protéines, lipides, minéraux) et stérile pour éviter le développement concurrentiel de micro-organismes indésirables. Des conditions optimales de température, de pH et d'oxygénation du milieu nutritif sont en permanence assurées. La production de l'antibiotique dure alors habituellement 7 à 10 jours. Parfois on ajoute des précurseurs chimiques particuliers qui sont des substrats directement incorporables dans la biosynthèse de certains antibiotiques ; on oriente ainsi la production vers des antibiotiques produits normalement en très faible quantité, ce sont les antibiotiques biosynthétiques (Puyt, 2004 ; Puyt, 2006).

-une étape d'extraction et de purification, qui fait appel à des techniques physiques ou chimiques courantes et reposent sur les caractéristiques physico-chimique de l'antibiotique : filtration ou centrifugation, puis extractions par dissolution ou précipitation différentielle à l'aide de solvants appropriés. Enfin après cette étape, les antibiotiques ne sont pratiquement jamais employés tels quels sous forme de base ; ils sont le plus souvent salifiés ou estérifiés et se présentent sous forme de sels (chlorhydrate, sulfate, sel de sodium) ou d'esters (acétate, embonate, estolate, lactobionate) (Puyt, 2002 ; Puyt, 2006).

3.1.2. Semi-synthèse :

Les antibiotiques ainsi produits par voie fermentaire sont parfois utilisés pour la préparation de dérivés artificiels voisins, mais qu'il est impossible de faire sécréter par la souche microbienne, même en recourant à des précurseurs.

Dans ce but, on fait subir certains traitements chimiques simples à des antibiotiques produits par voie fermentaire, notamment des hydrolyses pour séparer la partie fondamentale de la molécule, trop complexe pour être préparée par synthèse à un coût raisonnable ; on greffe ensuite sur ce squelette de base différents groupements particuliers grâce à des estérifications ou des amidifications.

On obtient ainsi des antibiotiques de semi-synthèse, c'est le cas des Pénicillines ou des Céphalosporines dont la plupart des représentants sont ainsi produits. Certains sont des pro-drogues antibiotiques, totalement dénuées par elles-mêmes d'activité biologique mais qui acquièrent leur pouvoir antimicrobien après hydrolyse de la fonction ester qui été greffée (Jolliet *et al.*, 1998 ; Puyt, 2006).

3.1.3. Synthèse chimique totale :

Certains antibiotiques dont la structure est assez simple sont produits plus économiquement par synthèse que par fermentation. C'est le cas du Florphénicol, Chloramphénicol, Monobactame et tous les agents antibactériens de synthèse : Sulfamides, Triméthoprime, Quinolones, Nitrofuranes, etc.

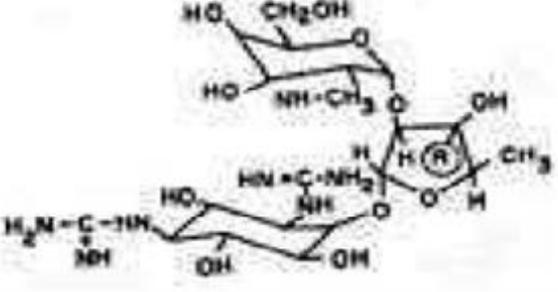
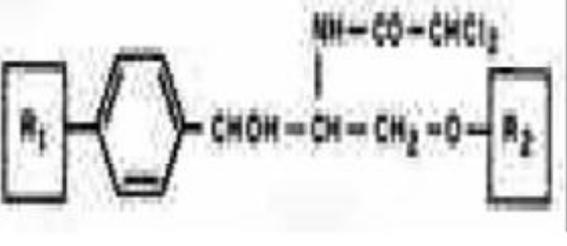
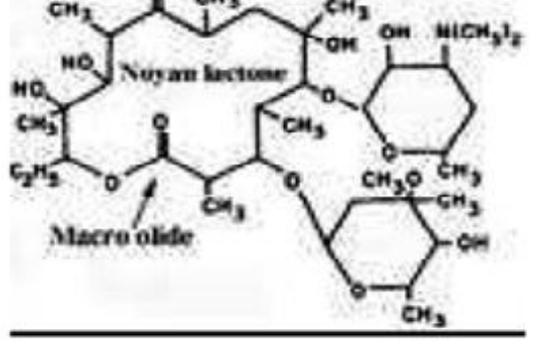
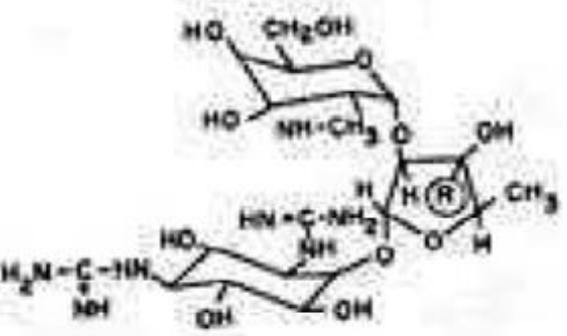
Le fait que certains antibiotiques (Chloramphénicol, Aztréonam) obtenus au début par fermentation sont actuellement produits par synthèse chimique, fait de plus en plus disparaître la distinction initiale entre antibiotiques et agents antibactériens de synthèse (Gogny et Puyt, 2001).

Les antibiomimétiques ou antibactériens de synthèse sont des composés entièrement artificiels qui n'existent pas dans la nature et sont obligatoirement produits par synthèse chimique (Maur, 1990 ; Puyt, 2006).

3.2. Classification des antibiotiques selon la structure chimique :

Très variable, souvent une structure de base comme le cycle β-lactame (famille des Bêta-lactamines) sur laquelle il y a hémi-synthèse. Elle donne souvent le nom à la famille (Gogny *et al.*, 2001). Le tableau 1 montre la structure générale de quatre familles d'antibiotiques.

Tableau n° 1 : Structure générale de quelques familles d'antibiotiques (Philippon, 2006).

Aminosides	Macrolides
	
Phénicolés	Tétracyclines
	

3.3. Classification des antibiotiques selon la cible bactérienne :

Selon la cible bactérienne au niveau de la quelle ils agissent, les antibiotiques peuvent être classés en quatre groupes (Bourin *et al.*, 1993) :

3.3.1. Antibiotiques agissant au niveau de la paroi bactérienne :

Contrairement aux cellules animales, les bactéries possèdent une enveloppe extérieure rigide : la paroi. C'est elle qui lui donne sa forme et la protège des perturbations

osmotiques que pourrait lui imposer le milieu environnant. Cette structure est tout à fait originale. Ainsi tout antibiotique agissant spécifiquement sur cette paroi, aura une grande sélectivité d'action et sera dépourvu d'effets sur les cellules animales (Hellali, 1999).

La paroi est constituée essentiellement de peptidoglycane, ou mucopeptide, qui est une macromolécule polysaccharidique constituée par une succession régulière d'acétoglucosamine et d'acide N-acétylmuramique. Ces acides aminés sont attachés en petits peptides et ceux-ci sont reliés entre eux par des ponts peptidiques conférant une grande rigidité à l'ensemble. Cette transpeptidation est la dernière étape de la synthèse de la paroi bactérienne et elle se fait sous l'influence d'une enzyme, la transpeptidase (Bourin *et al.*, 1993).

Privées de leur paroi, les bactéries deviennent molles, fragiles et sans défense vis-à-vis des agressions mécaniques et des perturbations osmotiques ; on les appelle alors des protoplastes ou sphéroplast, et leur vie est brève (Bourin *et al.*, 1993).

Les antibiotiques agissants de cette façon sont soit des inhibiteurs sélectifs de synthèse de la paroi bactérienne grâce à leur ressemblance structurale avec les acides aminés sur lesquels agit la transpeptidase. Ils se fixent sur cette enzyme et inhibent son action, empêchant ainsi la formation des ponts poly-glycines du mucopeptide pariétal rigides ; soit des inhibiteurs du transfert et de la polymérisation du mucopeptide pariétal ; soit enfin des inhibiteurs de la première phase de l'utilisation de l'alanine au niveau de la paroi. Parmi ces antibiotiques, on trouve Bêta-lactamines, Vancomycine, Fosfomycine et la Cyclosporine (Maur, 1990 ; Bourin *et al.*, 1993 ; Philippon, 2006).

3.3.2. Antibiotiques agissant au niveau de la membrane cellulaire cytoplasmique bactérienne :

Ces antibiotiques agissent même sur les bactéries en phase de repos. Ils exercent une action directe et immédiate sur la membrane cytoplasmique (qui limite le cytoplasme bactérien comme une barrière osmotique semi-perméable). Cette action est comparable à celle des antiseptiques surfactifs. Parmi ces antibiotiques, on trouve la Tyrothricine, les polypeptides cycliques, Polymyxines et Colistine (Maur, 1990 ; Bourin *et al.*, 1993 ; Philippon, 2006).

3.3.3. Antibiotiques agissant au niveau des ribosomes :

Ces antibiotiques inhibent la synthèse des protéines bactériennes par action sur les ribosomes :

-inhibition au niveau des sous-unités 30 S des ribosomes : Aminoglycosides (lecture de l'ARNm est perturbée),

-inhibition au niveau des sous-unités 50 S des ribosomes : soit par inhibition du site A (aminoacyl) avec translocation perturbée pour les Macrolides, soit par inhibition de la fixation de l'aminoacyl-ARNt pour les Tétracyclines, soit par inhibition du facteur d'élongation EF-G pour l'acide fusidique, soit enfin par inhibition de la fixation de l'aminoacyl-ARNt et l'inhibition de la peptidyltransférase pour les Phénicolés (Maur, 1979 ; Maur, 1990 ; Philippon, 2006).

3.3.4. Antibiotiques agissant au niveau de la biosynthèse d'acides nucléiques :

Selon PHILIPPON, ces antibiotiques inhibent soit la réplication de l'ADN par inhibition de l'ADN-gyrase ou topoisomérase II (sous-unité A), c'est le cas des Quinolones ; soit la transcription de l'ARN par inhibition de l'ARN polymérase-ADN dépendante (sous-unité B), c'est le cas de Rifamycine (Philippon, 2006).

3.3.5. Antibiotiques agissant par d'autres mécanismes :

Ces antibiotiques agissent en tant qu'antimétabolites bactériens en inhibant une des étapes du métabolisme intermédiaire des bactéries. C'est le cas des Sulfamides et Triméthoprime qui inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS) et Isoniazide (analogues structuraux du NAD) (Philippon, 2006).

3.4. Classification des antibiotiques selon le spectre d'activité :

Chaque antibiotique est caractérisé par un spectre qui correspond à l'éventail des germes qu'il peut toucher, à dose plus ou moins élevée. Il est différent pour chaque famille d'antibiotiques, bien qu'il puisse se recouper, en partie ou en totalité, avec celui d'autres antibiotiques, c'est-à-dire que les mêmes germes peuvent être sensibles à plusieurs

antibiotiques à la fois .On a ainsi des antibiotiques à spectre très large, large, moyen, ou étroit (Maur, 1979).

Ce spectre va guider le vétérinaire dans son choix. Même si les sensibilités mesurées en laboratoire ne sont pas forcément celles obtenues en élevage. Les bactéries, en effet, peuvent acquérir des résistances et un certain nombre d'entre elles ne manquent pas d'imagination pour se protéger des antibiotiques. Le staphylocoque qui devient inaccessible en se calfeutrants dans des micro-abcès mammaires ou la salmonelle qui se réfugie à l'intérieur des cellules en sont autant d'exemples (Yahi, 1997 ; Euzeby, 2007).

3.5. Classification des antibiotiques par famille :

Les antibiotiques sont divisés en familles, le classement n'est pas tout à fait cohérent, puisque le point commun des divers antibiotiques d'une classe peut être tantôt chimique (les Bêta-lactamines, les Sulfamides, les polypeptidiques, les Aminosides, les Macrolides et les Fluoroquinolones), tantôt une bactérie sur laquelle ils sont efficaces (les antituberculeux, les antistaphylococciques). Il peut s'y rajouter une notion de moment d'apparition, comme les Céphalosporines de 1^{ère}, de 2^{ème}, ...génération. Les familles chimiques contiennent plusieurs molécules, dont les spectres d'action sont semblables, mais non identiques et les effets indésirables assez voisins. D'où l'intérêt de savoir toujours situer un antibiotique dans sa classe (ce qui est facile avec un Vidal), même si les différentes molécules d'une classe peuvent parfois être très différentes en terme de devenir dans l'organisme (Lechat, 2007).

3.5.1. Bêta-lactamines :

Ce sont des antibiotiques bactéricides, actifs par voie orale (à l'exception de la Benzylpénicilline ou Pénicilline G), de distribution extracellulaire, caractérisés par une forte élimination urinaire (Puyt, 2006).

3.5.1.1. Pénicillines :

Pénicillines du groupe G :

-spectre d'activité : bactéries à Gram positif et pasteurelles.

-les Pénicillines G sont sensibles aux Bêta-lactamases : Benzylpénicilline.

-action : immédiate (sel sodique), semi-retard (sel de Procaïne) ou retard (sel de Benzathine-
Pénéthacilline : ester basique et lipophile dérivé de la Pénicilline G qui favorise la distribution intracellulaire et l'élimination mammaire) (Puyt, 2002).

Pénicillines du groupe M :

-spectre d'activité : identique à celui de la Benzylpénicilline, mais étendu aux staphylocoques producteurs de β -lactamases.

-les Pénicillines M sont Résistantes aux pénicillinases staphylococciques.

-action : brève (sel sodique) et réservée au traitement des mammites en cours de lactation, prolongée (sel de Benzathine) et réservée au traitement des mammites hors lactation : Oxacilline et Cloxacilline (sels sodique ou de Benzathine), Dicloxacilline et Nafcilline (sels sodique) (Lechat, 2007).

Pénicillines du groupe A :

-spectre d'activité : élargi aux bactéries à Gram négatif.

-elles sont résistantes aux pénicillinases des bactéries à Gram négatif mais sensibles aux pénicillinases staphylococciques : Ampicilline, Amoxicilline (Philippon, 2006).

3.5.1.2. Céphalosporines :

Ce sont des antibiotiques à large spectre antibactérien. L'activité est de plus en plus prononcée sur les bactéries à Gram négatif de la 1^{ère} à la 4^{ème} génération. La résistance est accrue vis-à-vis des Bêta-lactamases par rapport aux Pénicillines du groupe A : Céfalexine, Céfapirine, Céfazoline (1^{ère} génération), Céfalonium, Céfuroxime (2^{ème} génération), Ceftiofur, Céfopérazone (3^{ème} génération) et Cefquinome (4^{ème} génération) (Philippon, 2006).

3.5.1. 3. Acide clavulanique :

Dépourvue d'action antibactérienne mais à forte activité inhibitrice sur les Bêta-lactamases bactériennes, d'où un effet synergique en association avec les Pénicillines et les Céphalosporines. Seule l'association avec l'Amoxicilline est disponible (Philippon, 2006).

3.5.2. Aminosides (Aminocyclitols) :

Antibiotiques bactéricides, non résorbés par voie digestive, à distribution extracellulaire et élimination urinaire et les résistances se développant rapidement. Le spectre d'activité est étroit, essentiellement les bactéries anaérobies à Gram négatif, pour la plupart, mais il est large (bactéries à Gram positif et négatif) pour la Gentamicine ; ils sont inactifs sur les bactéries anaérobies : dihydrostreptomycine, Framycétine, Kanamycine, Néomycine, Gentamicine, Apramycine et Spectinomycine qui est un aminocyclitol apparenté aux aminosides, caractérisé par une action bactériostatique avec un spectre étendu aux mycoplasmes ainsi que par une moindre toxicité (néphrotoxicité et ototoxicité) (Bourin *et al.*, 1993).

3.5.3. Tétracyclines :

Antibiotiques bactériostatiques, à spectre large, résorbés par voie digestive : Tétracycline, Chlortétracycline, Oxytétracycline, Doxycycline (Gogny et Puyt, 2001).

