

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET

INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES



Mémoire de fin d'Etudes

En vue de l'obtention du diplôme de docteur veterinaire

Thème

**Enquête sur l'utilisation des antibiotiques chez
les ruminants dans la région de tiaret**

Présenté par :

- Melle ABDI SARAH

-Melle BEKHADRA DHAOUIA

Encadré par :

Dr. AKERMI AMAR

Année universitaire : 2017 – 2018

*R*emerciement

On Remercie Dieu Le Tout Puissant De Nous Avoir Donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord ; ce travail ne serait pas riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Dr. AKERMI AMAR ; on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel ; pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Notre remerciement s'adresse également à tous nos professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidés et soutenus de près ou de loin principalement à tous l'institut de vétérinaire à Tiaret.

Dédicace

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et ma source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour ma réussite à toi mon papa BENAÏSSA

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur ma vie et mon bonheur ; ma maman qui j'adore.

Aux personnes dont J'ai bien aimé la présence dans ces jours, à mes frères LOTFI ET SA FEMME ET SES ENFANTS REYADH, ISRAA ; ET YOUNES.

Et mes sœurs : HADJER ET SES FILLES ; MERIEM ET SON FIIS FATIMA, NESRINE, BOUCHRA.

à ma grand-mère qui m'a accompagné par leur prière leur douceur que dieu leur prête longue vie et beaucoup de santé et de bonheur dans Cette vie

Je remercie aussi mes amies : ; DHAOUIA ; AMINA, INESS, HOUDA.

Merci à tous ceux qui m'ont apporté, à tous ceux que j'oublie.

Dédicace

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que...

Je dédie ce travail à ...

A mes très chers parents

Les deux personnes qui ont toujours été présentes pour me chérir, me protéger et me soutenir tant moralement que matériellement pour que je puisse atteindre mon but. ; Pour tout le sacrifice qu'ils ont consenti pour mon éducation.

Puisse mon Dieu, le tout puissant, vous protéger et vous accorde meilleure santé et longue vie.

A mes très chers frères

DJAMEL et AMINE et ISMAIL et IBRAHIM

Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Mon cher grand-mère El HadjaISSA.

A mes cousins, cousines, oncles, tantes.

A tous les membres de ma famille BEKHADRA petite et grande

A mes amis(es) : SARAH, AMINA, FAIROUZ, ASMAA.

A tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer.

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

A tous mes professeurs et maîtres avec tous mes respects et mon éternelle reconnaissance.

SOMMAIRE

Lise des figures.....	I
Liste des tableaux	III

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE :

Introduction.....	02
-------------------	----

CHAPITRE I : Etude Des Antibiotiques

Historique.....	
I-Généralité :	06
1-1 /Définition.....	06
I-2 /Découverte.....	06
II /Activité antimicrobienne	08
II-1/Effet bactéricide.....	08
II-2 /Effet bactériostatique	09
II-3 /La concentration minimale inhibitrice (CMI)	09
II-4 /La concentration minimale bactéricide(CMB).....	10
II-5 /Spectre d'activité des antibiotiques	11
II-6 /Association des antibiotiques	12
III /Sélection d'un antibiotique	13
IV /Règle d'utilisation des antibiotiques	14
V /Classification des antibiotiques	14
Les différentes classes d'antibiotique.....	15
1/ Les bêta lactamines.....	15
1-1/Les pénicillines	15
1-2/Les céphalosporines	19
1-3/Les monobactames	21
2/Les aminosides	21
3/Les polypeptides.....	23
4/ Les tétracyclines	26
5-1 /Les macrolides	29
5-2/Les apparentés aux macrolides.....	32
5-2-1/Les synergistines	32

6/ Les quinolones	33
7/Les sulfamides.....	35
8/ Les chloramphénicoles	38
VI /Mécanisme d'action des antibiotiques.....	41
VII /Efficacité d'un antibiotique	42
VIII /Interactions médicamenteuses au cours des traitements antibiotiques	42
IX /cause d'échec des antibiotiques	43

CHAPITRE II : Utilisation Et Conséquences D'utilisation Des Antibiotiques

I /Utilisation des antibiotiques.....	46
I-1/Mode d'utilisation des antibiotiques	46
I-2/Critères de choix d'un antibiotique	47
I-3/Utilisation d'une association d'antibiotique.....	47
I-3-1/Association ou monothérapie en réanimation chirurgicale et en chirurgie.....	47
I-3-2/Bases théoriques et expérimentales des associations d'antibiotiques.....	48
I-3-3/Pour quelles bactéries une association.....	50
I-3-4/Pour quels antibiotiques une association	50
I-3-5/Pour quel terrain association	51
I-3-6/Pour quelles pathologies une association.....	51
I-3-7/Réévaluation d'une association curative d'antibiotiques.....	51
I-4/Facteur contribuant a une utilisation abusive des antimicrobiens dans l'alimentation animale.....	52
II / Les effets indésirables et conséquence d'utilisation des antibiotiques	53
II-1/ Coûts d'antibiothérapie	53
II-2/ Toxicité	54
II-2-1/Définition	54
II-2-2/Toxicité directe.....	55
II-2-3/Perturbations microbiologiques.....	55
II-2-4/ Allergie	55
II-3/ Les effets indésirables et conséquence	56
II-3-1/Conséquence sur l'animal : accident et échec d'antibiothérapie	56
II-3-2/ Conséquence sur la flore commensale	58
II-3-2-1/Définition de la résistance.....	58
II-3-2-2/Les mécanismes d'apparition de l'antibiorésistance.....	59

II-3-3/ Conséquence sur l'environnement	62
II-3-4/Conséquence sur l'homme	63
II-3-4-1/Conséquence sur la flore digestive humaine	63
II-3-4-2/L'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire est-elle un danger pour l'homme	64
II-3-4-3/Principes de surveillance de la résistance aux antibiotiques.....	67
II-3-4-4/La lutte contre l'émergence et la diffusion de la résistance bactérienne aux antibiotiques	70
Elaboration de guide de bonne pratique d'utilisation des antibiotiques	71
Limitation de la consommation des antibiotiques	74
La recherche de nouvelle molécule d'antibiotique.....	75

PARTIE EXPERIMENTALE :

Objectif	80
Matériels et méthodes	82
Résultats d'enquête.....	85
Discussion des résultats	103
Conclusion Générale.....	115
Références bibliographie	

Liste des Tableaux

I/Liste des tableaux de la partie bibliographique :

Tableau 01 : Exemple d'antibiotiques à activité multiples.....	39
Tableau 02 : Classification générale, propriétés et origine des antibiotiques à usage thérapeutique	40
Tableau 03 : Mécanisme d'action des antibiotiques : quelques exemples	41
Tableau 04 : principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques	61

II/Liste des tableaux de la partie expérimentale :

Tableau I : Expérience professionnelle des praticiens	85
Tableau II : Répartition des vétérinaires par secteur d'élevage	86
Tableau III : Taux des réponses concernant les différents diagnostics aux qu'elles font recours les praticiens souvent sur le terrain	87
Tableau IV : Taux des réponses concernant les différents types de pathologies retrouvés sur le terrain	88
Tableau V : réponses concernant le respect de protocole de conservation des antibiotiques à l'intérieur du véhicule	89
Tableau VI : Taux des réponses concernant les associations des antibiotiques	90
Tableau VII : Taux des réponses relatives aux raisons menant à une association des antibiotiques	90
Tableau VIII : Taux des réponses concernant le choix de la voie d'administration la plus fiable pour le traitement du bétail.....	92
Tableau IX : Taux des réponses concernant les motifs conduisant au choix de la voie parentérale	92
Tableau X : Taux des réponses concernant la durée moyenne de L'antibiothérapie	94
Tableau XI : Taux de guérison survenue après un traitement à base d'antibiotiques.....	95
Tableau XII : Taux des réponses concernant les causes fréquentes faisant aboutir à des échecs thérapeutiques	96
Tableau XIII : Taux des réponses concernant les effets indésirables suite à l'administration des antibiotiques.....	97
Tableau XIV : Taux des réponses concernant la prescription des antibiotiques à titre prophylactique.....	98

Tableau XV : Taux des réponses concernant les objectifs souhaités par l'utilisation des antibiotiques à titre préventif.....	98
Tableau XVI : Taux des antibiotiques les plus utilisés en fonction des appareils.....	100
Tableau XVII : Taux des antibiotiques les plus utilisés en fonction de chaque espèce.....	101
Tableau XVIII : Taux des réponses concernant le respect du délai d'attente par les éleveurs.....	102

Liste des figures

I/Liste des figures de la partie bibliographique :

Figure 01 : Activité bactérienne et bactériostatique des antibiotiques.....	84
Figure 02 : Courbe de concordance et valeurs critique.....	85
Figure 03 : Association des antibiotiques.....	86
Figure 04 : mécanisme d'action antibactérienne des sulfamides.....	87
Figure 05 : voies de transmission possibles des bactéries sensibles ou résistantes de l'animal à l'homme.....	88

II/Liste des figures de la partie expérimentale :

Figure I : Expérience professionnelle des praticiens.....	85
Figure II : Répartition des vétérinaires par secteur d'élevage.....	86
Figure III : Taux des réponses concernant les différents diagnostics aux qu'elles font recours les praticiens souvent sur le terrain.....	87
Figure IV : Taux des réponses concernant les différents types de pathologies retrouvés sur le terrain.....	88
Figure V : Taux des réponses concernant le respect de protocole de conservation des antibiotiques à l'intérieur du véhicule.....	89
Figure VI : Taux des réponses concernant les associations des antibiotiques.....	91
Figure VII : Taux des réponses relatives aux raisons menant à une association des antibiotique.....	91
Figure VIII : Taux des réponses concernant le choix de la voie d'administration la plus fiable pour le traitement du bétail.....	93
Figure IX : Taux des réponses concernant les motifs conduisant au choix de la voie parentérale.....	93
Figure X : Taux des réponses concernant la durée moyenne de L'antibiothérapie.....	94
Figure XI : Taux de guérison survenue après un traitement à base d'antibiotiques.....	95
Figure XII : Taux des réponses concernant les causes fréquentes faisant aboutir à des échecs thérapeutiques.....	96
Figure XIII : Taux des réponses concernant les effets indésirables suite à l'administration des antibiotiques.....	97

Figure XIV : Taux des réponses concernant la prescription des antibiotiques à titre prophylactique.....	99
Figure XV : Taux des réponses concernant les objectifs souhaités par l'utilisation des antibiotiques à titre préventif.....	99
Figure XVI : Taux des antibiotiques les plus utilisés en fonction des appareils.....	100
Figure XVII : Taux des antibiotiques les plus utilisés en fonction de chaque espèce.....	101
Figure XVIII : Taux des réponses concernant le respect du délai d'attente par les éleveurs.....	102

Introduction

Un antibiotique (du grec anti : « contre »), et bios : « la vie ») est une molécule qui détruit ou bloque la croissance des bactéries. Dans le premier cas, on parle d'antibiotique bactéricide et dans le second cas d'antibiotique bactériostatique. Un même antibiotique peut être bactériostatique à faible dose et bactéricide à dose plus élevée (**R. Bentley et J.W. Bennett 2003**).

Un grand nombre d'antibiotique sont des molécules naturelles, fabriquées par des micro-organismes : des champignons ou d'autres bactéries. Ces dernières les produisent pour éliminer les bactéries concurrentes avec lesquelles ils sont en compétition dans leur biotope.

Les antibiotiques agissent de manière spécifique sur les bactéries, en bloquant une étape essentielle de leur développement : synthèse de leur paroi, de l'ADN, des protéines, production d'énergie, etc. Ce blocage se produit lorsque l'antibiotique se fixe sur sa cible, une molécule de la bactérie qui participe à l'un de ces processus métaboliques essentiels. Cette interaction entre l'antibiotique et sa cible est très sélective, spécifique des bactéries et ces composés ne sont en général pas actifs ni sur les champignons ni sur les virus. Il existe aussi d'autres molécules actives sucres autres types d'agents infectieux que l'on appelle des antifongiques ou des antiviraux et qui sont distincts des antibiotiques.

L'introduction généralisée des antibiotiques après la seconde guerre mondiale a été l'un des progrès thérapeutiques les plus important du XXe siècle. Les traitements antibiotiques ont fait progresser l'espérance de vie de plus de dix ans, soit plus qu'aucun autre traitement médical (**W. McDermott et D.E. Rogers 1982**).

Cependant, l'usage généralisé, voire abusif de certains antibiotiques, y compris préventif, curatif ou en complément alimentaire dans l'alimentation animale, dans les piscicultures, en médecine vétérinaire et humaine, ou encore comme pesticides pour le traitement des végétaux (contre le feu bactérien par exemple) a introduit une pression de sélection qui a conduit au développement de populations de micro-organismes anti bio-résistants et à une baisse générale de l'efficacité thérapeutique.

Partie Bibliographique

Chapitre I

Etude des antibiotiques

Historique

I/Généralités :**I-1/Définition :**

De manière simplifiée un antibiotique est, dans le domaine médical, (une substance chimique organique d'origine naturelle ou synthétique inhibant ou tuant les bactéries pathogènes à faible concentration et possédant une toxicité sélective). Plus généralement, pour les microbiologistes et les chimistes un antibiotique est une substance antibactérienne **(Bonald Bentley. J.W. Bennett 2003)**

Concepts de toxicité sélective, d'origine microbienne et de limitation de cible aux seules bactéries.

Les antiseptiques ne sont pas des antibiotiques. Leur fonction est de tuer un maximum de germes (bactéries, champignons, virus), leur mode d'action n'est pas spécifique, ils ne s'utilisent que localement en application externe et mal employés (trop concentrés par exemple) ils peuvent provoquer des lésions et /ou retarder la cicatrisation.