3.5.4. Phénicolés :

Antibiotiques bactériostatiques à large spectre, résorbés par voie digestive et à large diffusion dans l'organisme : Chloramphénicol (antibiotique interdit chez les espèces dont les productions sont destinées à la consommation humaine par absence de LMR), Thiamphénicol (uniquement disponible en aérosols) et Florfénicol (Gogny et Puyt, 2001).

3.5.5. Macrolides et apparentés :

5.1. Macrolides :

Antibiotiques bactériostatiques, à spectre étroit surtout dirigé vis-à-vis des bactéries à Gram positif, des mycoplasmes, et pour certains composés vis-à-vis des pasteurelles, résorbés par voie digestive, à forte distribution intracellulaire et à fortes concentrations dans les sécrétions acides (lait dans toutes les espèces, urine et salive des carnivores) : Érythromycine, Oléandomycine, Spiramycine (également additif), Tylosine (également additif), Josamycine et Tilmicosine (Bourin *et al.*, 1993).

5.2. Apparentés aux Macrolides :

Antibiotiques apparentés aux Macrolides par leur activité antibactérienne, résorbés par voie digestive : Lincosamides (Clindamycine et Lincomycine), Rifamycines (Rifaximine), Pleuromutilines (antibiotiques actifs sur mycoplasmes, tréponèmes, *Hemophilus* et *Campylobacter*), Tiamuline, Synergistines (Virginiamycine, exclusivement additif), Novobiocine, acide fusidique (Bourin *et al.*, 1993).

3.5.6. Antibiotiques polypeptidiques :

3.5.6.1. Polymyxines :

Antibiotiques bactéricides à spectre étroit dirigé contre les bactéries à Gram négatif, non résorbés par voie digestive, à distribution extracellulaire et élimination urinaire : Colistine (Polymyxine E) et Polymyxine B (usage local exclusivement) (Yala *et al.*, 2001).

3.5.6.2. Antibiotiques polypeptidiques non tensio-actifs :

Antibiotiques bactériostatiques à spectre étroit dirigé contre les bactéries à Gram positif, non résorbés par voie digestive : Bacitracine (additif également sous forme de sel de zinc), Tyrothricine et Thiostrepton (antibiotique polypeptidique soufré) (Yala *et al.*, 2001).

3.5.7. Sulfonamides :

Antibactériens dérivés de l'acide para-amino-benzoïque, bactériostatiques, à large spectre d'activité antibactérienne (bactéries à Gram positif et négatif), ainsi que parfois anticoccidienne, en majorité résorbés par voie digestive (Bourin *et al.*, 1993). On en distingue donc : des Sulfonamides d'action générale, des Sulfonamides d'action digestive et des Sulfamides coccidiostatiques.

3.5.7.1. Sulfonamides d'action générale :

-Sulfamides à brève durée d'action (3 à 6 heures) : Sulfamérazine et Sulfadimidine (Sulfadimérazine),

-Sulfamides semi-retard (6 à 10 heures) : Sulfapyridine, Sulfaméthoxazole, Sulfanilamide et Sulfadiazine,

-Sulfamides retard (10 à 24 heures) : Sulfaméthoxyypyridazine, Sulfadiméthoxine et Sulfadoxine (Bourin *et al.*, 1993).

3.5.7.2. Sulfonamides d'action digestive :

Sulfamides pratiquement pas résorbés par voie digestive : Sulfaguanidine et Phtalylsulfathiazole (Yala *et al.*, 2001).

3.5.8. Diaminopyrimidines :

Antibactériens bactériostatiques à large spectre d'activité, possédant une synergie d'action (effet bactéricide) en association avec des Sulfamides, bien résorbés par voie orale et présentant une distribution intracellulaire : Triméthoprine et Baquiloprime (Yala et Merad *et al.*, 2001).

3.5.9. Quinolones :

Antibactériens bactéricides, dénués d'activité sur les bactéries anaérobies, bien résorbés par voie orale : 1^{ère} génération (Acide oxolinique) à spectre antibactérien étroit (bactéries à Gram négatif : entérobactéries), 2^{ème} génération (Fluméquine) à spectre

antibactérien plus large (bactéries à Gram négatif et à Gram positif) et distribution tissulaire élargie et 3^{ème} génération (Enrofloxacin, Marbofloxacin, Danofloxacin, Difloxacin et Sarafloxacin en développement) à spectre antibactérien large, y compris sur les mycoplasmes, excellente distribution tissulaire et action à très faible concentration (Bourin *et al.*, 1993).

3.5.10. Nitrofuranes :

Composés bactériostatiques à spectre large, tous interdits chez les espèces dont les productions sont destinées à la consommation humaine par absence de LMR.

-Nitrofuranes d'action générale, résorbés par voie digestive : Furaltadone, Nitrofurantoïne (action urinaire).

-Nitrofuranes d'action locale digestive, peu absorbés par voie digestive, mais il y a risque d'intoxication lors de surdosage (chez les veaux et les volailles) : Furazolidone.

-Nitro-imidazoles d'activité mixte à la fois antibactérienne à spectre étroit (aérobies à Gram positif, anaérobies à Gram positif et négatif, fusiformes et spirochètes : *Treponema hyodysenteriae*, *Fusiformis*) et antiparasitaire protistocide (*Trichomonas*, *Histomonas*, *Balantidium*). Le Dimétridazole et le Ronidazole (prochainement le Métronidazole) sont interdits chez les espèces dont les productions sont destinées à la consommation humaine par absence de LMR. Les autres Nitro-imidazoles utilisés comme médicaments en productions animales auront été interdits au 1^{er} janvier 1998, si des LMR ne sont pas fixés rapidement avant cette date. À noter toutefois que ces interdictions ne portent pas sur les utilisations des Nitro-imidazoles comme additifs en alimentation animale : Dimétridazole (aussi additif), Métronidazole (carnivores domestiques), Ronidazole (aussi additif), Carnidazole (pigeons), Ipronidazole (exclusivement additif) (Maur, 1990).

3.5.11. Hydroxyquinoléines :

Composés bactériostatiques à spectre d'activité large (bactéries à Gram positif et négatif, protozoaires, certains champignons), utilisés essentiellement en antiseptie externe : Oxyquinol (Oxyquinoléine) et Cloquinol (Chloroiodoquine) (Merad *et al.*, 2001).

3.5.12. Polyéthers ionophores (exclusivement additifs) :

Antibiotiques à la fois antibactériens bactéricides à spectre étroit (bactéries à Gram positif) et antiprotozoaires (anticoccidiens), utilisés exclusivement à titre d'additifs alimentaires comme facteurs de croissance et anticoccidiens : Monensin, Lasalocide, Narasin, Salinomycine, Maduramycine, Avilamycine, Semduramicine (additif en développement) (Euzeby, 2007).

3.5.13. Quinoxaline N-dioxydes :

Facteurs de croissance à large spectre antibactérien, utilisés uniquement en tant qu'additifs : Carbadox et Olaquinox (Euzeby, 2007).

3.5.14. Antibiotiques divers :

Avoparcine, Flavophospholipol et Efratomyline (exclusivement additifs) (Lechat, 2007).

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

1-en tant que médicaments vétérinaires dans un aliment médicamenteux : pour un traitement préventif (le plus fréquent) ou curatif ;

2-en tant qu'additifs dans un aliment supplémenté : pour un effet « facteur de croissance » (catégorie « antibiotiques ») ou en vue d'une prophylaxie anticoccidienne chez certains groupes d'animaux (catégorie « coccidiostatiques ou autres substances médicamenteuses ») (Bories et Louisot, 1998).

4.1. Utilisation des antibiotiques en tant que médicaments vétérinaires :

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

4.1.1. Antibiothérapie curative :

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

En effet, lorsqu'une infection collective et très contagieuse se déclare dans un élevage avec de grands effectifs et évolue sur un mode aigu, avec suffisamment d'éléments concordants pour incriminer une (des) bactérie(s), 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. Cette pratique est qualifiée de métaphylaxie. Elle permet de traiter les animaux soumis à la pression infectieuse alors qu'ils sont encore en incubation ou lorsque les manifestations cliniques sont très discrètes. La métaphylaxie est généralement mise en œuvre à partir d'un seuil d'atteinte des animaux au

sein du lot de 10 à 15 % de l'effectif (par exemple dans un lot de taurillons à l'engrais affectés par une broncho-pneumonie) (Maillard, 2002).

Son objectif est l'éradication d'une infection pouvant être primaire (*Pasteurella multocida*, agent du choléra aviaire), et/ou secondaire (complications bactériennes associées à la rhinotrachéite infectieuse (Mogenet et Fedida, 1998).

Le traitement a aussi pour effet de réduire la souffrance et de restaurer la production (lait, viande), 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 ; Jacquemin, 2006).

4.1.2. Antibiothérapie préventive :

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

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

Comportant un inconvénient majeur, par le large usage des antibiotiques qu'elle entraîne, cette antibiothérapie préventive devient une cause essentielle du développement de la résistance bactérienne. Souvent mise en œuvre pour masquer les défauts de l'élevage, elle ne peut, en aucun cas, être systématiquement envisagée (Richard et al., 1982 ; Mogenet et Fedida, 1998).

4.2. Utilisation des antibiotiques en tant qu'additifs dans l'alimentation animale :

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

L'usage des antibiotiques dans l'aliment à titre d'additifs est très limité actuellement. Ces « antibiotiques régulateurs de flore » (ARF) ou « antibiotiques promoteurs de croissance » (AGP : « antibiotic growth promotors ») sont utilisés à des doses très faibles, non curatives et en vue d'améliorer la croissance des animaux par un effet régulateur au niveau de la flore intestinale. Ces antibiotiques sont tous des agents chimiothérapeutiques non utilisés en médecine humaine pour limiter les risques de sélection de résistance vis-à-vis de molécules d'intérêt médical majeur pour la médecine humaine (Source : AFSSA, 2006).

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

Dans l'Union Européenne, très peu de molécules antibiotiques restent maintenant autorisées en tant qu'additifs ou facteurs de croissance (Avilamycine de la famille des Orthosomycines,, Flavophospholipol de la famille des Glycophospholipides, Salinomycine et Monensin sodium de la famille des Ionophores) et cette autorisation devrait être suspendue au 1^{er} janvier 2006 (Sanders, 2005).

L'utilisation de ces substances dans ce cadre chez les animaux sains n'est pas soumise à une prescription vétérinaire préalable, mais leur liste est fixée par arrêté avec des conditions d'emploi rigoureuses (Sanders, 2005).

4.3. Critères de choix d'un antibiotique :

La prescription d'un antibiotique doit aboutir à l'efficacité thérapeutique. Pour cela, une antibiothérapie correcte repose sur la connaissance à la fois des données bactériologiques du germe responsable de l'infection, par détermination de la bactérie en cause et sa sensibilité, de la pharmacocinétique de l'antibiotique prescrit et de la prise en compte du terrain du ou des antibiotiques que l'on souhaite utiliser.

L'effet thérapeutique d'antibiotique choisi dépend de l'utilisation en monothérapie ou en association, la dose prescrite, le rythme et le temps de traitement et la voie d'administration (Bergogne et Dellamonica, 1995).

5.1 .Antibiorésistance

5.1.1. Définition de l'antibiorésistance (résistance bactérienne) :

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 (AFSSA, 2006) :

-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.

La diversité de ces définitions est importante et à prendre en compte car elle influence les motivations de lutte contre l'antibiorésistance. Elle joue aussi sur la ligne directrice à donner afin que la majorité des acteurs se sente concernée (AFSSA, 2006).

Dans le cadre de notre travail, considérons la définition proposée par FERRON. Elle est consensuelle et reprend les différentes idées évoquées ci-dessus : « une bactérie est résistante à un antibiotique lorsqu'elle supporte des concentrations inhibitrices de cet antibiotique supérieures aux concentrations que l'on peut obtenir dans l'organisme sans atteindre les doses toxiques » (Ferron, 1994).

La résistance aux antibiotiques est une réponse physiologique des bactéries à tout usage d'antibiotique (AFSSA, 2006). Il est aussi important de noter que les gènes de résistance préexistaient à la découverte des antibiotiques (D'Costa *et al.*, 2011). Dans ses études, KAYSER montre que les ancêtres des gènes conférant la résistance codaient des protéines qui avaient initialement un autre rôle que la résistance aux antibiotiques. Par exemple, l'étude de la structure secondaire d'une bêta-lactamase de *Bacillus licheniformis* et d'une DD-transpeptidase de *Streptomyces R61*, enzymes entrant toutes deux dans les processus de résistance, a révélé des similarités. Or, cette DD-Transpeptidase existait chez *Streptomyces R61* avant l'usage des antibiotiques (Kayser, 1993). En 2011, une équipe de scientifiques a identifié sur des analyses d'ADN datant de 30 000 ans, un ensemble très diversifié de gènes codant pour la résistance aux Bêta-lactamines, Tétracyclines et aux antibiotiques glycopeptidiques. Ces gènes présentent des ressemblances avec les variantes modernes (D'Costa *et al.*, 2011). Ces exemples prouvent que les mécanismes de résistances résultent d'un processus d'évolution long et compliqué.

Enfin, dans certains cas, le phénomène de résistance est réversible (Perrin, 2012).

5.1.2. Méthode de mesure de la résistance bactérienne :

La cible pharmacologique d'un antibiotique est la bactérie pathogène. Pour qu'un antibiotique soit actif, il faut donc que cette dernière soit présente et accessible. L'effet de l'antibiotique est variable selon la concentration : ralentissement de la croissance bactérienne (effet sub-inhibiteur), inhibition de la croissance (effet bactériostatique) jusqu'à la mort de la bactérie (effet bactéricide). Plusieurs tests, statiques ou dynamiques, permettent d'étudier *in vitro* la pharmacodynamie des antibiotiques sur une population bactérienne (AFSSA, 2006).

Pour mesurer microbiologiquement la résistance d'une bactérie, la notion communément utilisée dans le monde scientifique est la concentration minimale inhibitrice (CMI). C'est un test statique. La CMI représente la première concentration en antibiotique pour laquelle aucune croissance bactérienne n'est observée. La mesure de la CMI est souvent accompagnée de la mesure de la concentration minimale bactéricide (CMB). Elle correspond à la concentration permettant de réduire la population bactérienne d'un facteur 1000 (AFSSA, 2006

; Perrin, 2012 ; Scott, 2009). Les mesures des CMI et des CMB sont dépendantes des conditions de cultures de la bactérie. Les conditions de détermination de ces indicateurs ont donc été calibrées et standardisées (AFSSA, 2006).

Ensuite, des antibiogrammes peuvent être réalisés. Leur interprétation repose sur l'évaluation de la CMI en fonction du diamètre d'inhibition. Ces outils permettent de prédire la sensibilité des bactéries aux antibiotiques en matière d'efficacité clinique. Ainsi, une souche pathogène peut être catégorisée cliniquement de sensible (S), intermédiaire (I) ou résistante (R). L'antibiogramme sert également à la surveillance épidémiologique de la résistance bactérienne, et peut orienter l'identification bactérienne par la mise en évidence de résistances naturelles (AFSSA, 2006 ; Perrin, 2012).

Les tests dynamiques déterminent l'évolution de la population bactérienne au cours du temps. Ils nécessitent la mise en place de techniques de dénombrement. L'indicateur le plus utilisé est l'aire sous la courbe (AUC) 1. Cette approche permet d'étudier la cinétique de bactéricide ou l'effet post-antibiotique. Ce dernier représente le temps de maintien de la suppression de la croissance bactérienne après avoir enlevé l'antibiotique du milieu (*in vitro*) ou après que les concentrations soient devenues inférieures à la CMI (*in vivo*) (AFSSA, 2006 ; Perrin, 2012).

Depuis une vingtaine d'années, les experts ont développé une approche pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD) pour décrire, prédire et comprendre les relations entre le déroulement d'un traitement et son efficacité clinique et bactériologique. Les principaux paramètres utilisés sont le maintien d'une concentration supérieure à la CMI, le rapport de la concentration maximale par rapport à la CMI, le rapport de l'AUC par la CMI et l'AUC supérieure à la CMI (AFSSA, 2006 ; Bousquet-Mélou *et al.*, 2012).