I-2/Découverte :

Alexander Fleming, découvreur de la pénicilline en 1928. le premier antibiotique identifié fut la pénicilline. Si dès la fin du XIX siècle Ernest Duchesne découvrit les propriétés curatives de *penicillium glaucum*. La découverte de la pénicilline est à mettre au crédit de Sir Alexander Fleming qui s'aperçut en 1928 que certaines de ses cultures bactériennes dans des boîtes oubliées avaient été contaminées par les expériences de son voisin de paille étudiant le champignon *penicillium notatum* et que celui-ci inhibait leur reproduction. Mais l'importance de cette découverte, ses implications et ses utilisations médicales ne furent comprises et élaborées qu'après sa redécouverte, entre les deux grandes guerres notamment suite aux travaux de Howard Walter Florey, Ernst Chain, et Norman Heatly en 1939.

En 1932, Gerhard Domgk met au point chez Bayer AG le prontosil, un sulfamidé, le premier antibiotique de synthèse. C'est toute fois la découverte subséquente, l'institut Pasteur, dans le laboratoire de chimie thérapeutique dirigé par Ernest Fourneau, des propriétés antibiotiques du sulfanilamide, agent actif du prontosil, (découverte publiée en 1935 par Jacques et Thérèse Tréfouel, Federico Nitti et Daniel Bovet) qui ouvrira effectivement la voie à la sulfamidothérapie **(Daniel Bovet 1988)**

Ce premier antibiotique de synthèse a ouvert une nouvelle dans la lutte contre de nombreuses maladies qui étaient considérées comme incurables auparavant.

René Dubos isole en 1939 la tyrothricine (un mélange de tyrocidine et de gramicidine) à partir du *Bacillus brevis* dont il avait observé l'action antibactérienne. L'importance de cette découverte ne fut pas tant d'ordre thérapeutique que théorique : si la gramicidine fut effectivement le premier antibiotique commercialisé, son utilisation fut limitée à une application locale-en tropique - ; toxique en intraveineuse, la gramicidine s'avéra par contre très efficace pendant le second conflit mondial pour guérir les blessures et les ulcères. Comme Howard Florey lui-même devait le rappeler plus tard, la découverte de la gramicidine fut une étape déterminante en cela qu'elle encouragea les recherches autour des applications thérapeutiques de la pénicilline qui avaient souffert jusque-là de plusieurs déconvenues. (**Heather L. Van Epps, René Dubos. 2006**).

En 1944, Selman A. Waksman, Albert Schatz et E. Bugie découvre la streptomycine, le premier antibiotique ayant un effet sur le bacille de Koch, rendant ainsi possible le traitement de la tuberculose. En 1952, commercialisation sous la marque Ilosone de l'érythromycine, premier macrolide connu, nouvellement isolée par J.M. McGuire, de la firme Eli Lilly. En 1956 est découverte la vancomycine. Suivent alors le développement des quinolones à partir de 1962 et leurs dérivés, les fluoroquinolones dans les années 1980.

Après les années 1970, la recherche sur les antibiotiques se ralentit fortement, l'arsenal thérapeutique de l'époque permettant alors de traiter efficacement la plupart des infections bactériennes. L'émergence des résistances de plus en plus nombreuses va modifier ce tableau et stimuler la reprise des travaux. En 2000, le linezolide (approuvée par la FDA le 18 avril 2000) est mise sur le marché américain. Le linezolide correspond à une nouvelle classe de composés, les oxazolidinones.

C'est la première fois en 20 ans qu'une nouvelle classe de composés antibiotiques est introduite dans la pharmacopée.

Globalement, en un demi-siècle, les antibiotiques ont augmenté l'espérance de vie de ceux qui y ont accès de plus de dix ans, soit plus qu'aucun autre traitement (**W. McDermott et D.E. Rogers. 1982**).

Comparativement, un médicament qui guérirait 100% des cancers n'augmenterait l'espérance de vie que cinq ans.

Les antibiotiques ont en particulier fourni des traitements efficaces pour la plupart des grandes maladies infectieuses bactériennes. Combinés à la vaccination ils ont contribué à faire largement disparaître les grandes maladies épidémiques, au moins dans les pays développés : tuberculose, peste, lèpre, typhus, fièvre, typhoïde... Ils sont également utilisés dans les cas de choléra en complément de la réhydratation des malades.

II/Activité antibactérienne :

Lorsqu'un antibiotique se fixe sur sa cible moléculaire, il en résulte des perturbations de croissance des cellules (Bactériostase ou fongistase). et des modifications de leur viabilité (Bactéricidie ou fongicidie).

Ces deux effets sont caractéristiques d'une famille ou d'un groupe d'antibiotique. Ils peuvent être définis expérimentalement pour chaque bactérie (Ou chaque levure) et chaque antibiotique. **(J.P. Larpen/ J.J. Sanglier.1989).**

Cette étude de l'activité antibactériennes à permet de définir certaines notions fondamentales en matière d'antibiothérapie à savoir :

II-1/Effet bactéricide :

Les antibiotiques bactéricides sont capables de tuer les bactéries, toute fois cet effet ne doit pas être considéré au niveau d'une seule cellule bactérienne mais à l'échelle d'une population bactérienne. **(Fontaine.1993).**

Il y a un effet bactéricide lorsque, après introduction de l'antibiotique, le nombre de germes devient inférieur à celui de l'inoculum, l'action de l'antibiotique aboutit à la mort des germes. **(Fontaine.1993).**

Sont actifs également sur les germes au repos : Aminocyclitol- Polypeptides.

II-2/Effet bactériostatique :

Les antibiotiques bactériostatiques inhibent ou ralentissent la multiplication de la population bactérienne. **(Ait Belkacem. 2003).**

Il y a un effet bactériostatique lorsque, après introduction d'un antibiotique, le nombre de germes est inférieur à celui du témoin sans antibiotique, tout en restant supérieure à celui de l'inoculum de départ. **(Fontaine. 1993).**

Exemple des antibiotiques bactériostatiques : Tétracycline- Chloramphénicol- Macrolides.

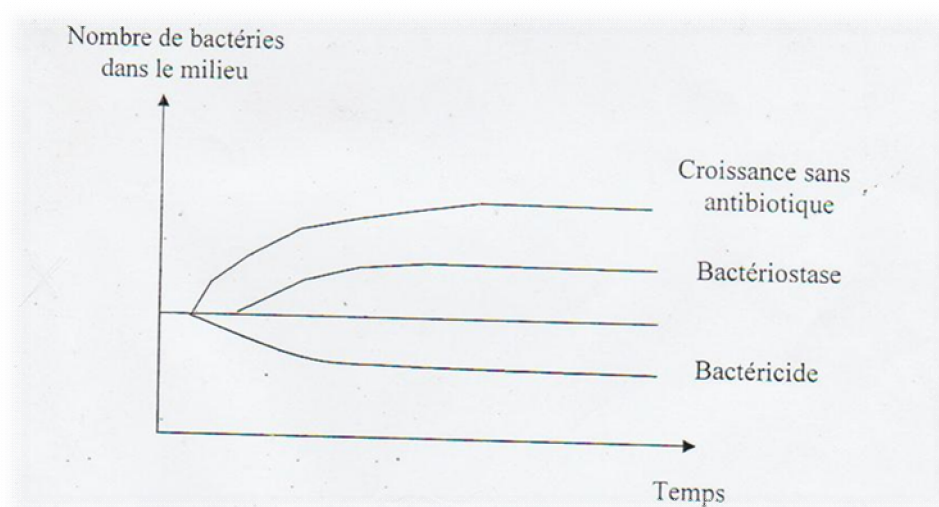


Figure 1 : Activité bactérienne et bactériostatique des antibiotiques

(Ait Belkacem. 2003)

NB : d'une manière générale, l'inhibition de la croissance bactérienne est suffisante pour arrêter un processus infectieux, le système immunitaire éliminant les bactéries restantes, cependant, lorsque ce dernier est affaibli, le recours à un antibiotique bactéricide est recommandé. **(Encarta. 2006).**

II-3/ La concentration minimale inhibitrice (CMI) :

La concentration minimale inhibitrice (CMI) qui est la petite concentration inhibant toute croissance visible de la bactérie. **(J.P. Larpen / J.J. Sanglier. 1989).**

La CMI permet d'apprécier le degré de sensibilité d'un germe à l'action d'un antibiotique déterminé.

Un antibiotique sera donc actif sur le plan thérapeutique lorsqu'après administration, les concentrations réalisées dans le sang ou les tissus sont supérieures à la concentration minimale inhibitrice. (M. Fontaine. 1993).

II-4/ La concentration minimale bactéricide (CMB) :

La concentration minimale bactéricide (CMB) qui se définit comme la plus faible concentration laissant après 18 heures 1 survivant pour 10000 bactéries viables ensemencées (soit 0.01%) de survivant. (J. P. Larpen / J.J. Sanglier. 1989).

Le rapport CMB/CMI permet de classer les antibiotiques en bactéricides quand le quotient est inférieur ou égal à 4 (Bêta-lactamines, Aminoside par exemple) ou bactériostatique lorsque le quotient est supérieur (Tétracycline, chloramphénicol par exemple).

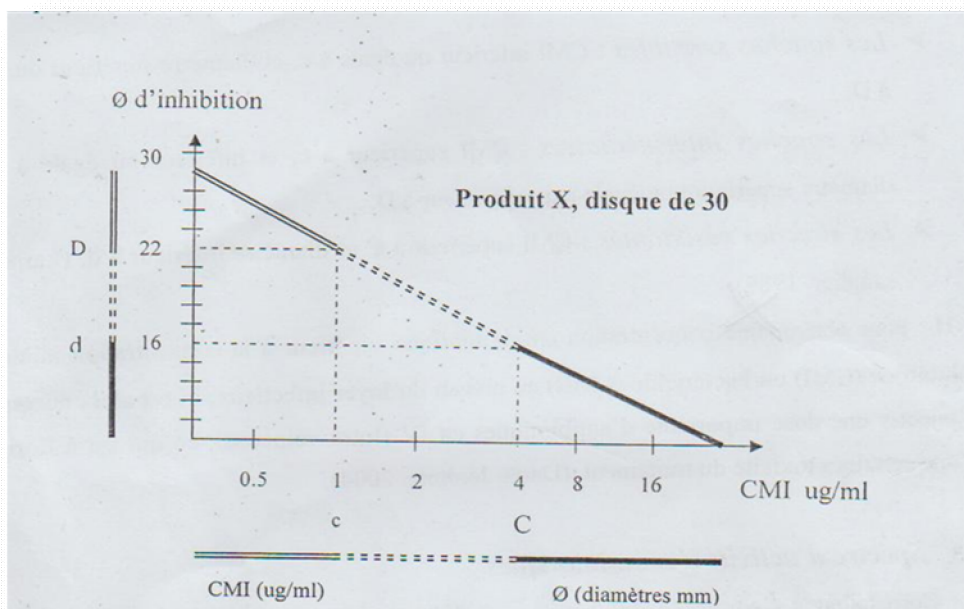


Figure 02 : courbe de concordance et valeurs critiques (D'après A.A. Marmonier, modifier. 1987).

CMI (ug/ml)

CMI < c : souche sensible.

CMI > C : souche résistante.

$c < \text{CMI} < C$: souche intermédiaire.

$0 > D$: souche sensible.

$0 < d$: souche résistance.

$d < 0 < D$: souche intermédiaire.

Une corrélation peut être établie entre le diamètre d'inhibition (mesuré en mm) et la CMI (en mcg/ml ou mg/l). Ainsi une courbe (appelée : courbe de concordance ou droite de régression), relie pour une même antibiotique et chaque souche le diamètre d'inhibition obtenu par diffusion et la CMI correspondante déterminée par dilution.

Cette courbe est construite pour chaque antibiotique à partir de disques contenant une quantité déterminée du produit et d'un échantillon d'une certaine de souche représentatives. En bactériologie médicale ; l'interprétation des résultats vise à répartir en catégories les souches grâce à deux concentration dites critiques, D et d. Ces valeurs critiques permettent de définir 3 catégories de souches :

- Les souches sensibles : CMI inférieur ou égale à c, et diamètre supérieur ou égale à D.
- Les souches intermédiaires : CMI supérieur à c, et inférieur ou égale à C et diamètre supérieur ou égale à d et inférieur à D.
- Les souches résistantes : CMI supérieur à C et diamètre inférieur à d. (**Larpen et sanglier. 1989**).

NB : pour obtenir une concentration en antibiotique supérieur à la concentration minimale inhibitrice (CMI) ou bactéricide (CMB) au niveau du foyer infectieux, in est alors nécessaire d'injecter une dose importante d'antibiotique en IV (intra veineuse), ce qui est à l'origine d'une certaine toxicité du traitement. (**Daris. Jérémie. 2004**).

II-5/ Spectre d'activité des antibiotiques :

Correspond à l'ensemble des germes sensibles à cet antibiotique. Les bactéries sont regroupées suivant leur affinité pour certain colorant en deux classes :

1-Bactéries à gram positif : staphylocoques, streptocoques, clostridies, bacilles du rouget.

2-Bactéries à gram négatif : coliformes, salmonelles...

En fonction de l'étendue du spectre d'activité d'un antibiotique, on distingue des antibiotiques à spectre étroit, à spectre large et très large :

a-Spectre très large :

- pénicillines à large spectre (groupe A).
- chloramphénicol.
- Tétracyclines.

b-Spectre étroit à moyen :

*Gram positif :

- pénicillines (groupe G et M).
- Macrolides et apparentes.

*Gram négatif :

- Aminosides.
- Polypeptides cycliques.

Ces notions sont fondamentales, le choix d'un antibiotique dans le traitement d'une infection par un germe. Déterminé ou soupçonné sera basé en grande partie sur son activité antibactérienne à l'égard de ce germe. Lorsque la nature du germe en cause est ignoré (cas assez fréquent en médecine vétérinaire) ou lors d'atteinte par plusieurs germes, les antibiotiques à large spectre seront utilisés. **(Mezouar Amina/Abdellah Ostmane Farida.2004).**

II-6/Association des antibiotiques : l'association des antibiotiques à pour plusieurs raisons :

- Pour élargir le spectre d'activité lors d'infection poly bactérienne ou lorsque l'on ignore la nature du germe en cause.
- Pour obtenir un effet synergique.
- Pour limiter le risque de toxicité de certains antibiotiques en réduisant les doses de chacun.