Différents outils moléculaires sont actuellement utilisés pour la détection et la caractérisation des gènes et des mutations impliqués dans la résistance aux antibiotiques. Ces gènes de résistance aux antibiotiques sont situés soit sur des structures auto-répliquatives autonomes (de type plasmides), soit sur le chromosome. La méthode de choix, utilisée à la fois

pour la détection des gènes de résistance et pour la mise en évidence de mutations, est la PCR (Polymerase Chain Reaction) (AFSSA, 2006).

5.1.3. Modes d'émergence de la résistance bactérienne :

5.1.3.1. Résistance naturelle :

Les bactéries peuvent présenter une résistance naturelle à certaines familles d'antibiotiques. Ces mécanismes de résistance sont spontanés et assez constants.

Cette résistance peut être due à l'absence de la cible (comme l'absence de paroi chez les mycoplasmes les rendant insensibles aux β -lactamines) ou à l'absence de pénétration de l'antibiotique (rôle de la membrane externe chez les bactéries à Gram négatif résistantes à la Vancomycine) (AFSSA, 2006).

Cette résistance concerne l'ensemble des souches d'une même famille. Ainsi, elle définit le spectre d'activité naturelle des différentes familles et sous-familles d'antibiotiques. Par exemple, la Pénicilline G est naturellement active sur des cocci à Gram positif, sur les bacilles à Gram positif anaérobies, mais elle est inactive sur les bactéries à Gram négatif (AFSSA, 2006 ; Guérin, 2010 ; Scott, 2009).

5.1.3.2. Résistance acquise :

La résistance peut être acquise. Cette acquisition peut avoir un support chromosomique (mutation) ou plasmidique (acquisition d'un élément mobile porteur de la résistance). Suite à cette modification spontanée, la bactérie peut alors échapper à l'action de l'antibiotique (AFSSA, 2006 ; Guérin, 2010 ; Scott, 2009).

La résistance acquise concerne une proportion variable de souches appartenant à une même espèce. Elle est imprévisible sur le plan individuel. Une fois cette résistance acquise, elle peut diffuser rapidement dans une population surtout par la transmission horizontale

d'éléments mobiles. Les mécanismes d'acquisition et de transmission de cette résistance sont détaillés dans les paragraphes suivants (AFSSA, 2006 ; Guérin, 2010 ; Scott, 2009).

Des phénomènes de tolérance sont aussi décrits, notamment chez des streptocoques pour les antibiotiques de la famille des β -lactamines. Ainsi, suite à une mutation, l'antibiotique perd son effet bactéricide mais conserve son effet bactériostatique (Guérin, 2010).

La résistance est dite adaptative si elle n'est pas liée à une modification génétique. Elle se traduit par une augmentation de la CMI ou une diminution de la vitesse de mort bactérienne. Elle est réversible à la disparition de l'antibiotique dans le milieu. Ce type de résistance est par exemple retrouvé dans les cellules d'un biofilm (Guérin, 2010).

5.1.4. Mécanismes de la résistance bactérienne :

Trois mécanismes fondamentaux confèrent aux bactéries une résistance aux antibiotiques. Ils sont présentés dans la figure1.

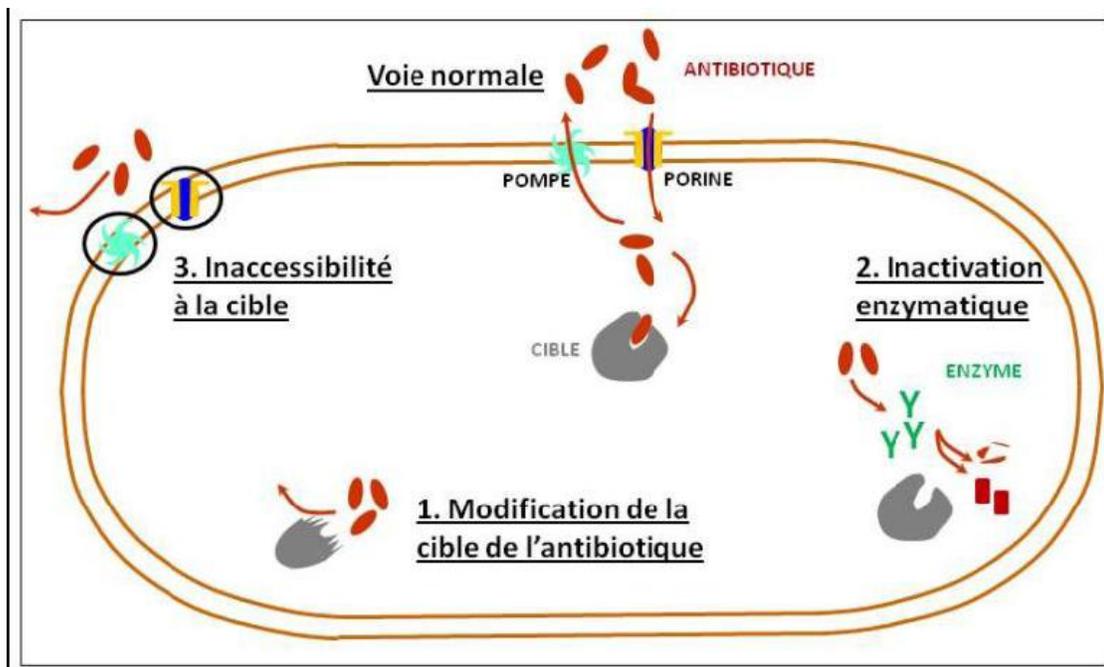


Figure 1 : Les mécanismes d'acquisition de la résistance bactérienne

Tout d'abord, une bactérie peut modifier la cible de l'antibiotique. Ce changement peut porter sur la structure même de la cible ou sur le développement d'une voie métabolique alternative. Il fait entrer en jeu les ribosomes, les parois ou les enzymes ADN. Par exemple, les Macrolides agissent en se fixant sur les ribosomes des bactéries. Pour résister à cette famille d'antibiotique, les bactéries peuvent opérer une mutation des gènes codant le ribosome ce qui empêche l'antibiotique de le reconnaître.

La modification de la cible est une stratégie utilisée contre toutes les familles d'antibiotiques. Ce mécanisme est bien développé par les bactéries à Gram négatif qui, grâce à des modifications dans les cibles primaires et secondaires, parviennent à développer des hauts niveaux de résistance.

Toutes les molécules d'une famille ont en général la même cible. La résistance est donc souvent croisée pour toutes les molécules d'une même famille. Néanmoins, d'un point de vue clinique, certaines molécules dans une famille donnée peuvent conserver une efficacité car les augmentations de CMI ne sont pas toutes proportionnelles (Guérin, 2010 ; Collectif, 2008 ; Scott, 2009).

Les bactéries peuvent aussi utiliser l'inactivation enzymatique via la production d'enzymes détruisant ou modifiant l'antibiotique. Ce dernier ne peut plus se fixer sur sa cible. Cette modification enzymatique est un des mécanismes de résistance aux β -lactamines, Macrolides, Aminosides et Chloramphénicol. Une résistance croisée apparaît avec ce type de mécanisme mais elle est moins élevée qu'avec le phénomène de modification de la cible de l'antibiotique (Guérin, 2010 ; Collectif, 2008 ; Scott, 2009).

Le dernier mécanisme d'acquisition de la résistance est l'inaccessibilité à la cible. Il en consiste à la diminution de la perméabilité membranaire ou le phénomène d'efflux.

Cette modification peut passer par une mutation des gènes codant les porines membranaires. Ces dernières contrôlent les molécules passant la paroi. Elles constituent la porte d'entrée des antibiotiques. La modification des porines passe souvent par une réduction

de leur taille empêchant ainsi le passage des antibiotiques. Cette stratégie est particulièrement développée par les bactéries à Gram négatif et concerne de multiples antibiotiques (Guérin, 2010 ; Collectif, 2008 ; Scott, 2009).

Les bactéries développent aussi des mécanismes actifs de rejet des antibiotiques via des pompes membranaires. Ce type de résistance concerne plusieurs familles d'antibiotiques dont les β -lactamines, les Tétracyclines, les Macrolides et les Fluoroquinolones (Guérin, 2010 ; Collectif, 2008 ; Scott, 2009).

5.1.5.Voies de transmission et évolution de la résistance bactérienne :

Une fois une résistance acquise, elle peut diffuser dans la population bactérienne. Différentes voies peuvent être mises en œuvre.

5.1.5.1La transmission verticale :

La diffusion de résistances peut se faire par la voie verticale. En effet, le génome bactérien est soumis à des mutations chromosomiques. Ce phénomène est rare et spontané. Dans le cas d'une mutation codant une résistance à un antibiotique, ce dernier joue le rôle de révélateur. Si cette mutation est viable, elle est transmise aux cellules filles lors de la reproduction bactérienne. La transmission de ce type de résistance est purement héréditaire et ne concerne généralement qu'un antibiotique à la fois. Par exemple, c'est une mutation de la protéine S 12 du ribosome qui confère à *Escherichia coli* sa résistance à la Streptomycine (AFSSA, 2006 ; Perrot, 1998 ; Scott, 2009). Une fois la résistance transmise, elle devient un avantage en présence d'antibiotique : les bactéries normales sont inhibées et les bactéries mutées se développent.

Néanmoins, cette résistance est réversible. En effet, les mutants sont généralement plus fragiles et moins pathogènes que les souches sauvages. Les experts parlent de « coût biologique » associé à l'acquisition de la résistance avec une perte de « fitness ». Ainsi, en l'absence d'antibiotiques ces populations de bactéries mutantes se reproduisent moins vite et

disparaissent, avec une cinétique toutefois assez lente. Par exemple, pour l'*Escherichia coli* résistante à la Streptomycine évoquée ci-dessus, la mutation ribosomiale ralentit la synthèse des protéines, diminuant le taux de croissance de 15 à 20 % par génération (Collectif, 2008 ; Perrot, 1998 ; Giguère *et al.*, 2007).

Cette résistance représente 10 à 20 % de la résistance clinique rencontrée. Son apparition est indépendante de la présence ou non d'antibiotique. Néanmoins, elle est favorisée par un usage inadéquat des antibiotiques (dose subthérapeutique, utilisation par intermittence, ...) (Ferron, 1994 ; Collectif 2008).

5.1.5.2. La transmission horizontale :

Les bactéries ont aussi la possibilité d'effectuer un transfert de résistance horizontal, y compris entre des espèces éloignées phylogéniquement. Cette transmission peut donc se faire des bactéries pathogènes vers des bactéries commensales ou inversement. Ce type de transfert de résistance concerne souvent plusieurs familles d'antibiotiques simultanément (Davison *et al.*, 2000 ; Collectif, 2008). Pour illustrer nos propos, considérons l'exemple suivant : au Japon, en 1955, un malade atteint d'une dysenterie bacillaire à *Shigella flexneri* était traité avec des Tétracyclines. La bactérie isolée au début du traitement était sensible à tous les antibiotiques. A la fin du traitement, les médecins ont isolé chez ce patient une *Shigella* résistante à quatre familles d'antibiotiques différentes (Streptomycine, Tétracyclines, Chloramphénicol et Sulfamides). Sur ce malade, une *Escherichia coli* présentant les mêmes caractéristiques de résistance que la *Shigella* a aussi été trouvée (Martel, 1996).

Dans cette transmission, le transfert des gènes porteurs de résistance est rendu plus efficace après leur intégration sur des petits éléments mobiles : les plasmides. Ce sont des petites molécules d'ADN circulaires indépendantes du chromosome bactérien et autonomes. Elles sont présentes dans le cytoplasme bactérien de manière facultative (AFSSA, 2006 ; Ferron, 1994 ; Collectif, 2008 ; Scott, 2009). Ce moyen de transmission des gènes de résistance est le plus inquiétant car il a un fort pouvoir de dissémination (Andremont, 2000). Les plasmides peuvent être incorporés dans des éléments génétiques mobiles : les transposons et les

intégrons. Les transposons sont des petites séquences d'ADN et peuvent se transposer, c'est-à-dire se déplacer d'un endroit à l'autre sur le brin d'ADN. Les intégrons constituent un système de capture et d'expression de gènes sous forme de cassettes. Ces dernières sont des éléments mobiles capables d'être intégrés ou excisés par un mécanisme de recombinaison spécifique (AFSSA, 2006 ; Ferron, 1994 ; Collectif, 2008 ; Scott, 2009).

Ensuite, ces éléments sont transférés d'une bactérie à l'autre selon trois voies. Elles sont récapitulées dans la figure N°2.

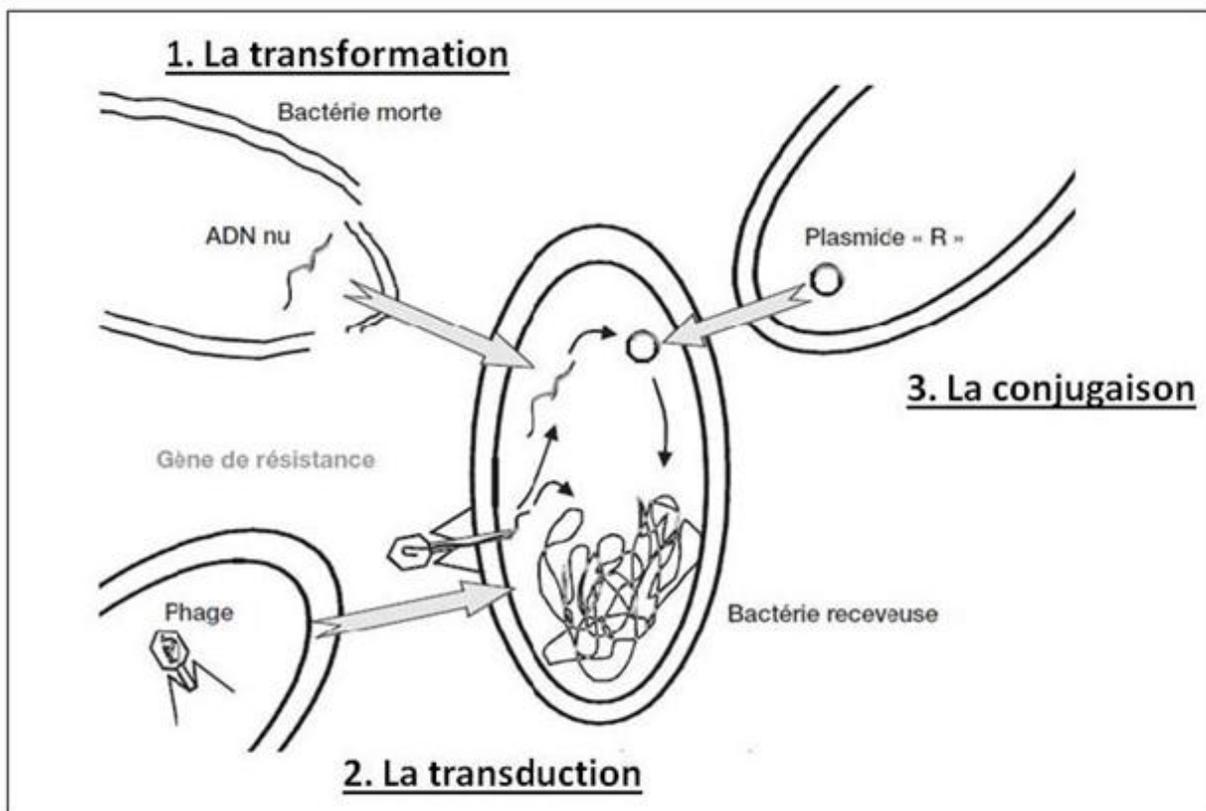


Figure 2 : Les trois voies de transmission des résistances bactériennes (AFSSA, 2006).

La transformation permet le passage d'ADN nu du donneur au receveur.

Dans la transduction, le transfert est assuré par un virus bactériophage qui utilise son équipement moléculaire spécialisé pour insérer de l'ADN bactérien dans les bactéries receveuses.

La conjugaison est la méthode de transmission la plus fréquente. Ce transfert nécessite un contact physique entre deux bactéries. Un pont cytoplasmique se met alors en place et les bactéries peuvent échanger leur plasmide porteur de résistance (Ferron, 1994 ; Collectif, 2008).

Comme pour la transmission verticale, un transfert horizontal peut entraîner des difficultés de croissance chez les bactéries modifiées. De plus, certains plasmides codent en même temps l'antibiorésistance et la pathogénicité des bactéries. Ainsi, outre la sélection des bactéries résistantes à l'usage d'antibiotique, des souches plus virulentes peuvent aussi être favorisées (Richard *et al.*, 1982 ; Smith et Lewin, 1993).

Une réversibilité est possible car les bactéries peuvent perdre spontanément leurs plasmides. De plus, le nombre de copies d'un plasmide pouvant exister dans chaque cellule bactérienne est soumis à une régulation bactérie-dépendante. Ce mécanisme permet un contrôle de la dissémination des résistances (Smith et Lewin, 1993).

Cette voie de transmission est responsable de 80 à 90 % des résistances rencontrées chez les bactéries isolées en clinique (Ferron, 1994).

5.1.5.3 L'évolution des résistances :

Le développement des résistances est progressif. En dehors du transfert génétique direct qui peut donner rapidement un haut niveau de résistance, le développement de la résistance passe par un remodellement des bactéries qui s'effectue de manière étalée dans le temps (Neely et Holder, 1999).

Une bactérie résistante à un antibiotique devient souvent résistante à plusieurs molécules. Deux phénomènes contribuent à la multi-résistance aux antibiotiques : la résistance croisée et la co-résistance.

Les auteurs définissent la résistance croisée comme un phénomène par lequel une bactérie qui a développé une résistance à l'un des antibiotiques d'une classe devient aussi résistante aux autres membres de la même classe. Cela même si elle n'a jamais été exposée à ces molécules. C'est cette résistance croisée qui permet aux β -lactamases à spectre étendu (BLSE) présentes chez les bactéries à Gram négatif d'avoir une résistance si étendue (β -lactamines et Céphalosporines) à tel point qu'elles deviennent un véritable enjeu en santé humaine (Neely et Holder, 1999).

La co-résistance est liée au fait que les gènes de résistance à différentes classes d'antibiotiques sont souvent portés par le même plasmide. Par exemple, pour *Escherichia coli*, un seul plasmide régule la sensibilité aux Céphalosporines, Pénicillines, Chloramphénicol, Tétracycline et Fluoroquinolones. Ainsi, l'acquisition d'une résistance à l'une de ces molécules, entraîne une résistance aux autres familles (Neely et Holder, 1999 ; Giguère *et al.*, 2007).

Cette multi-résistance plasmidique complique la thérapeutique. En effet, l'utilisation d'un antibiotique auquel la bactérie résiste va se traduire par une co-sélection de toutes les résistances portées par le même plasmide. Ce phénomène va pouvoir entraîner l'apparition de souches multi-résistantes (telles les BLSE évoquées ci-dessus). De plus, la diffusion des résistances peut se faire même en l'absence d'antibiotiques dans le milieu (AFSSA, 2006 ; Guillot *et al.*, 1983).

Comme nous l'avons déjà évoqué, le phénomène de résistance est réversible. Néanmoins, une fois la résistance apparue, il est difficile de s'en débarrasser car le pouvoir de diffusion est important. En effet, les gènes de résistance sont conservés et évoluent dans la population bactérienne leur permettant une adaptation rapide à un nouvel hôte. De plus, les mutations de ces gènes peuvent les conduire à devenir encore plus résistant (Perrin, 2012 ; Neely et Holder, 1999). Illustrons cette évolution perpétuelle des résistances : dans les années 60, les β -lactamases ne conféraient une résistance qu'à l'Ampicilline. Puis, une série de substitutions enzymatiques leur a permis de résister aux Céphalosporines. Pour contrer cette résistance des β -lactamases, les scientifiques ont ajouté un antibiotique inhibiteur de ces

enzymes, l'acide clavulanique. Les bactéries ont alors développé une résistance à l'inhibiteur. De nos jours, il existe plus de 5 mutants différents de β -lactamases. Cela atteste la forte capacité d'évolution du mécanisme de résistance bactérienne (Neely et Holder, 1999).

5.1.5.4 Les voies de transmission Animal-Homme :

Les cas de transmission des résistances des animaux vers les hommes existent mais ils sont encore rares (Andremont, 2000 ; Madec, 2012).

Le premier mode de transmission, le plus fréquent, se fait via les denrées alimentaires. Prenons l'exemple le plus courant : à l'abattoir, des bactéries pathogènes issues du tube digestif des animaux viennent contaminer la viande. Cette transmission via l'alimentation est notamment responsable de toxi-infections alimentaires collectives (TIAC). De nombreuses publications portent sur la contamination des viandes par *Campylobacter* et *Salmonella* et leur rôle dans les TIAC. Ces études démontrent que ces bactéries ingérées par les hommes via l'alimentation peuvent transmettre leurs résistances via l'échange de plasmides (Madec, 2012 ; Teuber, 2001).

Pour illustrer nos propos, considérons l'exemple de la diffusion de la résistance de *Salmonella newport* au travers d'un cas clinique se déroulant dans les années 80 aux Etats-Unis (Martel *et al.*, 1982). Plusieurs cas de salmonellose à *Salmonella newport* sont signalés. Certains patients nécessitent une hospitalisation et l'un d'eux décède. Les autorités déclenchent une étude épidémiologique approfondie qui met en évidence plusieurs points communs troublants :

-la majorité de ces malades étaient concomitamment atteints d'une pathologie respiratoire banale (type pharyngite, bronchite) pour laquelle ils étaient traités avec de l'Amoxicilline (prise de l'antibiotique dans les 24 h ou 48 h avant le début de la salmonellose).

-tous les malades avaient consommé des hamburgers provenant de deux supermarchés. Ces supermarchés étaient notamment approvisionnés par un élevage où *Salmonella newport* avait été isolée sur les bovins et les membres de la famille de l'éleveur. D'ailleurs, cet élevage avait

livré un lot d'animaux peu de temps avant la maladie. La viande des bovins avait servi à la fabrication de 18 tonnes d'hamburgers livrées dans les deux supermarchés.

-les salmonelles incriminées dans cet élevage et celles des malades étaient résistantes à l'Amoxicilline et la Tétracycline. Ces résistances étaient dues à la présence d'un même plasmide.

-les bovins de l'élevage recevaient de la Chlortétracycline comme additif depuis 1982. Cet additif aurait sélectionné la souche résistante.

Cette enquête met en évidence du transfert de salmonelles antibiorésistantes de l'animal à l'homme via les denrées alimentaires (Martel *et al.*, 1982).

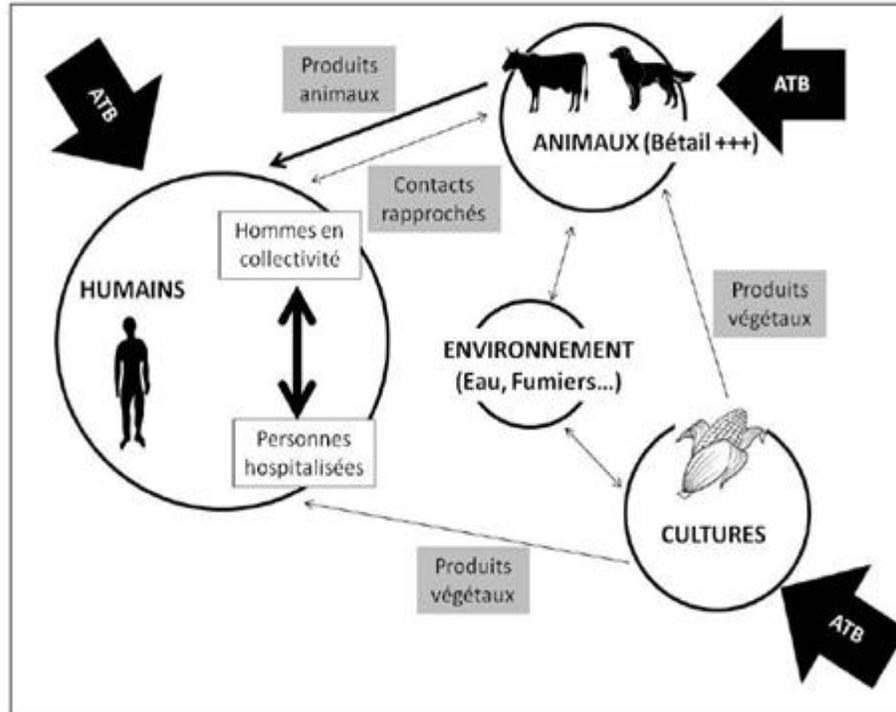
Les contacts rapprochés entre animaux et hommes peuvent aussi être source de transmission de bactéries et donc de leurs résistances. Cette transmission doit être prise en compte mais elle représente un très faible flux de bactéries résistantes (Madec, 2012).

Ce mode de transmission a été notamment démontré en 2004 dans une étude sur un clone de *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline (SARM). Le SARM mis en cause est le SARM CC398. Il est initialement isolé chez les animaux. Dans l'étude de 2004, ce clone a été identifié chez des éleveurs de porcs néerlandais. Depuis, le nombre de publications rapportant des cas d'infections humaines, parfois très sévères, n'a cessé de croître. Les souches appartenant à ce clone représentent aujourd'hui plus de 20 % des cas de SARM en pathologie humaine aux Pays-Bas et près de 30 % au Danemark. Ces chiffres témoignent de la capacité de ce clone à diffuser rapidement et largement dans la population humaine. De plus, la fréquence de portage est supérieure dans les populations professionnellement exposées : elle est 760 fois plus élevée chez les producteurs de porcs hollandais que dans la population hollandaise. Néanmoins, la prévalence de ce clone est très différente selon le pays sans qu'une explication n'ait été trouvée. Par exemple, en France seulement 3 % des élevages de porcs sont positifs contre plus de 40 % pour l'Allemagne et l'Espagne (Haenni *et al.*, 2012).

Les bactéries humaines et animales partageant les mêmes mécanismes de résistances, il est aussi possible d'imaginer une transmission des résistances de l'homme vers l'animal. L'exemple décrit dans les publications est celui de mammites bovines résistantes à de nombreux antibiotiques. L'isolement de la souche a mis en évidence un SARM d'origine humaine dont l'éleveur était porteur (Madec, 2012 ; Haenni *et al.*, 2012).

En conclusion, la diffusion de bactéries résistantes aux antibiotiques de l'animal à l'homme est possible et de nombreux arguments attestent de sa réalité. Les bactéries qui inquiètent le plus les experts dans le cadre de la transmission de résistances animal-homme sont les bactéries zoonotiques (type *Campylobacter*, *Salmonella*) et les bactéries de la flore commensale (Kesteman, 2009 ; Toutain, 2007). Néanmoins, cette voie de transmission des résistances ne représente qu'une très faible part de l'antibiorésistance humaine. En effet, le nombre de cas dans la littérature de résistances bactériennes humaines d'origine animale est bien inférieur à celui dû à la surconsommation ou à la mauvaise utilisation des antibiotiques en médecine humaine (Kesteman, 2009 ; Toutain, 2007).

La Figure 3 synthétise les différents flux de transfert des résistances bactériennes. Nous remarquons que la transmission de résistances bactériennes issues du monde animal n'est qu'une des voies possibles des sources d'antibiorésistance humaine. De plus, notons que ces flux de gènes sont bidirectionnels. Ils peuvent être à l'origine de l'émergence de nouveaux mécanismes de résistances issus des mondes humain et animal.



ATB : Antibiotique

Figure3: Les flux de transmission des résistances bactériennes (Witte, 1998 ; Toutain, 2007).

Il faut aussi prendre en compte l'avantage écologique de certaines souches. En effet, un mécanisme de résistance peu répandu dans la population au sein de laquelle il existe à l'état naturel, peut devenir très prévalent s'il est introduit dans une nouvelle population exposée à l'antibiotique correspondant (AFSSA, 2006 ; Haenni *et al.*, 2012).

Afin de clore cette présentation des enjeux de l'antibiorésistance, faisons le point, à présent, sur les résistances qui inquiètent le plus les scientifiques et le monde médical.

5.1.6. Comment expliquer l'émergence et la diffusion des résistances bactériennes

?

L'augmentation des résistances bactériennes est étroitement connectée au taux d'utilisation des antibiotiques (Vandaële, 2012 ; Van Den Bogaard et Stobberingh, 2000). Comme le signale Eric Vandaële : « Ce sont bien les usages antibiotiques, bons ou mauvais, qui sont les (seuls) responsables de la sélection de la souche qui mute vers la résistance ». La Figure 4 illustre parfaitement cette réalité : les antibiotiques les plus utilisés présentent les taux de résistances à *Escherichia coli* les plus élevés (Vandaële, 2012).

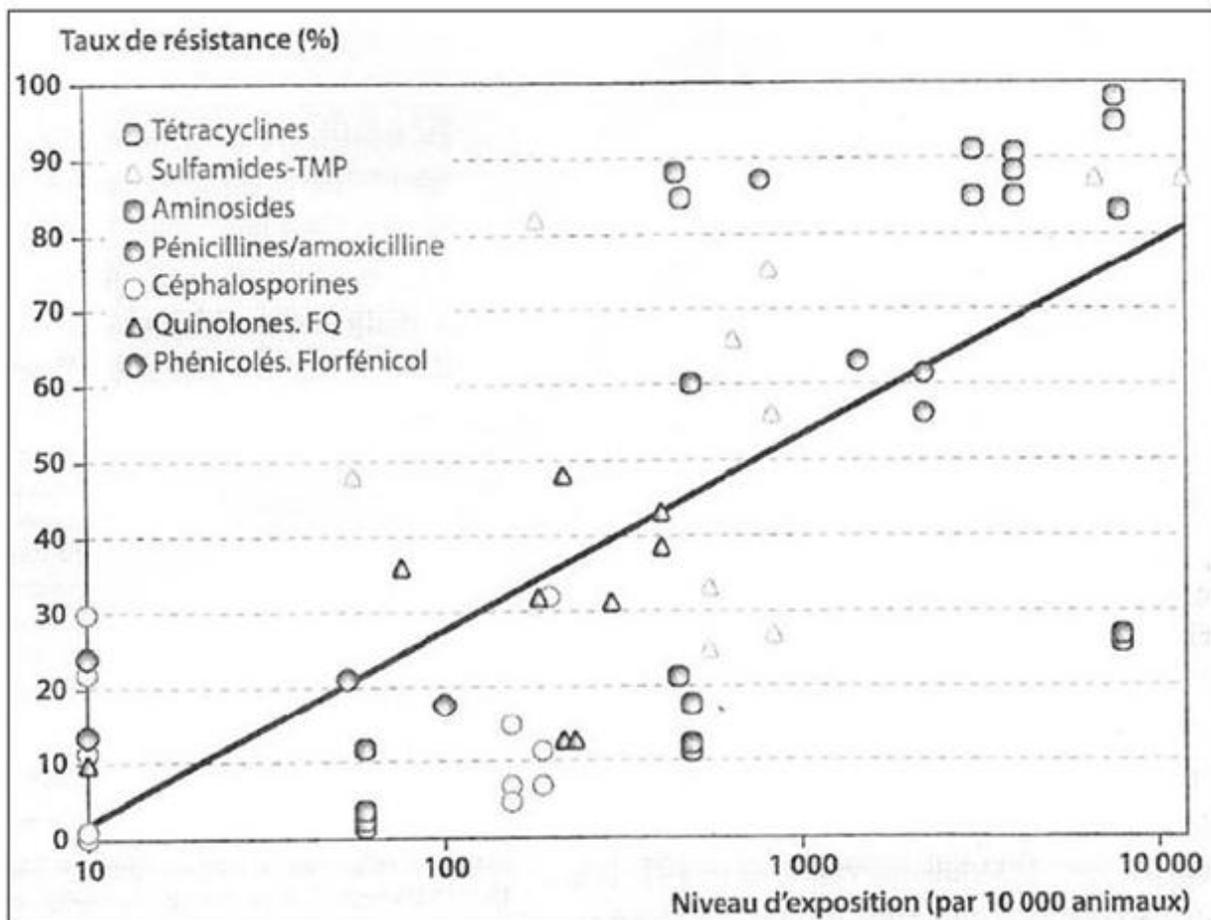


Figure 4 : Résistance d'*Escherichia coli* selon l'exposition (bovins, porcs, volailles, lapins) (Vandaële, 2012).