On peut avoir :(CF. Figure 07).

- Synergie : Effet supérieur $[A+B] > A+B$.

-Antagonisme : Effet inférieur $[A+B] < A+B$.

-Effet additif ou association indifférente : $[A+B] = A+B$.

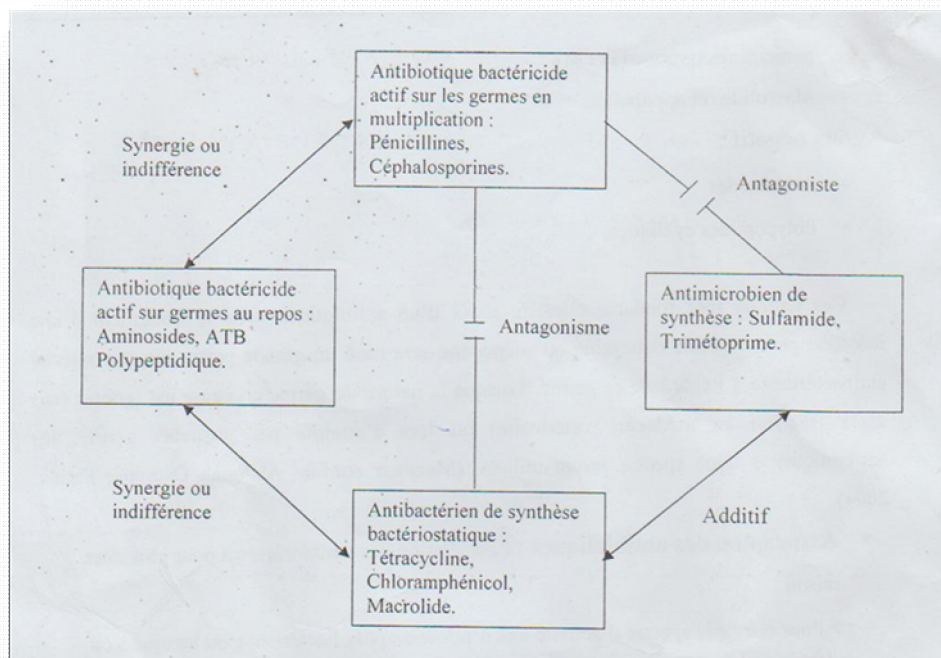


Figure 03 : Association des antibiotiques. (Lois de Jaweltz) (Ait belkacem.2003).

III/Sélection d'un antibiotique :

Chaque antibiotique a des propriétés caractéristiques qui orientent son utilisation dans des circonstances précises. Les indications thérapeutiques sont donc bien définies et dépendent en grande partie du produit. (Larpen et Sanglier. 1989).

Avant toute décision d'antibiothérapie (et par conséquent toute sélection) il faudra :

- Avoir une idée sur les agents pathogènes fréquemment rencontrés dans le lieu ou à la période de l'année où l'on se trouve.
- Avoir des connaissances en bactériologie à propos de ces micro-organismes.
- Avoir des notions générales sur leur sensibilité aux antibiotiques.
- Connaître la nature de l'affection.
- Connaître la possibilité de pénétration de l'antibiotique jusqu'à la source de l'infection (passage à travers la barrière hémato-encéphalique, à travers les tissus enflammés...).

- Connaître les risques de réactions adverses du sujet à l'antibiotique (Surtout les réactions allergiques).
- Avoir des notions, même vagues, sur le prix de l'antibiotique et le cout total du traitement. **(Helali 2002)**.

IV/Règles d'utilisation des antibiotiques :

Le bon emploi des antibiotiques pour éviter le développement de résistance suppose le respect des règles essentielles suivantes :

- Frapper vite.
- Frapper fort.
- Frapper longtemps.

L'antibiothérapie est de :

1. 3 à 5 jours pour les bactéricides.
2. 5 à 7 jours pour les bactériostatiques.
3. Plus longs en cas d'infection cutanée ou osseuse. **(Ait Belkacem.2003)**.

V/Classification des antibiotiques :

La classification des antibiotiques peut se faire selon plusieurs critères :

- ✓ Par type d'activité :
 - Antibiotiques antibactériens.
 - Antibiotiques antifongiques.
 - Antibiotique antiparasitaires.
 - Antibiotiques antimitotiques. (Anticancéreux).
- ✓ En fonction de leurs origines :
 - Antibiotiques synthétisées par des champignons : Pénicillines, céphalosporines, griséofulvines.
 - Antibiotiques synthétisés par les bacilles : Antibiotiques polypeptidiques.
 - Antibiotique synthétisés par les streptomyces : tous les autres antibiotiques.
- ✓ En fonction de leurs structures :
 - Dérivés d'acide aminé :
 - Chloramphénicol et autres phénicol.
 - Bêta-lactamines.

- Polypeptide cyclique (batraciens, thyrothricine, poly myxine).
- Dérivés hétérosidiques :
- Aminosides (streptomycines et autres).
- Macrolides (érythromycine et autres).
- Dérivés polycycliques :
- Tétracyclines, Typhomycines.
- **Différentes classes Les d'antibiotiques :**

1) Les bêta lactamines :

Définition : Antibiotiques antibactériens naturels ou semi synthétique. Caractérisés sur le plan chimique par la présence d'un noyau bêtalactamine d'où leur nom et doués d'une activité bactéricide spécifique en perturbation la biosynthèse de la paroi des bactéries sensibles en croissance. **(Ait Belkacem. 2003).**

- Classification : Les bêta lactamines se répartissent en trois grandes familles :

-Les pénicillines.

-Les céphalosporines.

-Les monobactames.

- **Mécanisme d'action des bêta lactamines :**

L'activité de la bêta lactamines au niveau de la paroi bactérienne s'opère en trois étapes :

-Pénétration.

-Attachement au récepteur.

-Perturbation de la fonction bactérienne. **(Helali. 2002).**

1-1/ Les pénicillines :

-Définition : Sont des antibiotiques antibactériens du groupe beta lactamines élaboré totalement ou partiellement par des champignons du genre pénicillium. **(Ait Belkacem. 2003).**

Les pénicillines (ou plus exactement un mélange de diverses pénicillines) fut, d'abord obtenu par récipients plats etensemencés par pénicillium notatum. Après culture,

le mécylium était séparé et l'antibiotique extrait par des solvants appropriés, purifié par chromatographie,

NB : elles sont toutes allergisantes.

a-Pénicilline du groupe G :

La pénicilline G ou Benzylpénicilline est le chef de file de ce groupe (pénis G – pénithacilline – pénicilline V – Clomithacilline).

b- pénicilline du groupe M :

Les pénicillines du groupe M dont le chef de file est la méthicilline (Oxacilline – Cloxacilline – Decloxacilline).

c-Pénicilline du groupe A :

Dont le chef de file est l'ampicilline (Amoxicilline – M etanpicilline). **(Ait Belkacem. 2003).**

d- Les autres pénicillines :

D'autres pénicillines ont été développées pour :

-permettre une résorption orale.

-Allonger la durée d'action.

-Elargir le spectre d'activité.

- Résister à la beta lactamases.

-proprietés physiques et chimiques :

La pénicilline G se présente comme une poudre cristalline blanche et amère, elle est peu soluble dans l'eau en revanche soluble dans les solvants organiques.

1- Caractère acide.

2- Permet la préparation des sels :

-Sels minéraux : Sel de sodium, sel de potassium (Risque de toxicité cardiaque).

-Sels organiques : Sel de procaïne et de benzathine (insoluble).

3-Hydrosolubles effet rapide.

-Etude pharmacologique : Les pénicillines sont caractérisées par :

- Absorption digestive bonne. **(DMV. 1992).**
- Distribution surtout, extra cellulaires (Sang, liquide d'épanchement). **(DMV. 1992).**
- Biotransformation : La pénicilline G est détruite dans l'estomac, inactive par voie orale, subie très peu de biotransformation dans l'organisme. **(Ait Belkacem. 2003).**
- Elimination rapide surtout rénale. **(DMV. 1992).**

L'ampicilline en particulier en plus de l'élimination rénale majeure comme toute pénicilline est éliminée par voie biliaire et subie après glucorono- conjugaison. **(Bryskier. 1999).**

-Mécanisme d'action :

Bactérienne, les bactéries prennent des formes anormales avant d'éclater sous l'effet de la pression osmotique.

La pénicilline G comme tous les beta lactamines n'est active que sur les bactéries en de fabriquer leur paroi (bactéricide en phase de multiplication). **(Ait Belkacem. 2003).**

-Spectre d'activité :

Les pénicillines sont subdivisées en plusieurs groupes suivant leur spectre antibactérien :

-Groupe de pénicilline G : Les produits de ce groupe sont actifs sur les Cocci-gram positif et les bacilles gram positif à l'exception des staphylocoques producteurs de pénicillinases.

-Groupe de pénicilline M : Ces pénicillines ont le spectre des précédentes mais ne sont pas inactivité par les pénicillinases des staphylocoques.

-Groupe de pénicilline à large spectre : Elles sont actives sur les mêmes bactéries que la pénicilline G ainsi que sur les bacilles gram-non producteurs de pénicillinases on distingue :

➤ **Les pénicillines A** (Aminopénicillines), dont le type est l'ampicilline, qui sont inactives sur les bacilles pyocyaniques.

➤ Les pénicillines actives sur le bacille pyocyanique (carboxypénicillines, uréidopénicillines et apalcilline).

➤ Les Aminopénicillines (dont le mécillinam), actives uniquement sur les grams. **(J.P. Larpen / J.J. Sanglier. 1989).**

-Indication :

-Les pénicillines du groupe G sont indiquées pour les septicémies, infection urinaires, infections pulmonaires.

-**Les pénicillines du groupe M** sont indiquées pour les infections provoquées par des bactéries gram positive, staphylocoques sécréteurs ou pas de beta lactamases.

-**Les pénicillines du groupe A** sont indiqués pour le traitement des infections septicémiques, infections urinaires, infections respiratoires. **(Ait Belkacem. 2003).**

-Résistance : La pénicilline G est détruite par les pénicillinases.

-Toxicité :

La pénicilline G est dénuée de toute toxicité à cause de son mécanisme d'action spécifique (paroi bactérienne absente chez les animaux supérieurs). Elle peut être à l'origine :

- Déséquilibre de la flore caecale chez les rongeurs.
- Réactions d'hypersensibilité.

Conclusion :

Parmi les pénicillines l'usage courant d'amoxicilline, ampicilline sont utilisables par voie orale sauf chez les ruminants, rongeurs et les équidés adultes.

L'association d'un sel minérale ou d'un sel organique permet une action immédiate et prolongée. **(Ait Belkacem. 2003).**

1- 2/ Les céphalosporines :**Définition :**

C'est un ensemble d'antibiotiques antibactériens du groupe de beta lactamines élaborés par des micro-organismes de genre Céphalosporium.

Les céphalosporines sont habituellement classées en trois générations :

- Première génération : Céfolotine- Céfoloridine- Céfadroxil.
- Deuxième génération : Céfamondole- Céfoxitine-Cefuroxime.
- Troisième génération : Céfotaxime- Céfoperazone- Céfalonium.

-propriétés physiques et chimiques :

- Caractère notamment acide.
- Résistant à l'action de divers betas lactamines bactériennes. (Ait Belkacem.

2003)**-Etude pharmacocinétique :**

a –Résorption : digestive de la plupart des céphalosporines est très faibles, cependant, la céfalexine et les céphalosporines de troisième génération ont une absorption digestive rapide et pratiquement complète.

Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est variable 20% pour céfalexine, 65% Céfolotine, 90% céfoperazone. (Ait Belkacem.2003).

b- La distribution et le devenir dans l'organisme : sont très proches de ceux des pénicillines en fonction de leur faible liposoluble et de leur caractères acide (distribution extra cellulaire, pas sage dans les liquides biologiques ; faible passage dans le lait. (M. Fontaine. 1993).

c-Elimination : essentiellement par les urines.

-Spectre d'activité :

Le mécanisme d'action des céphalosporines ressemble à celui décrit pour les pénicillines :

- Liaison au récepteur bactérien PBP.

➤ Blocage de la synthèse de la paroi bactérienne par l'arrêt de la transpeptidation du peptidoglycane

➤ Activation des enzymes auto lytiques de la paroi, entraînant la lyse bactérienne.

(Helali. 2002).

-Spectre d'activité :

-Céphalosporines de première génération qui résistent à la pénicillinase du staphylocoque et sont actives sur les bacilles gram négative non producteurs de la beta lactamases

-Céphalosporines de deuxième et de troisième génération dont l'activité est plus grande et qui ont une résistance accrue à la beta lactamases, en particulier aux céphalosporines produites par les bacilles gram-, dans le cas surtout des produits de la troisième génération. (J.P. Larpen / J.J. Sanglier. 1989).

- **Indication :** (générale et particulière).

-Staphylococcies, sévères (notamment à staphylocoques pénicillinorésistants), pneumopathies, septicémies, endocardites.

-Infection à germes gram-, par exemple : infection urinaires à entérobactéries. (M. Fontaine. 1993).

-Association :

Comme les pénicillines, les céphalosporines peuvent être associées avec profit aux antibiotiques Aminosides ou Polypeptides.

Exemple : Céfalexine +Néomycine. (Réflexive intra mammaire).

Céfalexine + Colistine. (Colirex. ND). (M. Fontaine. 1993).

-**Toxicité :** est faible comme pour les pénicillines.

Les réactions allergiques sont plus rares qu'avec les pénicillines ; les céphalosporines peuvent être employées chez les sujets allergiques aux pénicillines. (M. Fontaine. 1993).

1-3/ Les monobactames :

AZTREONAME- chef de file de cette famille a été introduit en thérapeutique en 1988.

-Etude pharmacologique :

- ✓ Il n'est pas absorbé par voie orale.
- ✓ Il diffuse dans les tissus les liquides de l'organisme y compris le LCR ainsi que dans l'os, les organes génitaux et la prostate.
- ✓ Il est éliminé par les urines sous forme inchangée.