L'axe des ordonnées présente des résultats compilés d'antibiogrammes pour un antibiotique en taux de résistance d'*Escherichia coli* dans les espèces cibles (bovins, porcs, volailles et lapins). L'axe des abscisses reflète le niveau d'exposition, soit le nombre d'animaux traités par cette classe d'antibiotiques sur l'ensemble des animaux présents. La corrélation est importante. Plus les antibiotiques sont utilisés, plus la résistance est élevée.

Plusieurs études démontrent que l'arrêt de l'utilisation d'un antibiotique entraîne une diminution des résistances. Néanmoins, cette diminution ne se traduit jamais en disparition totale. Ce phénomène est assez lent, quelques mois voire quelques années. Il faut aussi tenir compte des résistances croisées et des co-résistances pour analyser la diminution des résistances. En effet, si d'autres antibiotiques sélectionnent toujours les mêmes résistances, l'effet sera masqué (French, 2010 ; Moulin, 2012 ; Neely et Holder, 1999 ; Vandaële, 2012).

Les scientifiques ont aussi démontré qu'une mauvaise utilisation des antibiotiques accélère le développement des résistances. Par « mauvaise utilisation », il est entendu : spectre non adapté à la bactérie visée, traitement arrêté trop tôt ou trop peu dosé (Neely et Holder, 1999 ; Vandaële, 2012).

L'acquisition d'une résistance est stimulée par la pression antibiotique dans l'environnement (Gillespie, 2001). Le maintien des résistances est aussi régulé par cette pression. En effet, la présence d'antibiotique dans un milieu active le déclin de la flore non résistante. La flore résistante peut alors prendre sa place. Comme la population bactérienne résistante s'agrandit, la diffusion des résistances s'accroît aussi. Ainsi, l'utilisation croissante des antibiotiques au fil des années a augmenté la pression existante et de ce fait la flore non résistante n'a pas pu repeupler l'environnement (Neely et Holder, 1999).

5.1.7. Lien entre exposition aux antibiotiques et antibiorésistance :

Chez l'homme comme chez l'animal, la résistance aux antibiotiques peut être mesurée chez les bactéries responsables des infections (dites « pathogènes »). Ce sont celles qui sont la cible du traitement antibiotique. Par ailleurs, il est complémentaire d'évaluer la résistance de bactéries non associées à la maladie (dites « commensales »), dans

le but d'apprécier le niveau de résistance des bactéries de la flore microbienne de l'individu (Belloc *et al.*, 2005 ; Bibbal *et al.*, 2007 ; Cavaco *et al.*, 2008 ; Wiuff *et al.*, 2003).

Les antibiotiques appartenant aux classes considérées comme critiques pour la santé humaine (Bêta-lactamines, Fluoroquinolones, macrolides) ont une élimination intestinale, plus ou moins marquée, responsable d'une pression de sélection sur le microbiote intestinal de l'hôte. Ainsi, chez le porc, l'administration par voie parentérale de Bêta-lactamines (Ampicilline, Cefquinome) ou de Quinolones (Fluméquine, Enrofloxacin) aux doses recommandées conduit à amplifier la proportion d'entérobactéries résistantes au sein de la flore fécale des animaux traités (Belloc *et al.*, 2005 ; Bibbal *et al.*, 2007 ; Cavaco *et al.*, 2008 ; Wiuff *et al.*, 2003).

Le lien entre le niveau d'exposition du tractus intestinal et la dynamique d'amplification des résistances peut cependant être très différent, selon la classe de l'antibiotique, la voie d'administration utilisée (voie orale *versus* parentérale), la cinétique d'exposition des segments distaux du tractus intestinal et le niveau de sensibilité des populations bactériennes concernées (Fantin *et al.*, 2009).

Des travaux récents ont révélé que, chez l'homme, la pression de sélection qui s'exerçait au niveau du microbiote intestinal pouvait également entraîner la colonisation du tube digestif par des bactéries exogènes résistantes, probablement ingérées de façon naturelle pendant la durée de l'étude. Cette observation éclaire sous un angle nouveau les liens entre l'exposition aux antibiotiques et l'émergence des résistances au niveau du microbiote intestinal (De Lastours *et al.*, 2012 ; Fantin *et al.*, 2009 ; Rice, 2012).

D'une manière générale, selon le spectre d'action des antibiotiques, l'impact sur le microbiote intestinal s'avère plus ou moins étendu. Ainsi, l'utilisation d'antibiotiques à spectre large, initialement destinés à lutter contre une infection insuffisamment caractérisée, aura un impact étendu, non seulement sur la flore pathogène mais aussi sur la flore commensale, ce qui entraîne un pouvoir sélectionnant plus fort. Il est donc préférable de privilégier des antibiotiques à spectre étroit autant que possible (Wiuff *et al.*, 2003).

5.1.8. Durées et posologie de traitement, efficacité clinique et prévention des résistances :

Un certain nombre d'études ont évalué l'impact de la durée d'un traitement antibiotique sur l'amplification des résistances au sein des flores commensales. Par exemple, il a été montré chez des enfants traités par des Bêta-lactamines que le risque d'isolement de *Streptococcus pneumoniae* résistants de la flore rhino-pharyngée était significativement augmenté pour des durées de traitement supérieures à 5 jours (Guillemot *et al.*, 1998). La même constatation a été faite dans une étude comparant deux traitements à l'Amoxicilline chez l'enfant ; le risque d'isolement de *Streptococcus pneumoniae* était plus important avec 40 mg/kg pendant 10 jours qu'avec 90 mg/kg pendant 5 jours (Schrag *et al.*, 2001).

Parallèlement à ces résultats, un ensemble de travaux réalisés chez l'homme depuis plusieurs années démontrent qu'une efficacité clinique équivalente peut être obtenue avec des durées de traitements antibiotiques plus courtes que celles qui sont traditionnellement utilisées (Rice, 2008).

La mise en relation des résultats précédents suggère que la diminution de la durée des traitements antibiotiques pourrait constituer un des leviers d'action les plus prometteurs pour réduire l'émergence de résistances dans les flores commensales, sans perte d'efficacité contre les infections.

La réduction des durées effectives des traitements antibiotiques est promue comme telle au niveau international (World Health Organization, 1999).

L'impact des molécules antibiotiques à temps de demi-vie long sur le développement des résistances bactériennes est également questionné, en lien avec un prolongement dans le temps (du fait de l'élimination lente) de la pression de sélection potentiellement exercée sur les flores bactériennes (World Health Organization, 1999). Des données expérimentales suggèrent que cette propriété pharmacocinétique pourrait être un facteur favorisant l'émergence des résistances au sein des flores commensales des patients (Kastner et Guggenbichler, 2001).

Au vu des données précédentes, l'optimisation (dans le sens d'une réduction) de la durée des traitements devraient être une voie de recherche prioritaire en antibiothérapie vétérinaire. Une attention particulière devrait être portée sur les formulations dites « longue-action », afin de réévaluer leur rapport bénéfices sur risques de leur impact potentiel sur l'émergence de résistances. (Barbosa et Levy, 2000).



Figure n°5: Impact de l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine et animale sur le développement des résistances aux antibiotiques (Barbosa et Levy, 2000).

5.1.9.Relation entre résidus d'antibiotiques et résistances bactériennes aux antibiotiques :

L'utilisation des antibiotiques en thérapeutique humaine ou vétérinaire s'accompagne de l'apparition de résistances à ces mêmes antibiotiques chez les bactéries (Chauvin *et al.*, 2002), ce qui constitue un problème très préoccupant du fait des répercussions directes sur les possibilités thérapeutiques. Il est bien établi que l'usage des antibiotiques est le facteur le plus important dans la sélection de bactéries résistantes même

si l'apparition de résistances spontanées a aussi été démontrée (Chataigner, 2004). En général, il y a une relation étroite entre la quantité d'antibiotiques utilisée et le degré de développement des résistances (Teale, 2002).

L'acquisition de cette résistance bactérienne peut être due à plusieurs mécanismes (Chataigner, 2004) :

-l'apparition d'une mutation génétique et la sélection naturelle des bactéries résistantes si celles-ci sont placées de façon répétée dans un milieu contenant des antibiotiques.

-le transfert de plasmides entre des bactéries résistantes et sensibles (Klein, 1999).

Ce transfert de plasmides peut se faire entre des bactéries d'espèces différentes (Okolo, 1986), ce qui autorise alors des échanges entre les bactéries d'origine alimentaire et les bactéries du tube digestif de l'homme (Van Den Bogaard, 2001).

Dans le domaine vétérinaire, un suivi de la résistance aux antibiotiques en filière de production animale est réalisé par un réseau unique, le RESAPATH (Jouy *et al.*, 2002).

Des plans de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez des bactéries indicatrices isolées de la flore intestinale des porcs et des volailles, sont menés (Sanders *et al.*, 2002).

L'analyse des résultats permet d'apprécier l'impact de l'usage des antibiotiques sur la résistance bactérienne chez l'animal de rente, l'importance et l'évolution de cette résistance.

En ce qui concerne les résidus d'antibiotiques, éventuellement présents dans les denrées alimentaires d'origine animale, ces doses très faibles d'antibiotiques et de métabolites d'antibiotiques pourraient encore avoir une action sur les bactéries présentes dans le tube digestif du consommateur. Ceci pourrait représenter un risque pour la santé publique en favorisant le développement et la dissémination de résistances bactériennes chez l'homme (Tao et Poumeyrol, 1985).

Pour de nombreux auteurs, les résidus d'antibiotiques entraînent une sélection des souches bactériennes résistantes dans le tractus gastro-intestinal des consommateurs (Cerniglia et Kotarski, 2005), mais jamais une induction de la résistance, sauf rares exceptions comme pour l'Erythromycine (Milhaud et Person, 1981). La pression de sélection favorise l'augmentation du nombre de micro-organismes résistants, que cette résistance soit naturelle ou acquise, et que ces micro-organismes soient pathogènes ou non.

5.2.Les résidus :

5.2.1. Définition de « résidus » :

Les résidus d'antibiotiques présents dans les denrées alimentaires d'origine animale sont les traces de traitements médicamenteux antibiotiques reçus par l'animal de son vivant.

La définition de résidus est codifiée dans une directive européenne (DIRECTIVE 81/851/ CEE, 1981). Dans cette Directive, les résidus sont définis comme étant « tous les principes actifs ou leurs métabolites qui subsistent dans les viandes ou autres denrées alimentaires provenant de l'animal auquel le médicament en question a été administré ».

Le règlement 2377/90/CEE (communauté économique européenne) modifie légèrement cette définition en la complétant. Les résidus sont définis comme toute substance pharmacologiquement active, qu'il s'agisse de principes actifs, 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 produites par ces animaux (Milhaud et Pinault, 1999 ; Mevius *et al.*,1999).

5.2.2 .Nature et propriétés des résidus :

La nature chimique des résidus est fortement conditionnée par les biotransformations. Les méthodes de dosage et d'identification ont permis de distinguer deux grands types de résidus : les résidus extractibles et les résidus non-extractibles.

Cette distinction est basée sur les possibilités de passage des composés étudiés dans les solvants d'extraction (Dziedzic, 1988).

5.2.2.1. Les résidus extractibles :

Les résidus extractibles ou « libres » représentent la fraction pouvant être extraite des tissus ou des liquides biologiques par divers solvants, avant et après dénaturation des macromolécules.

Les composés concernés sont le principe actif initial et ses métabolites, en solution dans les liquides biologiques ou liés par des liaisons non covalentes, donc labiles, à des biomolécules. Ce sont des résidus précoces, qui prédominent dans les premiers jours suivant l'administration du médicament, mais ayant une demi-vie assez brève et dont le taux devient généralement négligeable trois à cinq jours après le traitement. Ils ne forment qu'une proportion faible des résidus totaux (Dziedzic, 1988).

5.2.2.2. Les résidus non-extractibles :

Ils constituent la fraction des résidus qui persistent dans les échantillons de tissus analysés après isolement des résidus libres. Leur nature ne peut être déterminée qu'après destruction quasi-complète des protéines, par hydrolyse enzymatique ou acide par exemple. Les résidus non-extractibles forment des complexes macromoléculaires avec des protéines par fixation du principe actif initial ou d'un de ses métabolites sur des protéines. Ces résidus liés ont une demi-vie assez longue et constituent la majeure partie des résidus tardifs (Dziedzic, 1988).

5.2.3. Propriétés des résidus :

5.2.3.1. Notion de biodisponibilité et de biodisponibilité de relais :

La biodisponibilité des résidus pour le consommateur, ou biodisponibilité secondaire (par opposition à la biodisponibilité du médicament chez l'animal, qualifiée de primaire) représente la possibilité d'absorption par voie digestive des résidus de médicaments présents dans une denrée d'origine animale. Elle est définie par la FDA (Food and Drug Administration) par étant « les résidus biodisponibles qui correspondent aux composés, molécules initiales ou métabolites, absorbés au niveau du tractus digestif et qui peuvent être

retrouvés dans les cellules gastro-intestinales, les liquides biologiques ou le CO₂ expiré de l'espèce qui ingère ces résidus ».

Selon la nature des résidus, libres ou liés, la biodisponibilité ne sera pas la même : celle de la fraction résiduelle extractible est supérieure à celle des résidus liés.

La biodisponibilité des résidus peut être évaluée par la biodisponibilité globale des résidus totaux. Il s'agit alors d'une « biodisponibilité de relais » qui nécessite un animal relais. Des expérimentations ont montré que la biodisponibilité secondaire d'une substance est inférieure à sa biodisponibilité primaire. Le facteur limitant correspond à la fraction liée des résidus. L'étude de la biodisponibilité de relais permet d'apprécier le risque encouru par le consommateur et permet d'aborder les notions de « toxicodisponibilité » et de « toxicité de relais » (Dziedzic, 1988).

5.2.3.2. Notion de toxicodisponibilité :

Les métabolites reconnus toxiques sont en général extractibles et donc relativement biodisponibles. Leur toxicodisponibilité est donc toujours à craindre (Dziedzic, 1988).

Les résidus liés sont généralement peu biodisponibles. Leur toxicodisponibilité est donc faible (Labie, 1982). D'autre part, les résidus liés sont également peu accessibles à la réponse immune de l'organisme pouvant entraîner une réaction allergique (Labie, 1982).

5.2.4. Devenir des résidus chez l'homme :

Les résidus présents dans les aliments subissent, au cours du transit intestinal du consommateur de ceux-ci, des phénomènes de dilution en fonction du volume intestinal, des phénomènes d'absorption ou encore diverses biotransformations.

5.2.4.1. Phénomène de dilution :

Dans la première partie du tube digestif (estomac, intestin grêle), les résidus d'antibiotiques sont dilués par les autres aliments, l'eau de boisson, les sécrétions gastriques, salivaires et intestinales ; cela représente environ 8 litres par jour. Le facteur de dilution peut être estimé entre 10 et 20 (Fiscus, 1993).

5.2.4.2. Phénomène d'absorption :

L'absorption a aussi un rôle important : certains résidus d'antibiotiques fortement résorbés n'auront qu'une faible action sur la flore digestive. Par ailleurs, on assiste à une forte concentration des éléments non absorbés dans la partie distale du tube digestif. Le facteur de concentration des résidus est alors d'environ 3 à 5, compte tenu du poids moyen de la matière fécale journalière chez l'homme qui est de 150 g. Ce paramètre est important pour les antibiotiques très peu résorbés comme les Aminosides, les antibiotiques polypeptidiques ou certains Sulfamides (Fiscus, 1993).