-Spectre d'activité :

Est limité aux bacilles gram-, (entérobactéries, Pseudomonas).

-Indication : il est utilisé surtout pour le traitement des infections sévères en milieu hospitalier. (Ait Belkacem. 2003).

2/ Les Aminocyclitolides :

- Définition :

Les aminocyclitolides sont des antibiotiques antibactériens extraits aux milieux de culture de micro-organisme surtout de genre streptomyces ou semi synthétique.

Les antibiotiques de ce groupe les plus largement utilisés en médecine vétérinaire sont

La Dihydrostreptomycine DHS, la Néomycine, Gentamycine, Apramycine et la Spectinomycine. (Ait Belkacem. 2003).

-Propriétés physiques et chimiques :

Les Aminocyclitolides se présentent sous forme de poudres cristallines blanches, inodores, de saveur légèrement amère. (M. Fontaine. 1993).

- Caractère hydrophile.
- Caractère basique.

-Etude pharmacocinétiques :

a-Résorption : Elles sont utilisées principalement par voie orale du fait de leur hydrophile et la résorption est quasiment nulle (indication digestive et non générale).

La résorption parentérale de la solution aqueuse employée est en revanche assez rapide et complète. (Mezouar. A /Abdellah. Ostmane. 2003).

b- Distribution et devenir dans l'organisme :

➤ Distribution extra cellulaire incapable de franchir les membranes biologiques.
➤ Très forte affinité pour le tissu rénal sur lequel ils se fixent durablement, ce tropisme rénal explique la néphrotoxicité marquée de ces antibiotiques mais aussi les délais d'attente prolongés. (Ait Belkacem. 2003).

➤ Le devenir dans l'organisme des aminosides est déterminé en grande partie par leur caractère base forte, ionisé, qui leur vaut un faible passage à travers les membranes biologiques. (M. Fontaine. 1993).

Et ils subissent très peu de biotransformation dans l'organisme, en raison de leur hydro solubilité

c- Elimination :

➤ Eliminés par la plus grande partie 90% rapidement de l'organisme sous forme inchangée par voie rénale.

➤ La fraction restante piégée dans les cellules épithéliales des tubes proximaux du néphron est lentement reléguée (temps d'attente important). (Ait Belkacem. 2003).

-Spectre d'activité :

Ils sont étroits au gram-, et aux streptocoques. Ils sont inactifs sur les bactéries anaérobies et les mycoplasmes. La Gentamicine à un spectre d'activité très large. (Bryskier. 1999).

-Indication :

Les Aminosides sont indiqués pour : les septicémies, infections urinaires, infection pulmonaires, entérites (néomycine, Apramycine), mammites, infections auriculaires, oculaires (néomycine, gentamycine). (Ait Belkacem. 2003).

-Association :

- Avec les betas lactamines surtout les pénicillines (Péni- strepto).
- Avec les antibiotiques bactériostatiques.
- Les Aminosides ne doivent pas être employés en association d'autre antibiotiques néphrotoxiques notamment les antibiotiques polypeptidiques.

-Résistance :

La résistance aux aminosides est due à divers mécanismes, dont le plus important est la production d'enzymes (d'origine plasmatique) qui inactivent l'antibiotique par acétylation, phosphorylation ou adénylation. D'autre mécanismes comme une altération de la membrane qui bloque l'accès de l'antibiotique et une altération de la sous unité 30S empêchant l'antibiotique de se fixer (uniquement valable pour le streptomycine). (**Michel Neal. 2003**).

-Effets secondaires :

Ils ont des propriétés curarisantes lors de surdosage. (**Mezouar. A/ Abdellah. Ostmane. 2003**).

3/Les Polypeptides :**-Définition :**

Ensembles d'antibiotiques d'origine naturelle produits par des bactéries de genre Bacillus ou semi synthétiques caractérisés par une structure polypeptidique cyclique. Une structure polypeptidique cyclique : bacitracine tyrothricine.

Une structure polypeptidique cyclique associé à un court linier peptide et à une chaîne alkyle : Poly myxine B et poly myxine E (Colistine). (**Ait Belkacem. 2003**).

-Origine :

- Bacillus Polymyxa : polymyxine E.
- Bacillus Substilis : Bacitracine.

-Propriétés physiques et chimiques :

Les antibiotiques polypeptidiques sont formés d'acide aminés particuliers reliés par des liaisons peptidiques (d'où leur nom), formant de grosses molécules (Poids moléculaire de l'ordre de 1000). Ils forment un groupe de constitution protéique. **(L. Perlmutter/ Y. Touitou. 1976).**

Les antibiotiques polypeptidiques se présentent sous forme de poudres blanches, plus ou moins grisâtre ou jaunâtres, inodores. **(M. Fontaine. 1993).**

Ils sont :

- Hydrosoluble
- A caractère basique. **(Bryskier.1999).**

-Etude pharmacocinétiques :

a-Résorption :

-Lors d'administration par voie orale, l'absorption digestive est quasi-nulle ; les antibiotiques polypeptidiques sont donc très utilisés pour le traitement local des infections digestives.

-Lors d'administration par voie parentérale (intramusculaire), la résorption est rapide. **(M. Fontaine. 1993).**

b-Distribution :

Du fait de leur hydrophile leur distribution est de type extra cellulaire. Ils sont incapables de franchir les membranes biologiques. Ils présentent des affinités pour le tissu musculaire et pour les phospholipides membranaires ainsi que pour les reins. **(M. Fontaine. 1993).**

c- Biotransformation : Très peu de biotransformation.

d-Elimination :

Eliminer rapidement sous forme inchangée par voie rénale à 95% mais certaine fraction malgré son hydro solubilité et de fait de son affinité pour les phospholipides membranaires.

S'accumule dans l'organisme ce qui impose toujours des traitements de courte durée. **(Mezouar. A/ Abdellah. Ostmane. 2003).**

-Mécanisme d'action :

Les antibiotiques polypeptidiques sont doués d'une puissante activité bactéricide, dont le mécanisme diffère suivant les deux séries de composés :

1-Les polypeptides de la première série (bacitracine, tyrothricine) perturbent la synthèse.

- De la paroi bactérienne ; cette action proche de celles de pénicillines, leur vaut un spectre d'activité voisin.

2-Les polypeptides de la deuxième série (Polymyxine B, Colistine) agissent sur les membranes cytoplasmiques en la désorganisant ; du fait de leurs propriétés tensioactives, (détergentes). **(M. Fontaine. 1993).**

-Spectre d'activité :

Parmi les nouveaux antibiotiques polypeptidiques quelques un seulement sont utilisables car la toxicité des produits est généralement élevée. Ils appartiennent à deux groupes :

- Les polymyxines qui sont seulement actives sur les bacilles gram négative.

-La bacitracine, la tyrocidine et la gramicidine a actives sur les bactéries gram positive. **(Larpen /sanglier .1989).**

-Indication :

Par voie buccale les antibiotiques non résorbés sont utilisés dans les infections intestinales : colibacilles, shingles, salmonelles, pyocyanique amibes. **(L. Perlmutter/Y. Touitou. 1976).**

Les indications des antibiotiques polypeptidiques concernent en premier lieu les infections digestives ; ils ont également. Utilisés pour les infections externes ou générales (malgré une toxicité non négligeable). **(M. Fontaine.1993).**

-Effets secondaires :

Les polymyxine donnent lieu à de nombreux incidents dus à :

- La toxicité nerveuse : hypoesthésies, céphalées, vertiges, ataxie, trouble de la vue, polynévrite avec syndrome de curarisation aux fortes doses.
- La toxicité rénale : protéinurie, cylindreriez, hématurie.
- Des phénomènes allergiques : urticaire, fièvre, prurit éosinophilie sont plus rares.
- Les autres substances sont moins toxiques (synergistes) ou très toxique (cyclo peptides neutres) ; elles sont employées par voie locale. **(Perlmutter /Y. Touitou.1976).**

• Contre-indication générale :

Les polymyxines sont contre indiquées dans l'insuffisance rénale (risque d'accumulation). **(Perlmutter /Y. Touitou1976).**

4/ Les Tétracyclines :**• Définition :**

C'est un ensemble d'antibiotiques antibactériens d'origine naturelle produit par de champignons inférieurs du genre streptomyces ou semi synthétique. Caractères sur le plan chimique par la présence d'une structure tétra cyclique d'où leur nom. **(Lagier.2000).**

- Tétracyclines classiques : peu hydrosoluble.
 - Tétracycline. -chlortétracycline. Oxytétracycline.
- Tétracyclines hydrosolubles : obtenues par substitution :
 - ROL tétracycline
- Tétracyclines liposolubles d'action prolongée :
 - Doxycycline.
- Sel à action anti-inflammatoire :
 - Ampicidine.

Tétracycline, Oxytétracycline, chlortétracycline =Composés naturels.

Doxycycline, Min cycline = Composés en semi synthèse.

- **Propriétés physiques et chimiques :**

-La tétracycline base est une poudre cristalline, jaune pâle, inodore, presque sans saveur, peu soluble dans l'eau, soluble dans les alcools méthylique et éthylique.

-La tétracycline base et son chlorhydrate sont stables à l'état sec, à la température ordinaire, mais brunissent à la lumière en atmosphère humide.

-La stabilité maximale, en solution, est entre PH 3 et PH 5. (**M. Fontaine.1993**).

-Leur caractère est :

-Lipophile. Caractère amphotère à prédominance basique.

-Propriété chélatrice.

- **Etude pharmacocinétique :**

- Résorption :**

La résorption orale est assez rapide (lipophile). Elle peut être fortement diminuée par la présence de calcium d'origine alimentaire ou apportée par d'autres médicaments (Antiacide à base de calcium ou de magnésium) qui forment avec les tétracyclines des chélates insolubles non résorbables. (**Ait Belkacem.2003**).

- Distribution**

Relativement homogène extra et intracellulaires. Elles diffusent en priorité dans les tissus et les organes richement vascularisés : poumon foie.

La distribution des tétracyclines s'opère dans tous les liquides corporels, sauf le liquide céphalorachidien où la concentration est basse. (Donc à ne pas utiliser en cas de méningite bactérienne). Les tétracyclines traversent la barrière fœto-placentaire et arrivent dans le sang fœtal, elles sont aussi excrétées dans le lait maternel. (**Helali.2002**).

- Biotransformation :**

Les tétracyclines sont métabolisées par le foie (conjugaison). (**Ait Belkacem 2003**).

-Élimination :

L'élimination biliaire est très intense avec un cycle entérohépatique surtout pour la Doxycycline. L'élimination se fait ainsi en partie le tube digestif et en partie par l'urine. (Ait Belkacem 2003).

• Mécanisme d'action :

Les Tétracyclines se fixent aux sous unités 30S des ribosomes et bloquent la phase d'élongation en empêchant la fixation des aminoacyl-ARN, au site récepteur A. (J.L.Elghozi / D. Duval.1992).

• Spectre d'activité :

Antibiotiques à spectre large, actif contre le majeur parti des bactéries gram positive, et gram négative, mais aussi contre les mycoplasmes, chlamydia, coxellia et certains protozoaires (Ambes).

Bactériostatiques, ils peuvent également, à concentrations élevées, bloquer la synthèse protéique des cellules eucaryotes. (J.L. Elghozi / D. Duval.1992).

• Indication :

Les antibiotique Tétracyclines sont indiqués pour :

➤ Septicémie, infections pulmonaires, urinaires, leptospiroses, mycoplasmoses, mammites mérites

➤ Dermatologie (Pommade à l'auréomycine). (Ait Belkacem.2003).

➤ Infections à germes banals chez les sujets allergiques à d'autres antibiotiques.

(J.L. Elghozi / D. Duval.1992).

• Association :

Ne doivent pas être associés aux bêta-lactamines.

• Résistances bactériennes :

➤ Résultent essentiellement de l'inhibition de la pénétration dans les bactéries.

➤ La résistante aux Tétracyclines s'estprogressivement étendue ces dernières annéesnotamment chez les entérobactéries, les streptocoques et les pastourelles. Il s'agit surtout de résistances plasmatiques. (Ait Belkacem.2003).

- **Effets secondaires et toxiques :**

- Peuvent provoquées : rougeurs sur la peau, démangeaison, urticaire.
- Nausées, vomissement, diarrhées, coloration noir de long, modification de coloration des dents chez les petits sujets (**J.M. Descoutures.1988**).
- Des réactions d'intolérances locales.
- Troubles digestifs principalement chez les chevaux (entéocolites contre indiquent).
- Accident de néphrotoxicité (produits périmés).
- Des mal formations dentaires et osseuses (contre indiqués chez la chienne gestante et jeun chiots moins de cinq mois). (**Ait Belkacem .2003**).

5-1/Les macrolides :

- **Définition :**

C'est un ensemble d'antibiotiques antibactériens d'origine naturelle produits par des micro-organismes du genre Streptomyces, de structure hétérosidique libérant à l'hydrolyse une lactone, macrocyclique.

Les plus utilisées en médecine vétérinaire sont :

Erythromycine, Tyrosine, Spiromycine, Josamycine, Tilmicosine.

- **Propriétés Physiques et Chimiques**

Structure complexe, Hétérosides à grandes molécules (PM 700 à 1000), à partie osidique comptant des oses aminés ou non, la partie non osidique est formé d'une l'atome (ester cyclique) à grand cycle.

- Peu solubles, solubles dans les alcools ou le propylène glycol.
- faible avec les acides, ils forment des sels plus hydrosolubles (Phosphate, tartrate, adipate). (**M. Fontaine.1993**).
- Caractère lipophile.
- Caractère basique.

- **Etude Pharmacocinétiques :**

- **Résorption :**

-résorption orale des macrolides est satisfaisante sauf celle de l'Erythromycine à cause de son instabilité à PH acide.

-Ester insoluble ou des revêtements gastro – résistants.

-La résorption parentérale est rapide et complète.

-Distribution :

-De type intracellulaires (concentration intracellulaire 5 à 10 fois supérieures au concentrent dans plasmatiques).

-Ils se concentrent dans les liquides acides notamment le lait, la salive de l'homme et des carnivores, la prostate. **(Ait Belkacem.2003).**

- La fixation :

La fixation sur les protéines plasmatiques de la Spiromycine est faible, très inférieur à celle de l'érythromycine, ce qui favorise la pénétration tissulaire de la Spiromycine. La fixation tissulaire de la Spiromycine particulièrement important. La Spiromycine est un des antibiotiques dont les rapports concentrations tissulaires sur concentrations sanguines sont les plus élevés. **(M. Fontaine.1993).**

-Biotransformation :

Surtout des glucoronoconjugaison hépatique plus un cycle entérohépatique.

-Elimination :

Principalement par voie biliaire 80%, les 20% restants par l'urine, le lait et la salive.

• **Mécanisme d'action :**

Les macrolides sont des antibiotiques bactériostatiques qui ploquent la biosynthèse des protéines bactériennes par fixation sur là sous unité 50S des ribosomes en empêchant la translocation de l'ARNm, es ainsi l'allongement de l'achaine peptidique en formation. **(Ait Belkacem.2003).**

- **Spectre d'active :**

Activité bactériostatique et bactéricide principalement contre bactéries gram positive, et en particulier :

- Mycoplasme pneumonie.
- Légionnelle pneumophila
- Infections à streptocoques ou à staphylocoques. **(J.L. Elghozi/D. Duval.1992).**

- **Indication :**

- Infections pulmonaires à bactéries gram positive, et à mycoplasmes
- Mammites, infections bucco-dentaires, infections de la prostate chez les carnivores.
- Infections avec abcès ou suppuration (ils se concentrent dans les macrophages en stimulant la phagocytose). **(Ait Belkacem 2003).**
- Infections à streptocoques et pneumocoques chez les malades allergiques à la pénicilline, infections à mycoplasme, chlamydia, legionella. **(Helali. 2002).**

- **Association :**

- Additives avec aminosides, polypeptides, sulfamides.
- Synergiques avec Tétracyclines, Rifamycines

- **Résistances bactériennes :**

De nature chromosomique qui consiste dans une modification des sites de fixation des macrolides sur ARN ribosomal. **(Ait Belkacem.2003).**

- **Effets secondaires et toxiques :**

- Nausées, vomissement, diarrhées.
- Allergies cutanées, hépatite. **(J.L. Elghozi /D. Duval.1992).**
- Chez les volailles, après administration par voie parentérale, abattement et photosensibilisation. **(M. Fontaine.1993).**
- Intolérance digestive voir mortelles pouvant survenir chez le cheval avec l'Erythromycine et la Tylosine, chez le lapin avec la Tylosine.

Ces antibiotiques sont donc à proscrire dans ces espèces. **(Ait Belkacem.2003).**

5-2 /Les apparentés aux Macrolides :

Ils se caractérisent par un spectre antibactérien et un mécanisme d'action voisins de ceux de macrolides, ils sont constitués essentiellement par :

- Synergistines.
- Lincosamides (peu utilisé)
- L'acide Fusidurique (peu utilisé).

5-2-1 /Les Synergistines :

Les Synergistines ou streptogramines sont des mélanges d'antibiotiques qui séparément n'exercent qu'une faible activité antibactérienne, mais qui associés ont une forte activité par synergie d'où leur nom.

Les deux principaux représentants sont : Virginiamycine et Pristinamycine. (Mezouar. A/ Abdellah.Otsmane.2003).

- **Etude pharmacocinétiques :**

- Résorption :**

- Gastro-intestinale rapide (administration essentiellement par voie orale), sauf chez certaines espèces (voir Virginiamycine)

- Diffusion tissulaire essentiellement cutanée, osseuse et pulmonaire.

- Elimination :**

- Principalement biliaire, faiblement rénal. (M. Fontaine.1993).

- **Spectre d'activité : actif sur :**

- Les Cocci à gram positive, (staphylocoques, streptocoques, pneumocoques) et gram négative (gonocoques).

- Les bacilles à gram positive, les Hémophiles.

- Inactif sur : les entérobactéries. (M. Fontaine .1993).

- **Indication :**

Ils sont indiqués pour le traitement et la prévention des infections bactériennes à germes gram positive, surtout staphylococciques à localisation digestives, cutanées. (Mezouar. A/Abdellah. Ostmane. 2004).

6/ Les quinolones :

- **Définition :**

Les quinolones sont des composés organiques et de synthèse dérivés de la quinolone, présentent une activité bactéricide à spectre initialement étroit dirige contre les gram négatifs, et qui connaissent un développement important depuis une dizaine d'années avec des dérivés de 3^{ème} génération à spectre large :

1- Quinolones de 1^{ère} génération : Acide Nalidixique- Acide Oxalique.

2-Quinolnes de 2^{ème} génération : Acide PIPémidique – Acide Flumiquine.

3-Quinolnes de 3^{ème} génération :Enrofloxacin – Danofloxacin – Marbofloxacin.

(Ait Belkacem. 2003).

- **Propriétés physiques et chimiques :**

Poudre cristalline de couleur blanche à jaune, peu soluble dans l'eau, soluble au PH alcalin. LesQuinolones sont des acides faibles (PKa=5) :

➤ Par leur fonction acide carboxylique-COOH.

➤ Par l'énolisation da la fonction cétone.

-Caractère lipophile. (M Fontaine.1993).

- **Etude Pharmacocinétiques :**

- Résorption :**

Digestif rapide (DMV.1992).

Leur résorption parentérale est satisfaisante.

-Distribution :

-De type extracellulaire pour les quinolones de la 1ère génération.

-Des quinolones de la 2ème génération et surtout celle de 3ème génération du fait de leur caractère amphotère présente une diffusion plus homogène et plus complète dans l'organisme. Ces composés se distribuent également dans la peau, les os, la prostate, le liquide céphalospinal. **(Ait Belkacem .2003).**

-Elimination :

Elles sont généralement éliminées par les reins, essentiellement sous forme inchangée. **(Michel Neal.2003).**

• **Mécanisme d'action :**

Les quinolones exercent une activité bactéricide par inhibition de la synthèse de l'ADN bactérien en bloquant sa répllication. **(Ait Belkacem .2003) .**

• **Spectre d'activité :**

Spectre d'activité relativement étroit, limité aux bactéries gram négative (notamment aux entérobactéries) et quelques germes gram positif (Staphylocoques.). **(DMV .1992).**

- Les quinolones de 1^{ère} génération sur des bactéries à gram négative.
- Les quinolones de 2ème et 3ème génération sur des bactéries à gram positif ; gram négative,

Mycoplasme, Chlamydia, Brucelles. **(Ait Belkacem.2003).**

• **Indication :**

-L'acide nalidixique était exclusivement utilisé dans le traitement des infections urinaires les fluoroquinolones ont un spectre élargi :

-Gonorrhées, infection a chlamydia, entérite bactériennes, pneumonies, surinfections bronchiques. **(J.L. Elghozi /D. Duval.1992).**

- **Résistances :**

Aucun facteur de résistance plasmatique n'a été mis en évidence jusqu'à présent avec les quinolones. (**Ait Belkacem.2003**).

- **Association :**

Des quinolones peuvent être associées à une grande diversité d'antibiotiques, le particulier bactéricide tel que les bêta-lactamines, les aminosides ou les polypeptides.

- L'association avec colistine et la gentamycine est synergique.
- Il y a un antagonisme avec : les Tétracyclines, Chloramphénicol.

7/ Les sulfamides :

- **Définition :**

Les sulfamides antibactériens (ou sulfamides antibactériennes) sont des composés organiques de synthèse caractérisés par la fonction sulfamide SO_2NH_2 doués de propriétés bactériostatiques à spectre relativement large. (**M. Fontaine.1993**).

Les sulfamides constituent le groupe antibactérien de synthèse le plus ancien et le plus important par le nombre de ces représentants. (**Ait Belkacem.2003**).

- **Propriétés physiques et chimiques :**

- Les sulfamides sont généralement très peu solubles dans l'eau.
- Composés amphotères, ils présentent des propriétés de base très faible par leur fonction amine, et surtout des propriétés acides faibles, par leur fonction sulfamide.
- Lipophile.

- **Etude pharmacocinétiques :**

- Résorption :**

- Orale est rapide et complète en revanche celle du sulfamide et les dérivés mixtes est pratiquement nulle. Leur résorption parentérale est satisfaisante. (**Ait Belkacem 2003**).
- La plupart des sulfamides sont absorbés rapidement et de façon relativement complète ;

L'administration orale permet ainsi d'obtenir une action anti-infectieuse générale. (M. Fontaine.1993).

-Distribution :

De type extra cellulaire, dans les tissus et organes richement vascularisés.

-Biotransformation :

Subissent un nombre réduit de biotransformation.

-Elimination :

- Principalement éliminés par vois rénale (intérêt thérapeutique)
- Plus rapidement éliminés chez les herbivores que les carnivores.

• **Mécanisme d'action :**

Les sulfamides présentent une action bactériostatique due à l'inhibition des germes par blocage de la synthèse d'acide folique. (M. Fontaine.1993).

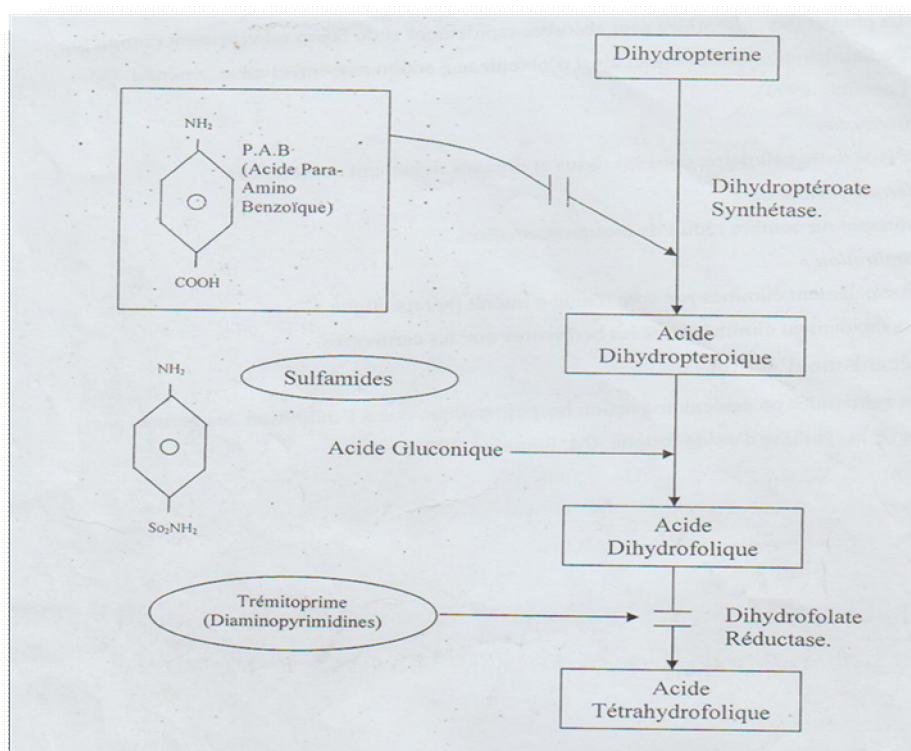


Figure 04 : Mécanisme d'action antibactérienne des sulfamides. (Ait Belkacem. 2003)

- **Spectre d'activité :**

Ils présentent un spectre d'activité large :

- Les bactéries à gram positive et gram négative.
- Protozoaires tel les coccidies (Sulfaqui nixaline, sulfadimidine, sulfaméthopyridazine).
- Mycose (**Mezouar A.2003**).

- **Indication :**

1/Sulfamides à action digestive : faiblement absorbés par voie digestive, action antibactérienne uniquement au niveau intestinal.

-Sulfauanidine – phtalylsulphaguanidine – Phtalylsulfathiazol-succinylsulfathiazol.

2/ Sulfamides à action générale : absorbé par voie digestive, élimination rapide ou lente selon leur structure chimique et leur fixation sur les protéines plasmatiques.

_ Sulfamides à action de durée courte ou moyenne :(sulfamides classiques) :

Elimination rapide, demie vie de moins 7 heures.

-Sulfamiéthizol- Sulfathiazol- Sulfadimidine(Sulfadimérazine)
Sulfachlorpyridaryne.

_Sulfamides semi retard : élimination lente, demi-vie de 12-18 heures

-Sulfaphénazol- Sulfapyridine- Sulfaméthoxazole- Sulfanilamide- Sulfadiazine.

-Sulfamides retard : élimination très lent, demi-vie de plus de 24 heures.

-Sulfaméthopyridazine-Sulfamonométoxile-Sulfadiméthoxine.

3/ Sulfamides coccidiostatiques : Sulfaguanidine (non absorbé par voie digestive).

-Sulfadimidine - Sulfadiméthoxine. (**DMV.1992**).

- **Association :**

Ils peuvent être associe à une grande diversité d'antibiotiques, ils présentent un effet synergique avec la triméthoprime. (**Ait Belkacem.2003**).

- **Résistance :**

Elles résultent soit d'une modification de la dihydro-synthèse, soit d'une production accrue de l'acide para-amino-benzoïque (PAB) par la bactérie. (Mezouar A. 2003).

- **Toxicité :**

Néphrotoxicité, trouble nerveux (névrites), troubles sanguins (anémie aplasique), réaction d'hypersensibilité (Ait Belkacem 2003).

8/Les Chloramphénicols :

- **Définition :**

Antibiotiques élaborés par streptomyces VENEZAELAE.

Le chloramphénicol est probablement l'antibiotique le plus utilisé » en médecine vétérinaire. Du fait de son large spectre d'activité (notamment sur des germes gram-), et de son prix de revient intéressant (M Fontaine .1993).

- **Propriétés physiques et chimiques :**

Antibiotique obtenu initialement à partir des moisissures du genre streptomyces, préparé actuellement par synthèse chimique. Le chloramphénicol se présente sous la forme d'une poudre blanc-jaunâtre, de saveur très amères. La solubilité dans l'eau est faible, celle dans les alcools et les lipides, très grande. (M Fontaine .1993).