5.2.4.3. Phénomène de fixation :

La liaison des résidus aux protéines fécales est peu connue. Par analogie avec ce qui se passe dans le sérum, on peut penser que certains résidus d'antibiotiques se fixent en partie sur les protéines du contenu intestinal (Fiscus, 1993).

5.2.5. Délai d'attente :

5.2.5.1. Définition :

Selon l'article L. 617-2 du Comité de la Santé Publique (CSP) de l'Union Européenne (CEE), le temps d'attente est défini comme suit étant le délai à observer entre la dernière administration du médicament à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'obtention des denrées alimentaires provenant de cet animal, afin de garantir qu'elles ne contiennent pas de résidus en quantités supérieures aux limites maximales établies par le règlement n° 90-2377 (CEE) (Milhaud et Pinault 1999).

Le délai d'attente ou période de retrait représente le temps nécessaire à l'excrétion complète d'un médicament après sa dernière prise (Broes *et al.*, 1999). C'est aussi le délai à observer entre l'administration du médicament à un animal dans les conditions normales et l'utilisation des denrées alimentaires provenant de cet animal pour garantir que ces denrées alimentaires ne contiennent pas de résidus pouvant présenter des dangers pour la santé du consommateur (Milhaud, 1978).

Les délais d'attente indiqués sur les notices qui accompagnent les produits sont valables pour les doses recommandées par le fabricant. Lorsque des doses supérieures sont prescrites par le vétérinaire, le délai d'attente est prolongé et on doit tenir compte de ce qui est inscrit sur l'ordonnance (Broes *et al.*, 1999).

5.2.5.2. Expressions du temps d'attente :

En ce qui concerne la viande et les abats, le temps d'attente est exprimé en nombre de jours.

En ce qui concerne le lait, le temps d'attente était initialement exprimé sous forme d'un nombre de traites à éliminer avant de pouvoir commercialiser le lait.

Un temps d'attente nul correspondait à une substance pour laquelle les concentrations pouvaient dépasser la LMR (limite maximale de résidus) en cours de traitement, mais étaient inférieures à la LMR à la première traite, soit 12 heures après l'arrêt du traitement (Laurentie et Sanders, 2002).

Actuellement, afin de tenir compte des différents types de traite rencontrés, le temps d'attente pour le lait est exprimé en multiple de 12 heures, considérant que ce temps correspond à l'intervalle moyen entre deux traites. Par conséquent, le temps d'attente est exprimé en heures ou en jours éventuellement. Dans le cas particulier de l'utilisation des produits intramammaires pendant la période de tarissement, le décompte du temps d'attente dans le lait commence à la date de la mise bas (Laurentie et Sanders, 2002).

5.2.5.3 Fixation du temps d'attente :

Pour fixer le temps d'attente d'une substance, il faut dans ce cas étudier son métabolisme pour connaître les lieux d'accumulation et les voies d'excrétion du composé de départ et de ses métabolites et étudier leur décroissance en fonction du temps. Ceci nécessite une première investigation avec des molécules marquées, puis de nombreux travaux complémentaires pour identifier les métabolites et mettre au point des méthodes non radioactives pour les doser. Les différents temps d'attente proposés devront assurer

qu'il n'y a pas de résidus mesurables dans les productions de l'animal vivant (lait, œufs, miel) ou dans les denrées alimentaires obtenues après l'abattage (Milhaud, 1978).

5.2.5.4. Modalités de détermination du temps d'attente (TA) :

Le TA est calculé en utilisant les résultats des études pharmacocinétiques de déplétion des résidus, réalisées sur un nombre suffisant d'animaux, recommandé par la ligne directrice (qu'est ce que c'est ?).

Il est en effet indispensable que les instances d'évaluation des divers pays aient un même mode de jugement. Il est impératif d'éviter des divergences d'appréciation pouvant les conduire à fixer des temps d'attente différents pour une même spécialité susceptibles de provoquer un blocage du processus de reconnaissance mutuelle, une entrave à la libre circulation des médicaments et, par ailleurs, susciter de la perplexité chez les utilisateurs (Milhaud et Pinault 1999 ; Sachot et Puyt, 2001).

5.2.5.4.1. Méthode classique :

La plus simple, consiste à fixer comme temps d'attente, le délai nécessaire pour que tous les tissus, de tous les animaux d'essai, présentent une teneur en résidus inférieure à la LMR fixée pour chacun d'eux. Certains États ajoutent un délai complémentaire de sécurité, si par exemple on constate une grande variabilité des cinétiques de déplétion entre les animaux. Ce délai de sécurité peut être estimé à 10 à 30 % du délai précité, ou 1 à 3 fois la demi-vie d'élimination $t_{1/2}$, dans tous les cas au moins 1 à 2 jours (Milhaud et Pinault 1999 ; Sachot et Puyt 2001).

5.2.5.4.2. Nouvelle méthode proposée :

Cette nouvelle méthode utilise une approche statistique se basant sur des principes de pharmacocinétique bien établis. Elle considère que l'élimination des résidus correspond à un modèle cinétique monocompartimental, la décroissance des concentrations en fonction du temps pouvant être décrite de manière satisfaisante par une équation monoexponentielle. Il est alors possible de déterminer le temps d'attente par une analyse de régression linéaire du logarithme de la concentration en fonction du temps. Le principe est

de calculer le temps, au terme duquel on peut garantir, avec des limites de confiance préétablies (par exemple 95 %), que la droite de régression des concentrations correspondant par exemple au 95^{ème} percentile supérieur des valeurs mesurées passera au dessous de la LMR (erreur dans la formulation de la phrase). Cette seconde méthode nécessite un nombre d'animaux plus élevé que la première (Milhaud et Pinault 1999 ; Sachot et Puyt, 2001).

5.2.6. Limite maximale des résidus :

5.2.6.1. Définitions :

Une limite maximale de résidus (LMR) est une concentration de résidus qui peut demeurer dans les tissus ou les produits alimentaires d'un animal destinés à l'alimentation à qui l'on a administré des médicaments vétérinaires. Cette limite représente la quantité de résidus qui peut être consommée quotidiennement par un être humain tout au long de sa vie sans que cela n'ait d'effets indésirables sur sa santé (La Vigne JP, 2007 ; Anonyme 1, 2008).

La LMR est la concentration maximale en résidus exprimée en parties par million (ppm) ou parties par milliard (ppb) dans un produit (lait, viande, œufs, miel) que les scientifiques et les autorités considèrent sans risque sanitaire pour le consommateur et sans effet sur les processus de fabrication. Cette LMR ne doit pas être dépassée pour des aliments issus des productions animales (Fabre, 2006).

5.2.6.2. Fixation de la LMR :

La notion de LMR constitue un compromis entre les attentes des consommateurs et les contraintes des producteurs permettant, sans interdire l'utilisation des médicaments, leur utilisation en toute sécurité. Cette LMR est calculée en prenant en compte d'une part le risque toxicologique et, d'autre part, l'effet potentiel des résidus sur la flore digestive de l'homme.

La LMR toxicologique est définie pour assurer la sécurité du consommateur. Cette notion intègre tous les éléments liés à la toxicité de la molécule à court ou à long terme,

quelle que soit la nature des effets observés sur l'individu ou sur sa descendance (Fabre, 2006).

La LMR bactériologique est une limite qui vise, quant à elle, à garantir l'absence d'effet des résidus d'antibiotiques sur la flore digestive humaine. Elle est prise en compte indépendamment du fait que cette modification ait ou non un effet sur l'homme (Fabre, 2006).

La LMR finale (officielle) prend la valeur la plus basse entre la LMR toxicologique et la LMR bactériologique (Fabre, 2006).

Selon FABRE, la fixation de la LMR s'appuie sur trois notions essentielles :

a-recherche de la Dose Sans Effet (DSE) sur l'animal par différents tests biologiques,

b-partant de cette DSE et de facteurs de sécurité (100 ou 1000), calcul d'une Dose Journalière Admissible (DJA) : consommation inférieure à 1 pour 100 ou pour 1000 de la concentration qui entraîne un effet,

c-partant de cette DJA, de la connaissance de la consommation alimentaire moyenne des habitants et de l'analyse de la répartition dans les différents tissus et organes, on calcule les LMR (lait, viande, miel) (Fabre, 2006).

5.2.7.Lien entre temps d'attente et LMR :

Les vétérinaires praticiens ou les éleveurs ne peuvent pas estimer la concentration résiduelle dans les tissus ou dans le lait qui dépend de plusieurs facteurs liés au médicament tels que la forme galénique (émulsion, suspension, ...) et les conditions d'emploi (posologie, voie d'administration, ...), mais aussi à l'animal (état physiologique, race, ...). Ils ne peuvent donc pas utiliser directement la LMR.

Il faut alors déterminer un temps pour lequel les concentrations résiduelles dans les productions animales sont inférieures aux LMR après la dernière administration du médicament. Ce temps est appelé temps d'attente et il est défini dans la Directive européenne 81/851/CEE. Il correspond au délai entre la dernière administration de la

spécialité à des animaux sous les conditions normales d'emploi et la production de denrées alimentaires issues de ces animaux, afin de garantir que ces denrées ne contiennent pas de résidus en quantités supérieures aux LMR (Laurentie, Sanders, 2002). Le temps d'attente définit ainsi la durée pendant laquelle l'animal traité ne doit pas être abattu ou les denrées alimentaires produites par l'animal traité (lait, œufs, miel) ne peuvent être commercialisées en vue de la consommation humaine (Laurentie *et al.*, 2002).

Le respect du temps d'attente garantit, pour le consommateur, que la quasi-totalité des denrées alimentaires issues des animaux traités auront des concentrations en résidus proches ou inférieures à la LMR (Laurentie *et al.*, 2002).

5.2.8. Risques présentés par les résidus :

Selon SCIPPO, les risques présentés par les résidus suite à leur utilisation chez les animaux sont de trois ordres :

- risques pour la santé publique,
- risques pour la santé animale,
- risques pour l'environnement (Scippo, 2008).

5.2.8.1. Risques pour la santé publique :

5.2.8.1.1. Toxicité directe :

Les antibiotiques dont l'utilisation est actuellement interdite et qui présentent plus de toxicité sont le Chloramphénicol et les Nitrofurannes (interdits actuellement).

Les Nitrofurannes sont soupçonnés de foeto-toxicité.

Certains Sulfamides sont foetotoxiques à forte dose. Ces molécules passent dans le lait maternel, et sont toxiques pour les nourrissons de moins d'un mois. Ils ont des effets néfastes sur le matériel génétique et notamment l'ADN, sur la reproduction et sur la fertilité, et une toxicité pour le système nerveux et le système immunitaire (Chataigner et Stevens, 2005).

5.2.8.1.2. Risques allergiques liés à la présence de résidus :

5.2.8.1.2.1. Les différents mécanismes immunologiques responsables des réactions d'hypersensibilité :

Les principes actifs des médicaments tout comme les molécules de faible poids moléculaire (haptènes) peuvent se lier de façon irréversible à des grosses molécules, très souvent de nature protéique et appelées molécules porteuses. Il se forme alors un complexe qui peut être immunogène et allergène.

La réponse immunitaire allergique comporte deux phases : la phase sensibilisante et la phase déclenchant. Ces deux phases nous permettent de distinguer deux particularités chez les antigènes :

-l'allergénicité d'un antigène qui correspond à sa capacité à induire la production d'immunoglobulines spécifiques de type E (Ig E),

-l'immunogénicité d'un antigène qui correspond à sa capacité à être reconnu par les anticorps ou par certaines structures cellulaires et ainsi provoquer une réaction de type allergique chez les individus sensibilisés (Fiscus-Mougel, 1993).

Tableau n°2 : Classification de GELL et COOMBS des réactions immuno-allergiques (Demoly *et al.*, 2000).

Type	Dénomination	Effecteur et mécanisme	Réaction clinique
I	Hypersensibilité immédiate ou anaphylaxie	IgE, mastocytes et basophiles	Choc anaphylactique, angio-oedème, urticaire, bronchospasme
II	Hypersensibilité par cytotoxicité	IgG, IgM, complément, phagocytose	Cytopénies et/ou néphrites
III	Hypersensibilité par complexes immuns	Précipitines, IgM, IgG, complément	Maladie sérique, fièvres, urticaire, glomérulonéphrites, vascularites
IV	Hypersensibilité retardée	Lymphocytes T	Eczémas de contact, éruptions maculopapuleuses

Les mécanismes immunologiques d'hypersensibilité aux résidus d'antibiotiques sont variés et peuvent correspondre aux quatre types de réactions immunologiques selon la classification de GELL et COOMB (Demoly *et al.*, 2000).

5.2.8.1.2.2. Antibiotiques responsables d'allergies à la dose thérapeutique :

En médecine humaine, des allergies à certains antibiotiques peuvent être responsables d'accidents de type allergique à la dose thérapeutique : principalement les β -lactamines, les Tétracyclines, les Sulfamides, les Quinolones et les Macrolides.

Les réactions allergiques aux β -lactamines représentent la cause la plus fréquente d'allergies médicamenteuses, compliquant de 0,7 à 10 % des traitements par Pénicillines, dont 1 sur 5 000 anaphylaxies graves, parfois fatales. Aux Etats-Unis, le nombre de décès par chocs anaphylactiques aux Pénicillines est proche de 500 par an.

Les allergies aux Sulfamides sont responsables de réactions le plus souvent cutanées retardées, après une à trois semaines de traitement. La plupart de ces réactions sont modérées et limitées (éruptions cutanées, fébricules), tandis que les réactions hématologiques (cytopénies) et hépatiques (cytolyses), les fièvres retardées et certaines autres réactions sévères d'intolérance sont rares mais plus fréquentes chez les sujets porteurs du virus du SIDA.

L'allergie aux Quinolones est considérée comme rare (0,1 à 2 % des traitements). Les réactions observées sont évocatrices de mécanismes dépendants des Ig E. L'allergie aux Macrolides est également rare (0,4 à 2,5 % des traitements).

D'une manière générale, les allergies aux antibiotiques sont la principale cause de réactions immuno-allergiques médicamenteuses en médecine humaine (Demoly *et al.*, 2000).

5.2.8.1.2.3. Rôle des résidus d'antibiotiques dans des accidents allergiques liés à l'alimentation :

5.2.8.1.2.3.1. Responsabilité des résidus d'antibiotiques :

Les résidus d'antibiotiques sont parfois évoqués comme cause dans les réactions allergiques observées chez l'homme suite à la consommation de denrées d'origine animale (Jeon *et al.*, 2008). Dans la grande majorité des cas, les réactions allergiques ont pour origine les composants même de la nourriture et non d'éventuels résidus (Burgat-Sacaze, 1981).

Cependant, au vu du réel potentiel allergénique de certaines molécules antibiotiques et de leur éventuelle présence dans les denrées d'origine animale, on ne peut pas exclure le rôle de ces résidus dans ces accidents allergiques. En effet, ils réunissent plusieurs conditions pouvant donner lieu à des manifestations de type allergique :

- les concentrations sont très faibles,
- l'administration a lieu par voie orale,
- l'exposition est occasionnelle et discontinue.

La réaction de type III correspond à une réaction inflammatoire due au dépôt de complexes antigène-anticorps dans le système vasculaire et se manifeste par des réactions de type fièvre induite, un syndrome « maladie du sérum » ainsi que par la possibilité de rash érythémateux. Suite à l'ingestion de résidus d'antibiotiques, on peut supposer que des complexes immuns puissent se former et entraîner ces réactions cutanées ou ces maladies sériques.

La réaction de type IV, qui correspond à des allergies de contact, est assez improbable dans le cas des résidus présents dans les denrées alimentaires.

Les cas rapportés depuis 1955 mettent principalement en cause les antibiotiques de la famille des Pénicillines. En effet, leur pouvoir allergisant est fort et elles sont largement utilisées chez l'homme et chez l'animal (Fiscus-Mougel, 1993).

5.2.8.1.2.3.2. Risques cancérigènes liés à la présence de résidus

Certains antibiotiques ont des propriétés carcinogènes connues. Les résidus de ces antibiotiques peuvent avoir un effet carcinogène sur le long terme, suite à une consommation régulière d'aliments contenant ces résidus. Ces antibiotiques ou composés utilisés comme antibiotiques sont alors interdits d'utilisation chez les animaux de production. C'est le cas des Nitrofuranes, des Nitroimidazoles et du vert Malachite utilisé chez les poissons.

Les Nitrofuranes, par exemple, incluant la Nitrofurazone, sont des antibiotiques qui sont utilisés en médecine humaine pendant une courte durée chez les patients. Ces molécules sont bien connues comme carcinogènes génotoxiques. L'expérimentation animale a montré que leur utilisation prolongée pouvait être à l'origine de modifications du matériel génétique et de l'apparition de tumeurs. Le pouvoir mutagène et le pouvoir carcinogène potentiels de ces composés proviennent de la nitro-réduction du médicament, conduisant à la formation de métabolites électrophiles et à leur fixation à l'ADN.

Ces composés sont rapidement métabolisés dans l'organisme et leur stabilité *in vivo* n'excède pas quelques heures. Ainsi, la majeure partie des résidus de Nitrofuranes dans les denrées alimentaires sont liés aux protéines, principalement de manière covalente (Leitner

et al., 2001 ; MacCracken, Kennedy, (a) (b) 1997), leur pouvoir cancérogène est alors annihilé (Bernard, 2003). La fixation des composés chimiques génotoxiques aux protéines est un effet biologique non défavorable qui opère comme un mécanisme de défense en abolissant réellement le potentiel génotoxique des composés électrophiles et de cette façon en prévenant l'attaque électrophile de l'ADN. Ces composés formés avec les acides aminés dans les protéines sont extrêmement stables (il n'existe pas de mécanisme de réparation contrairement à ce qui se passe avec les composés de l'ADN) et sont éliminés presque inchangés dans les urines suivant ainsi le cycle normal des protéines. Mais les complexes « résidu de Nitrofurane-protéine » sont alors suspectés d'avoir un effet allergique.

5.2.8.1.2.3.3. Risques liés à la modification de la flore digestive par les résidus d'antibiotiques :

Certains résidus d'antibiotiques ayant encore une activité contre les bactéries, sont potentiellement capables de modifier la microflore intestinale de l'homme (Corpet, Brugère, 1995). La présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires peut ainsi entraîner un risque d'affaiblissement des barrières microbiologiques et de colonisation de l'intestin par des bactéries pathogènes ou opportunistes.

5.2.8.1.2.3.3.1. La flore intestinale : effet de barrière et résistance à la colonisation :

L'activité des résidus d'antibiotiques peut provoquer la mort de certaines bactéries ou diminuer leur aptitude à proliférer dans l'intestin : vitesse de croissance diminuée, affinité pour un substrat nutritionnel diminuée ou adhésion diminuée.

L'atteinte de certaines populations bactériennes qui font partie de la flore normale entraîne le développement d'autres populations bactériennes pouvant être pathogènes ou opportunistes. Ce phénomène est appelé « abaissement des barrières microbiologiques » (Tancrede *et al.*, 1977) ou « diminution de la résistance à la colonisation » (Vanderwaaij, 1992 ; Vollaard, Clasener, 1994). L'effet de barrière est ainsi défini comme l'action antagoniste exercée par la microflore envers certaines bactéries, notamment celles qui viennent de l'extérieur (Corpet, Brugère, 1995).

Des souris axéniques inoculées avec une microflore humaine, sont traitées avec un antibiotique (la Tétracycline) à différentes doses via l'eau de boisson, afin d'évaluer l'effet de barrière et la résistance à la colonisation de la microflore vis-à-vis de souches de salmonelles exogènes. L'étude a montré que la résistance à la colonisation de la microflore des souris est détériorée lorsque celles-ci sont traitées avec 12,5 mg/kg/jour de Tétracycline, une dose correspondant à environ la moitié des doses utilisées en thérapeutique (Perrin-Guyomard *et al.*, 2001).

Une étude avec un protocole similaire utilise la Ciprofloxacine à différentes doses via l'eau de boisson. Les souris reçoivent ensuite une dose de salmonelles exogènes. L'étude a montré que les salmonelles persistent dans les fèces des souris dès que celles-ci sont traitées avec 0,125 mg/kg/jour de Ciprofloxacine, ce qui indique que la microflore de barrière a été altérée par le traitement antibiotique (Perrin-Guyomard *et al.*, 2005).

5.2.8.1.2.3.3.2. Risque microbiologiques pour le consommateur :

L'affaiblissement des barrières microbiologiques peut avoir plusieurs conséquences néfastes pour la Santé Publique ou pour l'individu (Cerniglia, Kotarski, 2005).

5.2.8.1.2.3.3.2.1. Développement d'une pathologie gastro-intestinale :

Une bactérie pathogène, en transit ou présente en petit nombre, peut devenir dominante dans l'écosystème digestif causant une maladie pouvant être grave (*Salmonella*, *Clostridium*, *Campylobacter* sp.) (CVMP/VICH/467/03-FINAL-corr, 2004). Par exemple, la Clindamycine à dose thérapeutique favorise l'apparition de colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile*. Des traitements thérapeutiques mal conduits favorisent la salmonellose chez les personnes ingérant de l'alimentation contaminée. Certains antibiotiques peuvent également entraîner des diarrhées d'étiologie inconnue, où l'on ne peut pas isoler de pathogène dans les selles (Corpet, Brugère, 1995).

5.2.8.1.2.3.3.2.2. Déséquilibre ou modification de la flore digestive augmentant le risque d'infection associée :

Une bactérie opportuniste, potentiellement pathogène pour certains individus sensibles peut augmenter en nombre dans l'intestin, augmentant le risque d'infection pour l'individu atteint ainsi que le risque de dispersion dans la population (Chataigner, 2004). Les bactéries en cause sont des entérobactéries, *Pseudomonas*, des entérocoques, des staphylocoques et même des levures. Les personnes sensibles sont les patients cancéreux immunodéprimés par la chimiothérapie, les patients des unités de soins intensifs infectés via les cathéters et les femmes sujettes à des infections urinaires répétées.

5.2.8.1.2.3.3.2.3. Apparition de souches résistantes aux antibiotiques :

Une bactérie résistante aux antibiotiques peut être sélectionnée par un résidu d'antibiotique, soit directement par l'élimination de la bactérie sensible correspondante, soit indirectement par l'affaiblissement des barrières. Les bactéries non pathogènes résistantes aux antibiotiques ne sont pas dangereuses. Cependant, la gravité des infections opportunistes est très augmentée par les résistances. De plus, ces résistances peuvent être transmises à des bactéries pathogènes si leur support génétique est mobilisable (plasmide, transposon) (Corpet, Brugère, 1995).

5.2.8.1.2.3.3.2.4. Modification de l'équilibre de la flore digestive

L'équilibre de la flore peut être modifié de façon significative, mais sans conséquence néfaste. Ainsi, un antibiotique peut faire augmenter la densité d'une population bactérienne sans danger connu (par exemple, *Bifidobacterium* ou *Eubacterium sp.*) ou la rendre plus résistante à l'antibiotique (Corpet, Brugère, 1995). Inversement, la densité d'une population bactérienne peut aussi diminuer suite à la présence d'un antibiotique : diminution des aérobies et notamment les *Enterobacteriaceae* en présence de Ciprofloxacine (Perrin-Guyomard *et al.*, 2005). Le métabolisme de certaines molécules par la flore peut également être modifié par les résidus, sans conséquence néfaste connue.

Une étude utilisant un modèle chimiostatique de flore intestinale de l'humain en bonne santé, a étudié les effets de la Tétracycline, de la Néomycine et de l'Erythromycine à différentes doses devant simuler les concentrations fécales d'antibiotiques résultant de la consommation d'une denrée d'origine animale contenant des résidus d'antibiotiques. La Néomycine et l'Erythromycine réduisent le métabolisme des acides biliaires par les bactéries, la Néomycine augmente la concentration en propionates et entraîne une diminution d'activité de l'azoréductase. La dose sans effet microbiologique a été évaluée dans cet essai à 15 mg/personne de 60 kg/jour pour la Tétracycline et l'Erythromycine et à 1,5 mg/personne de 60 kg/jour pour la Néomycine (Carman *et al.*, 2005).

5.2.9. Autres dangers : conséquences pour la fabrication de produits fermentés :

La présence de résidus d'antibiotiques dans le lait présente des conséquences néfastes pour la technologie laitière de fabrication de produits fermentés. Ces conséquences néfastes résultent essentiellement de l'inhibition partielle ou totale des phénomènes de fermentation bactérienne nécessaires à la fabrication de nombreux produits laitiers. Les fabrications les plus sensibles sont celles où interviennent les ferments lactiques et les germes d'aromatisation : yaourt, fromages à caillage acide et à caillage mixte, crème et beurres maturés. En effet, même une faible quantité d'antibiotique suffit en général à inhiber ces ferments (Fiscus-Mougel, 1993).

Les trois phases de la fabrication des fromages sont : caillage ou coagulation du lait, égouttage du caillé et affinage du caillé.

Pour la fabrication des crèmes et beurres, les phases sont : écrémage et butyrication (Foucaud *et al.*, 2007).

Au cours de la fabrication du fromage, la présence de résidus d'antibiotiques modifie profondément l'équilibre normal de la flore microbienne présente dans le lait, souvent en faveur des bactéries coliformes (germes de contamination fécale). Le caillage se fait normalement, mais les ferments lactiques vrais, sensibles aux antibiotiques, sont inhibés.

L'acidification du caillé ne se produit pas et l'égouttage naturel et spontané s'effectue mal : le caillé reste volumineux, visqueux, mou et gorgé de lactosérum : c'est le caillé floconneux.

La flore coliforme, insensible à la Pénicilline grâce à une pénicillinase, se développe dans le caillé. Elle fermente le lactosérum résiduel en fermentation gazeuse dont les gaz s'accumulent dans le caillé en faisant apparaître de multiples petits trous et gonfler la pâte. Le manque d'acide lactique ne permet pas le développement des moisissures de surface qui sont remplacées par des moisissures anormales. Enfin, la pâte se trouve rapidement envahie par des germes de putréfaction (Giraudet, 1978).

Les crèmes et les beurres subissent une perte de goût ou d'arôme. L'arôme du beurre est dû à la présence de diacéthyle, produit du métabolisme de *Streptococcus diacetylactis*, principal ferment d'arôme. D'autre part, l'aromatisation doit se faire en milieu acide et les antibiotiques retardent ou empêchent la phase d'acidification (Fiscus-Mougel, 1993).

Les différents ferments ne sont pas sensibles de la même manière aux différents résidus d'antibiotiques présents dans le lait. Les laits contaminés par la pénicilline posent de sérieux problèmes en laiterie. Dès 0,01 ppm, la production d'arômes cesse. A 0,05 ppm, la fermentation lactique est ralentie de façon significative et de 0,1 à 0,2 ppm, l'acidification est arrêtée. Ainsi, une très petite quantité de résidus d'antibiotiques peut perturber les techniques de transformation du lait (Mourot, Loussouarn, 1981 ; Heeschen, Bluthgen, 1990).

5.2.10. Risques pour l'environnement :

Il est aujourd'hui admis qu'après un traitement antibiotique, les animaux excrètent dans leur environnement une fraction de la dose administrée : elle est présente notamment dans les fumiers ou les lisiers, ainsi que dans les poussières en suspension avant d'être dégradée plus ou moins rapidement dans les fosses de rétention. En effet, on constate de fortes disparités dans le temps de demi-vie selon la molécule : la Tylosine, par exemple, est dégradée beaucoup plus rapidement que l'Oxytétracycline, détectable dans le fumier de veaux traités pendant 5 mois contre moins de 45 jours pour la Tylosine. Ceci implique une

persistance longue de certains antibiotiques dans l'environnement, ces derniers pouvant alors être présents dans les eaux de surface ou les rivières. Ceci conduit donc à une pollution chimique de l'environnement, avec une action sur la flore microbienne pouvant être la même que sur la flore commensale, d'autant plus que les antibiotiques excrétés le sont à des doses très inférieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) (Devie *et al.*, 2006 ; Chatellet, 2007).

L'administration d'antibiotiques, par la sélection de mutants résistants dans la flore intestinale des animaux traités, peut avoir des conséquences indirectes sur l'environnement : par la défécation, les animaux excrètent certains de ces mutants, qui peuvent alors, par les mécanismes génétiques de transfert de résistance déjà évoqués plus haut, transmettre leurs mécanismes d'échappement aux bactéries environnementales. Ces mutants peuvent accidentellement contaminer les denrées alimentaires : c'est ainsi qu'après l'utilisation, entre 1983 et 1990, de la Streptothricine en ex-Allemagne de l'Est pour l'alimentation animale, les premières souches résistantes d'*E. coli* sont apparues deux ans plus tard, ont transmis leur gène de résistance par l'intermédiaire d'un transposon, aboutissant à l'émergence de mutants résistants à l'antibiotique chez les porcs mais aussi chez les éleveurs et les membres de leur famille. Des souches résistantes d'*E. coli* sont fréquemment retrouvées lors de l'analyse des eaux usées, et il est prouvé que ces dernières peuvent très bien y survivre, et échanger entre elles des plasmides porteurs de gènes de résistance. Les eaux usées sont utilisées pour irriguer, et des bactéries résistantes ont été retrouvées sur des plantations 15 jours après qu'elles eussent été arrosées. De plus, un animal peut se contaminer en s'abreuvant aux eaux de surface. De la même façon, des bactéries d'origine fécale sont épandues avec le fumier, et par conjugaison peuvent transmettre leurs éventuels gènes de résistance aux bactéries du sol. L'utilisation des antibiotiques en élevage représente donc un risque de sélection de résistance chez les bactéries environnementales (Devie *et al.*, 2006 ; Chatellet, 2007).

Les pratiques vétérinaires alternatives regroupent les pratiques de phyto-aromathérapie, homéopathie et phagothérapie, observations et toute autre forme de médecine alternative curative ou préventive. Il y a depuis quelques années un regain d'intérêt pour ces médecines en élevage, car les consommateurs les considèrent moins agressives et plus respectueuses de la nature que les médicaments habituels (Bruttin et Harald,2005).

Il existe plusieurs pratiques vétérinaires alternatives, dont les plus répandues sont (Bruttin et Harald,2005) :

6.1. Phyto-aromathérapie :

Une huile essentielle est l'âme de la plante aromatique. C'est l'essence volatile extraite de plantes aromatiques par distillation. Il s'agit d'une substance complexe qui contient des molécules aromatiques dont l'action bénéfique sur la santé est étudiée et mise en pratique par l'aromathérapie.

L'aromathérapie propose de soulager certains maux en utilisant les huiles essentielles issues des plantes aromatiques. Très précieuses, ces huiles nécessitent parfois une grande quantité de matière végétale. Par exemple, pour obtenir 20 cl d'huile essentielle de thym, il faudra en distiller une tonne. Chaque plante a ses propriétés.

Les huiles essentielles ont des propriétés anti-infectieuses comparables aux antibiotiques chimiques, comme le prouve l'aromatogramme qui mesure *in vitro* leur pouvoir bactéricide.

D'après l'aromathérapeute CHRISTIAN PEREZ, « les huiles essentielles couvrent un grand nombre de germes avec des spectres assez larges. Ce qui est important, c'est d'utiliser des huiles essentielles "chémotypées", c'est-à-dire dont on connaît exactement la composition chimique, car ainsi on peut soigner au plus juste et sans effets secondaires ».

Les huiles essentielles peuvent être administrées à tout âge en respectant scrupuleusement la notice d'emploi et en veillant aux contre-indications. Trois gouttes trois fois par jour est généralement la dose recommandée pour un adulte. L'aromathérapie s'utilise par voie orale, cutanée, respiratoire et olfactive.

Les antibiotiques naturels révèlent toute leur efficacité dans les solutions concentrées, comme, le plus souvent, les huiles essentielles. Par exemple, selon les chercheurs de l'université de Perth en Australie, l'huile essentielle de *Melaleuca* est un traitement plus que valable contre les staphylocoques résistants à la Méricilline, puisqu'il est deux fois plus efficace que les traitements conventionnels.