- **Etude pharmacocinétiques :**

_ **Résorption :** Orale et parentérale excellente (neutre et liposoluble).

_ **Distribution :** Homogène intra et extra cellulaires.

_ **Biotransformation :** S'effectue de manière assez rapide, surtout par gluconoconjugaison, particulièrement chez le cheval (demi vie 1heure environ) et aboutit à l'inactivation du chloramphénicol. (M Fontaine. 1993)

- **Elimination :** biliaire et rénale. (Ait Belkacem. 2003).

- **Spectre d'activité et indication :**

Malgré son activité bactériostatique contre de nombreuses bactéries (gram+ et gram) et d'autres micro-organismes, l'usage du chloramphénicol doit être limité en raison de son toxicité, à des infections qui ne peuvent pas être traités par d'autres antibiotiques :

-Fièvre typhoïde, méningites bactériennes (bonne diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique). Infections provoquées par des bactéries anaérobies (*B. Subilis*). (Elghozi 1992).

- **Résistances :**

Liée à l'induction d'enzymes de dégradation (acétylation), transmissible par plasmide. (Elghozi.1992).

- **Toxicité :**

Le chloramphénicol est dominé par l'aplasie médullaire avec des troubles hématologiques ainsi par son pouvoir mutagène. (Ait Belkacem.2003).

- **Association :**

Le chloramphénicol se trouve dans de très nombreuses spécialité vétérinaires, associé à d'autre antibiotiques ou anti-infectieux (nitrofuranes) ou à des corticoïdes anti-inflammatoires très difficiles à utiliser rationnellement. (M Fontaine.1993).

Tableau 1 : exemple d'antibiotique à activités multiples. (Larpen/sanglier 1989).

Antibiotiques	Type d'activité
Adriamycine	Anticancéreux, antibactérien (gram+, et gram-)
Chloramphénicoles	Antibactérien (gram+, gram-, tickettsises.
Erythromycine	Antibactérien (gram+, gram-) antiviral
Métronidazole	Antibactérien (bactéries anaérobies strictes antiparasitaire (trichomonas, amibiase)
Mitomycine C	Antibactérien (gram+, gram-, mycabactéries), antitumoral, antiviral.
Tétracyclines	Antibactérien (gram+, gram-, bactéries intra cellulaire), antitumoral
Rifamycines	Antibactérien (gram+, mycobactéries), antiviral

Tableau 2 : Classification générale, propriétés et origine des antibiotiques à usage thérapeutique. (Larpen / Sanglier. 1989).

Familles	- Site d'action Mode d'action	Origine
Pénicillines :	-Paroi -Bactéricide	Pénicillium Semi synthèse.
Céphalosporines :	-Paroi -Bactéricide	Céphalosporium semi synthèse.
Céphamycines :	- Paroi -Bactéricide	Streptomyces. Semi synthèse.
Aminosides :	-Ribosome (30s) -Bactéricide	Streptomyces. Micromonospora. (bacilus).Semi synthèse.
Chloramphénicol :	-Ribosome (50s). - Bactériostatique.	Streptomyces. Synthèse.
Tétracycline :	-Ribosome (50s). - Bactériostatique.	Streptomyces. Semi synthèse.
Macrolides, lincosamide streptogramines :	-Ribosome (50s). -Bactériostatique -ou bactéricide.	Streptomyces.
Polypeptides :	-Membrane -Cytoplasmique. -Bactéricide	Bacillus.
Rifamycines :	-RNA -Polymérase. Bactéricide	Streptomyces. Nocarida.
Quinolones :	DNA Gyrase. Bactéricide	Synthèse.
sulfamides, triméthoprimine :	Métabolisme des folates. Bactériostatique	Synthèse.
Vancomycine, Novobiocine, Fosfomycine, Acide Fusidique :	-Paroi. -Bactéricide	Streptomyces. Fusidium.
Nitrofuranes :	- DNA. -Bactéricide	Synthèse.

VI/Mécanisme d'action des antibiotiques :

Les antibiotiques agissent essentiellement par inhibition de réaction de synthèse variée. Ils se fixent sur des sites précis ou cibles moléculaires de la cellule bactérienne ce qui entraîne la perturbation de diverses réactions métaboliques. (Tableau 03). Les cibles sont caractéristiques de chaque famille d'antibiotique. Elles ne sont pas toujours connues avec précision et correspondent à 6 niveaux différents de la cellule bactériennes ou fongique : La paroi, la membrane cytoplasmique, le génome (réplication et transcription du DNA)

La traduction du RNA messager, (synthèse des protéines), le métabolisme respiratoire et le métabolisme intermédiaire. (Larpen/Sanglier.1989).

Tableau 3 : Mécanisme d'action des antibiotiques : quelques exemples. (Larpen / Sanglier. 1989)

Synthèse de la paroi	Exemples d'antibiotiques
Transpeptidation Synthèse de la muréine	Bêta lactamines (pénicillines). Vancomycine, Fosfomycine. Cyclosérine.
Membranes cytoplasmiques	
Altération de structure Altération de fonctions	Polymixines. Amphotéricine. Polyènes, Gramacidine, Sideromycine, Ionophores.
DNA	
Réplication Transcription	Actinomycines. Anthracycline, quinolones. Ansamycine (rifamycine).
Synthèse des protéines	
Ribosome Fixation t-RNA Elongation	Aminoglycosides (streptomycine), Macrolides (érythromycine). Chloramphénicol. Tétracyclines, Acide fusidique.
Métabolisme Respiratoire	Antimycine, Oligomycine
Métabolisme des folates	Sulfamides, Triméthoprim ; Cotrimaxazol

VII/Efficacité d'un antibiotique : l'efficacité d'un antibiotique varie selon plusieurs facteurs :

➤ L'efficacité des antibiotiques est également fonction du site où ils sont sensés agir et l'os est un milieu particulier. Il convient donc de bien choisir l'antibiotique qui sera utilisé

➤ Pénétration augmente.

➤ La liposolubilité : elle augmente la vitesse de pénétration de l'antibiotique à travers les barrières biologiques cellulaires, phospholipidiques et dans les dépôts adipeux de l'organisme. La diffusion des antibiotiques dans le compartiment tissulaire dépend de coefficient de liposolubilité et de concentration sérique en antibiotique libre.

➤ Les antibiotiques délivrés par voie intraveineuse constitue donc un bon moyen pour prévenir l'apparition d'infections osseuses chez l'homme ,cependant , une étude réalisée sur des carnivores domestiques suggère que l'emploi d'une antibioprofylaxie intraveineuse n'a aucun effet significative sur l'incidence des infections poste opératoires pour des chirurgies propres et propre-contaminés chez le chat et le chien des différences quant à l'intérêt d'une antibioprofylaxie intra veineuses existe donc en fonction des espèces .**(Daris. Jérémie.2005).**

• **Condition d'une efficacité :** pour que l'antibiotique choisi puisse être actif sur le/les germe(s) à l'origine de l'infection, il faut :

➤ Qu'il possède un mode d'action qui lui permette d'agir sur ce germe.

➤ Qu'il parvienne là où est ce germe, à des concentrations suffisamment élevées de sa forme active.

➤ Jusqu'au site intime d'action au niveau du germe.

➤ Et qu'il y reste le temps suffisant pour lui permettre soit de le détruire (bactéricide) soit d'en arrêter la multiplication (bactériostatique).

➤ Il faut aussi, bien entendu, que dans les conditions d'administration qui permettent d'obtenir l'effet antibactérien. L'antibiotique n'induit pas des effets indésirables inacceptables (toxiques) à d'autres niveaux. **(Pr. Philippe.Lechat.2006).**

VIII/Interactions médicamenteuses au cours des traitements antibiotiques :

Chacun est aujourd'hui convaincu de l'intérêt qu'en thérapeutique l'étude des interactions médicamenteuses, Toutefois, certaines restent anecdotiques pour leur extrême rareté ou leur peu de conséquence clinique ; aussi nous attacherons-nous ici à indiquer

chaque fois que cela sera possible, le poids de chaque interaction, en terme de fréquence comme d'importance.

Les interactions médicamenteuses peuvent être de nature soit pharmacocinétique, Soit pharmacodynamique. Nous n'évoquerons que la première ; les interactions pharmacodynamiques dans le domaine particulier de l'antibiothérapie relèvent en effet pour l'essentiel d'un tout autre sujet qui est celui des associations d'antibiotiques.

Les interactions pharmacocinétiques vont pouvoir concerner en théorie chacune des différentes étapes qui gouvernent le devenir du médicament dans l'organisme, à savoir :

_L'absorption orale ;

_La distribution tissulaire ;

_L'excrétion qu'elle soit rénale, biliaire ou métabolique pour ne citer que les principaux processus d'élimination.

Nous suivrons, étape par étape, cette chronologie en notant d'emblée que si les antibiotiques sont en effet impliqués dans des processus d'interaction touchant les différents temps pharmacocinétiques, l'interaction peut être à double sens :

Modification de la cinétique de l'antibiotique par les médicaments associées et inversement.

(O. Petitjean, -M. Prévot, M.Tod.P. Nicolas.1989).

IX/couse d'échec des antibiotiques :

- **Une inactivation reste possible :**

-Avant administration, par un solvant inadapté, ou du fait d'une incompatibilité physico-chimique de deux médicaments dans une perfusion ou un cathéter.

-Par interaction pharmacocinétique ou par antagonisme d'effet.

-Localement par les germes visés, qui font sortir ou inactivent le médicament présent, ou en deviennent capable (= résistance). **(Pr. Philippe Lechat.2006).**

- **Ce qui peut empêcher l'antibiotique de parvenir à son site d'action :**

- L'administration inadéquate ou le traitement mal suivi.

- Des vomissements ou des diarrhées.

- La présence de structure qui gêne la pénétration jusqu'aux bactéries.

- Une chute tensionnelle, qui diminue les débits sanguins tissulaires et donc la distribution aux tissus. **(Pr. Philippe Lechat.2006).**

Chapitre II

*Utilisation et conséquences d'utilisation des
antibiotiques*

I/Utilisation des antibiotiques :

Les antimicrobiens sont des agents naturels ou de synthèse qui inhibent ou tuent les bactéries. Cette propriété leur confère un rôle unique dans la lutte contre les maladies infectieuses mortelles dues à des bactéries pathogènes très diverses.

On connaît aujourd'hui plus de 15 classes d'antimicrobiens qui diffèrent par leur structure chimique et leur mécanisme d'action. Il existe une grande spécificité entre les antimicrobiens et les agents pathogènes à traiter.

Après leur triomphe en médecine humaine au 20^e siècle. On utilise de plus en plus les antimicrobiens pour traiter les affections bactériennes des animaux, des poissons et des plantes. Ils sont devenus en outre un élément important de l'élevage intensif à cause de leur effet stimulateur sur la croissance lorsqu'on les ajoute à des doses infra thérapeutiques dans la nourriture de l'animal. Une autre application industrielle consiste à l'utiliser. Par exemple pour empêcher la croissance des bactéries à l'intérieur des pipelines. **(GSS.2006).**

I-1/Mode d'utilisation des antibiotiques :

Il existe 4 grandes modalités d'utilisation des antibiotiques :

➤ **Promoteurs de croissance** : pour améliorer la croissance et favoriser le gain de poids des animaux.

Faible dose d'antibiotique administré en absence de la maladie. Cela ne devrait plus être une modalité d'utilisation des antibiotiques et cet usage est d'ailleurs banni dans plusieurs pays. A titre d'exemple le monensin en tant que prémélange médicamenteux est un antibiotique qui possède encore une homologation pour aider au rendement alimentaire ou gain de poids chez les animaux de boucherie ou les animaux au pâturage **(CVP.2014).**

➤ **Prévention de maladies** : administration d'antibiotique à des doses thérapeutiques ou subthérapeutiques à des animaux à risque de développer la maladie. Cela ne devrait être qu'une modalité d'utilisation des antibiotiques limitée à des contextes bien précis et exceptionnels. Ainsi seul le traitement au tarissement pourrait encore faire partie de ce mode d'utilisation.

➤ **Métaphylaxie** : administration d'antibiotique à des doses thérapeutiques à des animaux appartenant à un groupe dans lequel des animaux sont malades et qui sont donc soit en incubation de la maladie ou à fort risque de développer la maladie, cette

modalité ne devrait être mise en place que de façon exceptionnelle et dans des contextes bien précis. Le meilleur exemple de métaphylaxie est quand dans un groupe de veau de (boucherie quelque animaux sont atteints de pneumonie, alors non seulement les animaux malades seront traités (utilisation en traitement des antibiotiques), mais les autres veaux de ce groupe vont également recevoir des antibiotiques (utilisation en métaphylaxie des antibiotiques) afin de les soigner très tôt dans la processus de la maladie et ainsi empêcher la dissémination des agents infectieux et l'apparition des nouveaux malades.

➤ **Traitement** : administration des antibiotiques à des doses thérapeutiques à des animaux malades

I-2/ Critères de choix d'un antibiotique :

La décision d'utiliser des antibiotiques est une décision qui peut avoir des conséquences fâcheuses et insidieuses ; elles s'étalent dans le temps et dans l'espace, Il ne suffit pas qu'un antibiotique soit actif in vitro (l'efficacité) ; mais il doit également produire l'effet pour lequel il a été administré chez l'animal (effective). Il n'est pas toujours possible de connaître le germe (ou les germes) en cause ; même si le prescripteur effectue des prélèvements pour laboratoire (cas des infections siégeant dans les sites septiques tel que le tube digestif ou lorsqu'il s'agit de germes anaérobies. Qui sont fréquents sur le terrain mais difficile à isoler au laboratoire). (M.-L. PIRBOT ; N. BRION.C. CARBON.1985).