L'huile essentielle de basilic mérite aussi le nom d'antibiotique naturel contre l'otite aiguë. Le centre hospitalier universitaire de Reykjavik en Islande a guéri 80 % de ses rats de laboratoires grâce à cette solution (Bruttin et Harald,2005).

6.2. Homéopathie :

L'homéopathie est une méthode thérapeutique qui vise à soigner l'animal en lui administrant des doses infinitésimales de remèdes entièrement naturels. Elle est pratiquée un peu partout dans le monde et se base sur le fait que le corps possède en lui la force de générer un processus naturel de guérison. À partir de ce fait, les homéopathes soutenaient qu'il importait plus de trouver les moyens de stimuler le processus naturel de guérison inhérent à tout organisme vivant que de connaître la cause spécifique de la maladie.

Le principe du traitement homéopathique est d'utiliser le pouvoir de substances naturelles issues des plantes, des animaux ou des minéraux, afin de soigner ou de soulager une pathologie.

Cette méthode est critiquée car personne ne connaît aujourd'hui le mécanisme d'action de l'homéopathie, il nous est donc impossible de vous l'expliquer. Nous savons simplement qu'il s'agit d'un mécanisme dû à une dilution extrême des doses.

L'homéopathie est considérée comme une médecine douce qui ne remplace pas la médecine classique mais peut venir en complément de celle-ci. Elle est souvent utilisée pour des pathologies hivernales (rhume, grippe, gastro entérite, ...). Elle peut être une alternative efficace aux antibiotiques, elle soigne bien les infections, notamment l'otite aiguë purulente ou la rhinite infectée.

L'homéopathie peut donc éviter la prise d'antibiotiques mais n'assure pas l'efficacité totale de la destruction des bactéries (Bruttin et Harald,2005).

6.3. Phagothérapie :

La phagothérapie est généralement considérée comme sûre. Elle a une action rapide, quasi immédiate, dès que la bactérie exacte est identifiée et que les phages sont administrés. Les bactériophages sont souvent très spécifiques, ne s'adressant qu'à une seule ou qu'à quelques souches de bactéries bien déterminées. Les phages sont choisis de façon à ne pas nuire aux bactéries utiles comme celles qui sont normalement présentes dans la flore intestinale, sur les muqueuses ou sur la peau ; ainsi sont réduites les probabilités d'infections opportunistes qui se développent après la sélection de certaines bactéries minoritaires au cours d'une antibiothérapie. Les antibiotiques traditionnels ont habituellement un effet plus général, détruisant aussi bien les bactéries nuisibles que les bactéries utiles comme celles qui facilitent la digestion des aliments, ce qui n'est pas sans effet sur le transit intestinal. C'est ainsi que la colite pseudo-membraneuse provoquée par *Clostridium difficile* est une redoutable complication qui survient dans les collectivités des personnes âgées.

Les cellules qui constituent les organismes eucaryotes (humains, animaux, plantes, ...) dans lesquels sont introduits les bactériophages sont ignorées par ceux-ci. En conséquence on n'observe que très peu d'effets secondaires dans l'organisme soigné : il n'y a notamment aucun effet tant sur les fonctions hépatiques que rénales.

On peut aussi avancer que les bactériophages ont un indice thérapeutique (dose thérapeutique/dose toxique) très élevé - si tant est qu'il y ait une dose toxique - en comparaison des médicaments. Cela signifie que les quantités administrées n'ont pas besoin d'être ajustées selon le poids et l'état physiologique de la personne traitée.

Les mécanismes de résistance qui empêchent les antibiotiques d'agir sur les bactéries n'ont aucune influence sur l'activité lytique des bactériophages. Les phages peuvent donc être utilisés pour traiter des infections bactériennes qui ne répondent pas aux antibiotiques classiques.

Les bactériophages ont été largement utilisés dans le passé pour lutter contre les bactéries pathogènes dans de très nombreuses infections. Il n'a jamais été signalé d'effets secondaires graves, ce qui n'est pas le cas avec beaucoup d'antibiotiques : allergie aux Pénicillines, toxicité des Aminosides, etc. (Bruttin et Harald,2005).

CONCLUSION

Les antibiotiques font partie du quotidien des vétérinaires et des éleveurs. En effet, l'intensification de la production induit un recours plus courant aux anti-infectieux.

L'observance du traitement par l'éleveur dépendra fortement du choix de la voie d'administration et du prix des composés retenus.

Le vétérinaire a une place centrale dans la maîtrise de l'utilisation des antibiotiques en santé animale. Il intervient notamment au stade de la conception, du développement, de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire antibiotique, mais aussi et surtout dans sa distribution, son administration ainsi que dans le contrôle des bonnes pratiques de son utilisation.

La conservation d'un arsenal antibiotique efficace nécessite que toute utilisation d'un antibiotique soit raisonnée. Cette démarche repose sur une quadruple analyse : clinique, bactériologique, pharmacologique et toxicologique ». En effet, pour que l'antibiothérapie soit efficace, il faut que la les bactérie(s) en cause soi(en)t sensible(s) à la (les) molécule(s) choisie(s), que l'antibiotique parvienne rapidement au site infectieux, et qu'il y persiste suffisamment longtemps à une concentration active. Cela revient à appliquer la règle de « frapper vite, fort et longtemps ». De plus, le traitement choisi ne devra pas aggraver le pronostic en ayant des effets secondaires incompatibles avec le statut médical du patient et être judicieusement choisi afin de limiter la sélection de souches résistantes. En médecine vétérinaire, il faudra tenir également compte de son coût et de sa facilité d'administration à l'animal. Prescrire un antibiotique est donc un exercice difficile, qui a des implications en santé animale, en santé publique ou d'un point de vue environnemental.

Ce travail avait pour but d'essayer de guider le clinicien dans la mise en place des différentes étapes de raisonnement, Les grands principes de pharmacocinétique et de pharmacologie générale appliqués à l'antibiothérapie seront abordés. Les critères d'évaluation de l'efficacité d'un antibiotique, leurs spectres d'activité naturelle et les spectres actualisés en fonction de l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques pour les souches animales seront développés pour aboutir à un choix raisonné de la molécule.

Références bibliographiques

AFSSA., 2006. *Usages vétérinaires des antibiotiques . résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine* , Maisons-Alfort , 214 pages.

ANDREMONT A. , 2000. Impact des antibiotiques sur l'écologie de la résistance bactérienne .rôle du tube digestif.303 ,178–184.

ANNE B., HARALD B., 2005. Human Volunteers Receiving Escherichia coli Phage T4 Orally. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49, n° 7, p. 2874-2878.

BOURIN,M., LIEVRE,M., ALLAIN,H .,1993 . Cours de pharmacologie, 3ème éd, 291- 307p.
BOUSQUET M., TOUTAIN P., 2012. Impact du schéma posologique sur la résistance. *Bulletin des GTV*, 64, 29–31.

CARMAN R.J., SIMON M.A., PETZOLD H.E.,2005.Antibiotics in the human food chain . *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 43, 168-180.

CERNIGLIA C.E., KOTARSKI S.,2005. Approaches in the safety evaluations of veterinary *.Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics*28, 3-20.

CHATAIGNER, B.,2004. Contamination par des résidus d'antibiotiques.*Thèse de Doctorat vétérinaire*, Toulouse, 103p.

COLLECTIF .,2008. Résistance des micro-organismes aux agents antibactériens. *In Le Manuel Vétérinaire Merck*. 3eme Ed, Paris, 2053–2054P.

CORPET D.E., BRUGERE H.B. ;1995 . Résidus antibiotiques dans les aliments d'origine animale .

CVMP-VICH, 2004 Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food .general approach to establish a microbiological ADI, 23p.

D' COSTA V. M., KING C. E., KALAN L., MORAR M., SUNG W.W.L., SCHWARZ C., *et al.* 2011. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 477, 457–461.

DEMOLY P., BOUSQUET J., GODARD P., MICHEL F.B.,2000. Actualité des allergies médicamenteuses issues des antibiotiques et médicaments antirétroviraux *Bull. Acad. Nationale Méd*184 ,761-774.

DUVAL. J ., SOUSSY. C-J .,1990.Antibiothérapie., 4ème édition, PP 3-58.

DZIEDZIC E.,1988 . Les résidus de médicaments vétérinaires anthelminthiques *Thèse de Doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard*, Lyon, 192p.

FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION),2012. *The Judicious Use of Medicaly Important Antimicrobial Drugs in Food-Producing Animals*, PP.26.

FERRON A .,1994.La résistance des bactéries aux antibiotiques. *In Bactériologie médicale*. 15eme Ed., Paris,PP . 12 .

FRENCH G. L.,2010. The continuing crisis in antibiotic resistance.*Int. J. Antimicrob. Ag.*, 36P.

GILLESPIE H.,2001. Antibiotic resistance in the absence of selective pressure.*Int. J. Antimicrob. Ag.*, 17,PP. 171–176.

GUERIN V., 2010. Les mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques. *In Journées nationales GTV*. Lille, PP. 93-101.

GUILLOT J., LAFONT J., CHASLUS E.,1983. Antibiothérapie en médecine vétérinaire et antibiorésistance en pathologie animale. *Recl Med Vet*, 159,PP. 581–589.

HAENNI M., JOUY E., MADEC J.-Y., LAURENT F. (2012). *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) : un passage entre l'homme et l'animal? *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation*, 53,PP. 40–42.

HELLALI K.,(1999). Pharmacologie fondamentale et clinique a l'usage des étudiant en médecine. ENAG édition. p 135.

JEAN-P ., 2002.*Inventer la biomédecine : la France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant*, Paris .

JEAN-P .,2004 " Antibiotique ", in *Dictionnaire de la pensée médicale*, 2EME ED. Paris .

*Journal of Chromatography*771, pp.349-354.

JOUY E., MEUNIER D., MARTEL L,2002 .Méthodologie du réseau national de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les principales bactéries pathogènes des animaux de rente (RESAPATH) *Bull. Acad. Vét. de France*155, pp.259-266.

KAYSER F. 1999. Evolution of resistance in microorganisms of human origin.*Vet. Microbiol*35,pp . 257–267.

KESTEMAN AS.,2009. Influence des facteurs associés à une antibiothérapie de type métaglycémique sur les relations pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) des antibiotiques – Conséquences sur les schémas posologiques et sur l'émergence de résistance. Thèse de doctorat en Pharmacologie, Université de Toulouse III. 185 p.

KLEIN G.,1999. Food as a potential vector for antibiotic resistances. Relevance of residues and selected foodborne pathogens *Berliner und MunchenerTierarztlicheWochenschrift*, 112 ,pp 365-369.

LABIE C.,1982. Actualités et réalités du problème des résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale 2eme ED . ENVL,pp.149-160.

LECHAT.P .,1975 Abrégés de pharmacologie médicale, 2eme Ed, pp.85- 86.

LECHAT.P .,2007 Pharmacologie, Service de pharmacologie Université Paris-VI, DCEM1., p307.

MAC C., KENNEDY D.,1997 (b) ;The bioavailability of residues of the furazolidone metabolite 3-amino-2-oxazolidinone in porcine tissues and the effect of cooking upon residue concentrations *Food Additives and Contaminants* 14,pp.507-513.

MAC C., KENNEDY D.,1997(a) ;Determination of furazolidone in animals feeds using liquid chromatography with U.V. and thermospray mass spectrometric detection

MADEC J.-Y., 2012. Antibiorésistance : le passage Animal-Homme, mythe ou réalité? *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation*, 53, pp50–52.

MADEC J.-Y., HAENNI M., JOUY E., 2012. Les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de dernières générations : de l'animal à l'Homme. *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation*, 53,pp.37–39.

MARTEL J., MOULIN G., COUDERT M. 1982. Surveillance de l'évolution de l'antibiorésistance des espèces bactériennes pathogènes chez les bovins. *Bull.Lab.Vet*, 7,pp.45–48.

MARTEL J.,1996. *La résistance aux antimicrobiens - Antibiothérapie vétérinaire, Quel avenir?* Editions Virbac, Paris, 77 p .

MAUR. N .,1990.Vade-mecum des antibiotiques, 5ème édition.

MILHAUD .G .,1978 .L'utilisation rationnelle des médicaments vétérinaire et le temps d'attente, recueil médecine vétérinaire Tome 154pp.177-185.

MILHAUD G., PERSON J.M.,1918 . Evaluation de la toxicité des résidus d'antibiotiques dans le lait *Rec. Méd. Vét*157.pp179-185.

MOULIN G.,2012. Les objectifs et les moyens du suivi des consommations d'antibiotiques. *In EcoAntibio2017 - Evaluer la consommation d'antibiotiques à usage vétérinaire et la réduire.* Paris.,pp5

NEELY AN., HOLDER IA., 1999. Antimicrobial resistance.*Burns*, 25,pp.17–24.

PERRIN P.,2012. *Suivi de l'antibiorésistance au niveau d'un laboratoire en Europe.* Présentation PowerPoint. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. Département des Productions Animales et de Santé Public, Cours de 5ème année OSCAR Semaine "Pathologie infectieuse des ruminants".

- PERRIN-G., COTTIN S., CORPET D.E.,2001. Evaluation of residual and therapeutic doses of tetracycline in the human-flora-associated (HFA) mice model *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 34, pp.125-136.
- PERRIN-G., POUL J.M., CORPET D.E.,2005. Impact of residual and therapeutic doses of ciprofloxacin in the human-flora-associated mice model *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 42, pp.151-160.
- PERROT V. 1998. Une évolution sans doute réversible. *La Recherche*, 314,pp.68–69.
- PUYT J.D .,2002.LES ANTIBIOTIQUES ET ANTIMICROBIENS DE SYNTHÈSE P2.
- PUYT J.D .,2004. Chimiothérapie générale. ENV, Nantes, pp.1-38.
- PUYT. J-D .,GUERIN F .,2006. Médicaments anti-infectieux en médecine vétérinaire. Bases de l'antibiothérapie. pp.1-27.
- RICHARD Y., GUILLOT J., LAFONT J., 1982. Antibiothérapie, antibiorésistance et écologie microbienne. *Rev. Med. Vet.-Toulouse*133, pp .153–167.
- SACHOT E., PUYT J.D.,2001 . Les différents calculs du temps d'attente *Le Point Vétérinaire*, 32, pp .48-51.
- SANDERS P., GICQUEL M., HUMBERT F., 2002 . Plan de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries indicatrices isolées de la flore intestinale des porcs et de la volaille .*Bull. Acad. Vét. de France* 155,pp.267-276.
- SCOTT G., 2009. Antibiotic resistance.*Medicine*, 37, pp.551–556.
- SMITH J., LEWIN C.,1993. Mechanisms of antimicrobial resistance and implication for epidemiology.*Vet. Microbiol*35,pp. 233–242.
- TAO S.H., POUMEYROL M.,1985. Méthodes de détection des antibiotiques dans les viandes par électrophorèse *Rec. Méd. Vét*161, pp.457-463.
- TEALE C.J.,2002. Antimicrobial resistance and the food chain *Journal of Applied Microbiology*, 92,pp.85-89.
- TEUBER M.,2001. Veterinary use and antibiotic resistance.*CurrOpinMicrobiol.*, 5, pp.493–499.
- TOUTAIN PL.,2007. Le médicament vétérinaire et le médicament humain : similitudes, différences et enjeux de santé publique. *In Congrès de physiologie, pharmacologie et thérapeutique*.Toulouse .

VAN DEN.,2001. Human health aspects of antibiotic use in food animals : a review *Tijdschrift voor Diergeneeskunde.*,126, pp.590-595.

VANDAELE, E.,2012. Le lien entre l'usage d'antibiotiques et l'antibiorésistance est-il établi? *Point Vet.*, 331,pp. 8–9.

WITTE, W.,1998. Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science* 279,PP. 996–997.

YAHJ.,1997. L'antibiothérapie spécifique adaptée. Bertis Ed, p 9.

YALA. D ., MERAD A.S., MOHAMEDI. D.,(2001) .Classification et mode d'action des antibiotiques, *Médecine du Maghreb* .p 91.