I-3/ Utilisation d'une association d'antibiotique :

I-3-1/ Association ou monothérapie en réanimation chirurgicale et en chirurgie :

L'optimisation de l'utilisation des antibiotiques impose la recherche d'une efficacité maximale, de conséquences écologiques minimales sur l'évolution des flores bactérienne, d'une moindre toxicité, et de meilleur rapport cout /bénéfice. Dans le but d'augmenter la bactéricidie, d'élargir le spectre antibactérien, voire de prévenir l'émergence de mutants résistants, les antibiotiques sont souvent utilisés en association. L'apparition de molécules dotées de CMI plus basses ou d'un spectre plus étendu n'a cependant pas conduit les cliniciens à remettre en cause l'intérêt des associations. Les recommandations établies par le groupe d'experts ont exclu :

Les pneumopathies communautaires ; les méningites communautaires ; la maladie tuberculeuse ; les endocardites primitives ; les infections de tractus digestif (thyroïde ...) ; les infections fongiques isolées ou associées ; la pathologie infectieuse néonatale.

Les B_lactamines prescrites avec un inhibiteur des β -lactamases ne sont pas considérées comme une association.

Dans l'expression des recommandations, la nécessité d'un traitement chirurgical associé, parfois élément essentiel de la guérison, n'est pas abordée dans un souci de concision. Peu de recommandations exprimées dans ce texte reposent sur des essais de niveau I. (texte court 1999).

I-3-2/ Bases théoriques et expérimentales des associations d'antibiotiques :

Les objectifs théoriques de la pratique d'une association sont les suivants :

➤ Elargir le spectre : c'est l'objectif recherché le plus facile à atteindre, particulièrement dans le cadre d'antibiothérapie probabiliste et du traitement des infections polymicrobiennes à flore mixte aéro_ et anaérobie. Il est particulièrement justifié avec des antibiotiques à spectre étroit.

De nouvelles molécules à spectre large en diminuent la nécessité sans méconnaître l'inactivité de certaines d'entre elles sur certaines bactéries (Staphylocoque méti_R, anaérobies...)

➤ Obtenir une synergie : la synergie résulte d'une interaction positive entre deux antibiotiques dont l'action antibactérienne conjointe est supérieure à la somme des actions de chacun des deux antibiotiques pris isolément.

Recherche d'une synergie n'est habituellement justifiée que les situations où la bactéricidie est difficile à obtenir avec un seul antibiotique : l'index thérapeutique faible (rapport concentration locale / CMI faible), défenses locales ou générales inopérantes.

Dans certains cas, au lieu de la synergie attendue, c'est un antagonisme qui est observé.

➤ Diminuer l'émergence de souches résistantes : au sein de la population bactérienne visée par le traitement, la proportion de mutants résistants varie selon l'espèce et selon l'antibiotique. Par exemple, la proportion de bactéries mutantes résistantes aux

bêtalactamines par hyperproduction de céphalosporinase est d'environ 10⁻⁶ pour *Enterobacter cloacæ*, mais seulement de 10⁻¹⁰ pour *Escherichia coli*. La proportion de mutants résistant à la fois à deux antibiotiques est beaucoup plus faible puisqu'égal au produit des proportions de mutants résistant à chacun des deux antibiotiques. Le nombre absolu de mutants résistants est ainsi toujours en relation directe avec la proportion de mutants et la taille de la population bactérienne (inoculum). La sélection, sous traitement, de mutants résistants est conditionnée par les paramètres pharmacodynamiques. Elle n'est possible que si la concentration de l'antibiotique au sein du site infectieux est supérieure à la CMI de l'antibiotique vis-à-vis de la population sensible et inférieure à la CMI de l'antibiotique vis-à-vis de la sous-population résistante. De manière générale, le risque de sélection est particulièrement élevé :

– pour certains antibiotiques comme la rifampicine, les fluoroquinolones, l'acide fusidique, la fosfomycine ; – pour certaines bactéries comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp et les staphylocoques méti-R... En pratique, il est particulièrement élevé pour les bactéries hospitalières en cause lors d'infections nosocomiales vis-à-vis des antibiotiques habituellement utilisés :

– *Staphylococcus aureus* méti-R, lors d'un traitement par rifampicine, acide fusidique, ou fosfomycine ;

– bacilles à Gram négatif naturellement producteurs de céphalosporinases chromosomiques inductibles (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter freundii*, *Providencia*, *Morganella*) lors du traitement par une céphalosporine de troisième génération ou une pénicilline à large spectre ;

– *Pseudomonas aeruginosa* et traitement par l'imipénème ;

– *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. Et *Serratia* spp. Lors d'un traitement par une fluoroquinolone. Ces situations conduisent à recommander une association de deux antibiotiques, non affectés par un même mécanisme de résistance, et pénétrant tous deux correctement au site de l'infection, afin d'obtenir une bithérapie effective. Il est nécessaire de rappeler qu'il faut utiliser des posologies suffisantes et un rythme d'administration prenant en compte les propriétés pharmacodynamiques de chacun des partenaires de l'association de manière à assurer : – une concentration élevée au pic pour les aminosides ;

- une concentration résiduelle élevée pour les glycopeptides ;
- une aire sous la courbe optimale pour les fluoroquinolones ;
- un rythme d'administration des bêtalactamines adapté à leur demi-vie d'élimination. Enfin, il faut mentionner que la réduction de l'inoculum bactérien (chirurgie, drainage), toujours recommandée, concourt aussi à la réduction du risque de sélection de mutants résistants.

➤ Diminuer la toxicité du traitement : Cet objectif est illusoire. Les antibiotiques utilisés en association doivent être utilisés chacun aux doses préconisées par l'AMM. Les associations additionnent les risques d'effets indésirables de chaque médicament et peuvent être responsables d'une potentialisation de toxicité.

I-3-3/ Pour quelles bactéries une association ?

Bacilles à Gram négatif : l'usage d'une association est recommandé, quel que soit

L'antibiotique utilisé, dans traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa* du fait de sa moindre sensibilité, de mécanismes particuliers de résistances et de la sélection fréquente de mutants résistants sous traitement (18, 19). Bien que l'intérêt d'une bithérapie n'ait jamais été formellement démontré en clinique, une approche similaire peut s'envisager pour *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. Et les Entérobactéries sécrétrices de bêtalactamases à spectre étendu ou ayant un niveau de résistance inhabituel par rapport à leur espèce.

Cocci à Gram positif : Pour le traitement d'une infection grave à entérocoque, il est indispensable de recourir à une association à de la gentamicine (sauf exception). Pour les infections à *Staphylococcus aureus*, une association se justifie à la phase initiale du traitement particulièrement lorsque les conditions d'accès des antibiotiques au sein du tissu infecté sont aléatoires (endocardites, infections osseuses...).

I-3-4/ Pour quels antibiotiques une association ?

Certains antibiotiques, caractérisés par un risque élevé de sélection de mutants résistants, comme l'acide fusidique, la fosfomycine ou la rifampicine, doivent toujours être utilisés en association. Pour les mêmes raisons, les fluoroquinolones doivent être utilisées en association (sauf dans les infections urinaires simples) pendant la phase initiale du

traitement des infections à staphylocoque, à *Pseudomonas aeruginosa* ou à d'autres bacilles à Gram négatif résistant à l'acide nalidixique.

I-3-5/ Pour quel terrain une association ?

Le caractère inapproprié d'une antibiothérapie probabiliste, dans les infections graves, s'accompagne d'une augmentation de la mortalité, d'autant plus que le terrain est altéré (décès attendu dans l'année selon la classification de Mac Cabe). Chez le patient neutropénique fébrile, les données disponibles montrent qu'une monothérapie de première intention par une bêtalactamine à large spectre est justifiée lorsque la neutropénie est dite à faible risque, c'est-à-dire peu profonde et de durée prévisible inférieure à sept jours (20, 21). L'utilisation d'une monothérapie chez de tels patients, ayant habituellement subi une chimiothérapie pour tumeur solide, impose une surveillance étroite de l'évolution pour prendre une décision rapide d'élargissement ou d'adaptation du traitement. En revanche, une association d'antibiotiques est recommandée dans le traitement des états fébriles au cours des neutropénies à risque élevé.

I-3-6/ Pour quelles pathologies une association ?

Infections intra-abdominales ; Infections urinaires ; Infections de la peau et des tissus mous ; Sepsis sévères d'origine indéterminée

I-3-7/ Réévaluation d'une association curative d'antibiotiques : maintien de l'association ou retour à la monothérapie ?

Les associations d'antibiotiques accentuent la pression de sélection et majorent le coût du traitement. Elles ne sont le plus souvent justifiées qu'en début de traitement. L'élargissement du spectre n'est plus légitime, dès lors que le diagnostic bactériologique est obtenu et que le traitement peut être ciblé. Les preuves cliniques du bien-fondé de l'emploi d'une association pour obtenir un effet synergique sont rares. On peut supposer qu'après deux à trois, maximum cinq jours, de traitement, l'état du patient s'étant amélioré, l'inoculum bactérien étant réduit, il soit raisonnable de supprimer un des partenaires de l'association. Une très large expérience conforte cette attitude qui peut être appliquée à de nombreuses situations cliniques. Dans certaines situations très spécifiques comme les infections à entérocoques, les endocardites infectieuses ou les infections osseuses, les données disponibles conduisent à l'utilisation d'une association pour une durée plus prolongée, voire pour la totalité du traitement. Les données cliniques justifiant le maintien

prolongé d'une association d'antibiotiques pour prévenir l'émergence de résistances bactériennes sont quasiment inexistantes. Au total, dans la plupart des cas, le passage à une monothérapie doit s'envisager après deux à cinq jours. Lors de l'emploi d'une association bêtalactamine-aminoside ou fluoroquinolone, c'est la bêtalactamine qui est conservée. Lors de l'emploi d'une association fluoroquinolone-aminoside, c'est la fluoroquinolone qui doit être conservée. L'utilisation prolongée des aminosides n'est qu'exceptionnellement justifiée. (TEXTE COURT.1999).

I-4/ Facteur contribuant à une utilisation abusive des antimicrobiens dans l'alimentation animale :

Les dispensateurs comme les prescripteurs d'antimicrobiens n'ont pas toujours une formation suffisante sur leur utilisation prudente ni sur les résistances. Dans de nombreux pays, Ils sont dispensés par des personnes dont la formation est insuffisante. Une étude signalée que plus de 90% des médicaments vétérinaires utilisés aux Etats-Unis d'Amérique en 1987 étaient administrés sans qu'un vétérinaire ait été consulté. De plus, il arrive souvent que les posologies comme les associations de médicaments ne conviennent pas. En outre, l'administrations d'antimicrobiens dans l'alimentation d'un troupeau pose le problème de l'inexactitude des posologies individuelles et du traitement inévitable de tous les animaux quel que soit leur état de santé.

Le traitement empirique (reposant sur l'examen clinique et pas l'isolement puis le typage de l'agent pathogène) prédomine du fait du manque généralisé de services de diagnostic (notamment dans les pays en développement). Dans de nombreux pays, l'envoi d'échantillons cliniques prélevés sur des animaux est rare à causes des couts, des contraintes le temps et du nombre limité de laboratoires.

Dans de nombreux pays, dont plusieurs pays développés, les antimicrobiens sont en vente libre et pouvant donc être achetés sans ordonnance.

L'inefficacité des dispositions réglementaires et leur application insuffisante, s'associant au manque d'assurance de la qualité et à la commercialisation de médicaments ne répondant pas aux normes, sont des facteurs importants. Les disparités entre les exigences réglementaires et la réalité ai niveau de la prescription et de la dispensation sont souvent plus grandes en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine.

Les activateurs de croissance antimicrobiens ne sont pas considérés comme des médicaments et lorsque homologués, ils tombent dans la catégorie des additifs alimentaires.

Comme en médecine humaine, le (le marketing) des antimicrobiens par l'industrie pharmaceutique influence le comportement des prescripteurs, des vétérinaires et les modes d'utilisation par les éleveurs, En revanche, il y a actuellement peu de pays dans lesquels les codes d'industrie ou des réglementations gouvernementales encadrent les pratiques publicitaires pour l'utilisation des antimicrobiens en dehors de la médecine humaine.

On observe un développement important de l'élevage intensif, notamment dans les pays à économie en transition, où l'on trouve les facteurs généraux décrits ci-dessus : prescription et dispensation inadéquates, absence de mécanismes d'homologation et d'application, mauvaise qualité des médicaments, De l'enseignement vétérinaire et des actions visant à la salubrité alimentaire, etc. ;(GSS ,2006).

II/ Les effets indésirables et conséquence d'utilisation des antibiotiques :

II-1/Coûts d'antibiothérapie :

L'antibiotique idéal est peu coûteux, très efficace, facile à administrer et n'est pas toxique, mais cet antibiotique idéal n'existe pas, et chaque geste d'antibiothérapie s'accompagne de risques et de coûts¹¹. La notion de coût doit être prise au sens large : il peut s'agir de coûts financiers, mais aussi d'aspects aussi subjectifs et abstraits que l'impact psychique, social... Les coûts liés à l'antibiothérapie sont décomposés en coûts directs, coûts indirects et coûts intangibles ; ces derniers sont difficilement traduisibles en termes monétaires.(**J. Fleurette. M-E. Reverdy.1989**).

➤ Coûts directs :

Les coûts directs liés à l'injection d'un antibiotique peuvent être décomposés en coût de l'antibiotique, coût des substances adjuvantes et coût des injections.(**E.B. Bérézin.P. Déllamonica.1995**).

➤ Coûts indirects :

Pertes liées au temps d'attente :

Le temps d'attente observé par l'éleveur cause des pertes financières énormes, qui peuvent être calculées selon la formule ci-dessous dans le cas d'une vache laitière : Pertes financières liées au temps d'attente = Production par traite x Nombre de traites non commercialisées x Prix de vente d'un litre de lait.

Coûts pour l'industrie :

Industrie pharmaceutique :

Les sommes investies pour développer et commercialiser un antibiotique sont impressionnantes et pour les rentabiliser, la durée de vie commerciale minimale doit être de 6 ans. **(J. Drews. S. Rysers .1997).**

Néanmoins, lorsque des antibiorésistances apparaissent, la vie commerciale de l'antibiotique se trouve écourtée, causant des pertes financières énormes à l'institut producteur qui voit ses capacités à développer de nouvelles molécules diminuer et un cercle vicieux s'installe alors. Entre 1970 et 1980, la croissance du marché des antibiotiques était de 25 p. cent par année ; elle a été ramenée durant les années 1990 à 6 p. cent **(R. P. Bax.1997).**

Industrie agro-alimentaire :

Lors de traitement des ruminants par des antibiotiques et si le temps d'attente n'est pas observé, le lait se trouve contaminé par des résidus d'antibiotiques. Utilisé en fromagerie, ce lait cause des perturbations de la fermentation du lait, d'où des accidents de production. Exemple, les bactéries lactiques sont sensibles à la pénicilline mais pas à la colistine. **(A. Eck .1987).**

II-2/Toxicité :

II-2-1 /Définition :

On dit qu'à une substance est un toxique lorsqu'après pénétration dans l'organisme, par quelle voie que ce soit, à une dose relativement élevée en une ou plusieurs fois très rapprochées ou par petite dose longtemps répétée, elle provoque immédiatement ou a terme de façon passagère ou durable, des troubles d'une ou plusieurs fonctions de l'organisme pouvant aller jusqu'à leurs suppressions complète et amener la mort, **(Mezouar A.2003)**

II-2-2/ Toxicité directe :

La toxicité directe des antibiotiques résulte de l'action de l'antibiotique administré ou de ses métabolites sur les cellules ou les tissus de l'organisme animal. Les effets toxiques apparaissent généralement lors de l'utilisation anormale des anti-infectieux. **(F.R. Ungemach.1992).**

La toxicité est divisée en deux types anatomopathologiques : (1) la réaction d'intolérance locale, qui se traduit par l'apparition au site d'injection d'une irritation et de nécrose. Lorsqu'on administre des antibiotiques per os chez les monogastriques (dont les ruminants avant sevrage) une irritation de la muqueuse gastrique peut être notée (2) ; toxicité d'organe ou de fonction.

II-2-3/ Perturbations microbiologiques :

Les perturbations microbiologiques consécutives à l'administration d'antibiotiques sont observées même à des doses subthérapeutiques. **(F.R. Ungemach.1992).**

D'où les dangers de l'antibiosupplémentation. Des cas de surinfections digestives (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Serratia*, entérocoques et levures). **(J. Fleurette et M-E. Reverdy 1989).**

Et de mycoses extradigestives ont été reportées chez les animaux. Il est préférable de classer les antibiotiques en écologiquement favorable et écologiquement non favorable. Par exemple, les antibiotiques injectables sont sécrétés par la bile, provoquant une perturbation notable de la flore commensale du tube digestif.

II-2-4/ Allergie :

L'allergie est un effet secondaire indésirable qui n'est pas dose dépendant, imprévisible et non reproductible. Tout antibiotique est potentiellement allergène, mais ce phénomène est rare chez les animaux domestiques.

Le tableau clinique est polymorphe ; ont été décrits : de l'anaphylaxie, de la fièvre, de l'urticaire, des atteintes cutanées bilatérales plus ou moins envahissantes, des œdèmes, des tremblements et des paralysies. **(B. Jozeph-Enriquez. M. Kolf-Clauw .1990).**

. D'autre part, plusieurs cas de mort subite, survenant juste après l'administration de l'antibiotique, sont imputés à ce dernier sans pour autant qu'il y ait de preuves biologiques.

II-3/Les effets indésirables et conséquences des antibiotiques :

II-3-1/ Conséquence sur l'animal : accidents et échec d'antibiothérapie :

L'antibiothérapie a pour objectif de guérir un animal soumis à un processus infectieux. Or, dans certains cas, elle peut au contraire aggraver son état. Divers accidents peuvent se produire suite à l'administration d'une molécule antibiotique, lors d'une erreur de voie d'administration par exemple (utilisation de tétracyclines par voie orale chez des bovins sevrés). De même, nous avons vu plus haut que la toxicité aiguë des antibactériens est faible : néanmoins, sur un animal malade, certaines molécules peuvent avoir un effet nocif au point d'injection mais aussi affecter le foie, les reins, ou le système nerveux. Dans certains cas, l'origine de cette toxicité ne peut être clairement établie, certains excipients présents dans les spécialités antibiotiques possédant eux aussi une toxicité propre. **(ESPINASSE J).**

La notion d'échec thérapeutique est relativement subjective : c'est pourquoi il est important de définir des critères qui permettront une meilleure objectivité. Trois types de critères peuvent être objectivés : l'observation de la clinique, la bactériologie et le maintien des performances de production. Les éleveurs prennent souvent en compte la reprise de l'appétit, la consistance des fèces lors d'entérite néo-natale ou la reprise de la production lactée.

Diverses erreurs au cours des étapes de la mise en œuvre d'un traitement antibiotique peuvent être l'origine d'un échec thérapeutique :

- Une détection tardive des malades : il a été montré expérimentalement qu'une mauvaise détection des malades, et par là la mise en œuvre plus tardive d'une thérapeutique antibiotique est à l'origine d'un accroissement de la mortalité dans les troupeaux atteints de BPIE, et d'une baisse du taux de guérison bactériologique lors de mammites subcliniques en élevage laitier.

- Une erreur d'identification des agents bactériens en cause : nous avons vu plus haut que le recours aux analyses de laboratoire en élevage bovin est irrégulier, et que le

diagnostic se fonde le plus souvent sur des critères cliniques et épidémiologiques évalués par le praticien. En cas d'infection par un germe habituellement sensible mais ayant acquis des facteurs de résistances à l'antibiotique utilisé, ou causée par un autre agent infectieux que celui visé par les traitements habituels de première intention, le traitement mis en œuvre sera sans effet.

- Une erreur de prescription : l'utilisation d'une voie d'administration ne permettant pas une concentration adéquate d'antibiotique dans les tissus malades, une dose ne permettant pas d'atteindre la CMI au site d'infection, une fréquence d'administration insuffisamment soutenue créant des vides thérapeutiques ou une durée de traitement trop courte pour assurer le blanchiment complet de l'animal entraînent l'inefficacité du traitement entrepris.

- Une mauvaise conservation des formulations antibiotiques : l'exposition à la chaleur ou à l'humidité, l'utilisation après la date de péremption ou, dans le cas des produits injectables utilisables plusieurs fois, de plusieurs semaines à plusieurs mois après leur ouverture sont à l'origine d'une diminution de l'efficacité du principe actif présent dans le médicament

- Une mauvaise observance du traitement, comme une erreur dans le suivi du schéma thérapeutique défini par le vétérinaire ou la notice du produit utilisé.

- L'utilisation d'une molécule antibiotique possédant une toxicité propre ayant des effets néfastes sur l'animal plus importants que ses effets bénéfiques (déviations de la flore du rumen en particulier).

- Un défaut des défenses immunitaires du malade, incapables de prendre le relais de l'antibiothérapie : des traitements concomitants avec des anti-inflammatoires stéroïdiens, une ambiance dégradée ou une carence d'origine alimentaire en sont diverses causes

La mise en place de méthodes de détection sur la base de critères cliniques facilement objectivables (température rectale en cas de BPIE, observation des premiers jets au cours de la traite pour les mammites), une connaissance parfaite du processus infectieux et des caractères pharmacodynamiques, et -cinétiques de l'antibiotique ainsi que son devenir dans l'organisme, une sensibilisation des éleveurs quant à la tenue de leur pharmacie d'élevage et à l'importance du suivi de la prescription du vétérinaire sont autant

de moyens de lutte contre l'échec d'une thérapeutique anti-infectieuse. (SCHELCHER F., CORBIERE F., FOUCRAS G. Et al.2004).

La résistance bactérienne aux antibiotiques est également une cause d'échec du traitement. Celui-ci peut être la cause de la sélection de mécanismes de résistance : c'est l'effet indésirable sur la flore endogène de l'administration d'un antibiotique.

II-3-2/ Conséquences sur la flore commensale :

La flore commensale, et la flore intestinale en particulier, est un réservoir de gènes de résistance aux antibiotiques : l'utilisation d'un antimicrobien entraîne une perturbation de celle-ci et une rupture de l'équilibre avec l'hôte, pouvant aboutir à l'installation de germes pathogènes et à une dissémination, par les mécanismes que nous décrirons plus loin, des gènes codant pour des mécanismes de résistance. (Groupe de travail l'AFSSA.2006).

La mauvaise observance d'un traitement antibactérien ou l'utilisation d'additifs antibiotiques peuvent également être à l'origine de la sélection de bactéries antibiorésistantes. (ACAR J., COURVALIN.1999).

D'une manière générale toute utilisation d'antibiotique, qu'elle soit à usage humain, vétérinaire, ou encore phytosanitaire comme aux Etats-Unis, participe à l'émergence de ce phénomène d'antibiorésistance, et représente donc un danger, même en l'absence de risques avérés pour la santé humaine. (TOUTAIN P-L.2004).

II-3-2-1/ Qu'est-ce que l'antibiorésistance ?

La résistance bactérienne un antibiotique est définie comme la capacité d'une bactérie survivre une concentration définie de cette molécule. En pratique, cette résistance se traduit de différents faons. Pour le clinicien, c'est l'absence de guérison bactériologique après un traitement adapté et mené selon un bon protocole. Pour le bactériologiste, c'est l'acquisition par une bactérie de mécanismes lui permettant de résister la concentration minimale inhibitrice déterminé pour des souches sensibles. Pour l'épidémiologiste, il s'agit des groupes de souches se distinguant du reste de la population par une concentration minimale inhibitrice plus élevée que la moyenne. (Groupe de travail l'AFSSA.2006).

Cette distinction a son importance, d'une part parce que les résultats in vivo dépendent aussi du site de l'infection et du sujet infecté, d'autre part parce que l'on peut

parfois confondre le résultat d'une mauvaise utilisation des antibiotiques avec de l'antibiorésistance clinique. Ces mauvais usages sont par exemple une erreur de diagnostic, la prescription d'un médicament inefficace contre le germe en cause, un schéma posologique inadapté pour un antibiotique cependant bien choisi, un changement trop rapide d'antibiotique après un échec, le non-respect par le propriétaire du protocole établi par le vétérinaire ou le traitement aux antibiotiques d'une affection virale sans surinfection. L'antibiorésistance a été découverte dès 1947, 2 ans seulement après la première utilisation de la pénicilline. (ACAR J., COURVALIN.1999).

En effet, certaines bactéries présentent naturellement des caractères de résistance aux antibiotiques, indépendamment de la présence de ceux-ci. Cette résistance, dite « naturelle » est constitutive de la bactérie. Elle est stable dans le temps et est présente par toutes les souches d'une même espèce bactérienne. Mais la résistance peut aussi apparaître par pression de sélection au contact de l'antibiotique. On parle alors de « résistance acquise » ou antibiorésistance. (PUYT, J-D.2001).

Cette résistance peut permettre la bactérie d'échapper un seul antibiotique ou plusieurs. On parle alors de bactéries multirésistantes.

II-3-2-2/ Les mécanismes d'apparition de l'antibiorésistance :

Le gène de résistance, dans une bactérie, peut-être porté par le chromosome bactérien ou par un plasmide. Les bactéries peuvent acquérir ces fragments d'acide nucléique par passage d'un plasmide ou d'un transposon d'une bactérie à une autre (conjugaison), ou en incorporant leur chromosome un fragment d'ADN présent dans le milieu (transformation) ou véhiculé par un virus bactériophage (transduction). Ces gènes peuvent aussi apparaître par mutation chromosomique. (Sanders, P.)

La résistance chromosomique :

Les mutations chromosomiques apparaissent de manière continue lors de la réplication. La plupart d'entre elles disparaissent par l'action de mécanismes de réparation de la séquence génomique, autres sont létales pour la bactérie. Cependant, certaines mutations persistent, et permettent la bactérie d'acquérir de nouvelles propriétés, comme l'antibiorésistance. Ces mutations sont rares (10^{-6} à 10^{-10} mutation par génération) et surviennent en dehors de la présence d'antibiotique. Cependant, lors de l'exposition au traitement, les bactéries sensibles étant éliminées, les mutants peuvent d'autant plus facilement se multiplier et coloniser le milieu. (EMEA. London, UK).

Les mutations ainsi acquises sont stables et transmissibles par clonage bactérien.

La résistance transférable :

Les plasmides :

Les plasmides sont des fragments d'ADN non chromosomiques, circulaires et repliables. Ce sont eux qui portent la plupart des gènes de résistance. Ils sont facilement transférables, souvent sans barrière de genre ou d'espèce. Un seul plasmide de résistance peut coder pour des résistances 10 antibiotiques différents. **(PUYT, J-D.2001).**

Les transposons :

Les transposons sont de courtes séquences d'ADN, qui peuvent être déplacée entre deux plasmides, d'un plasmide au chromosome, ou d'une bactérie une autre par l'intermédiaire d'un bactériophage. Via les transposons, une bactérie peut acquérir plusieurs versions d'un gène de résistance ou plusieurs gènes de résistances, pour des antibiotiques différents, ce qui aboutit en général une expression forte de la résistance clinique. Le transfert des gènes de résistance grâce au transposon est augmenté lors de la présence d'antibiotique dans le milieu, qui favorise ces bactéries résistantes par rapport aux bactéries n'ayant pas acquis le gène de résistance. **(PUYT, J-D.2001).**

La sélection des résistances :

Lors de l'administration d'antibiotiques, il va y avoir sélection des souches résistantes existantes. Les antibiotiques ne créent pas de résistances, mais augmentent la prévalence des souches résistantes en éliminant les souches sensibles. Seules les souches possédant le gène de résistance survivent, puis se développent, notant plus limités par la compétition avec des bactéries sensibles. Un antibiotique peut sélectionner pour la résistance un autre antibiotique avec lequel il n'a aucun rapport, si les gènes de résistance de ces deux antibiotiques sont liés génétiquement, c'est-à-dire situés sur le même plasmide ou le même transposon. **(PHILIPS, I., CASEWELL, M., COX, T., et al.2004).**

Inversement, la prévalence de ces résistances peut aussi diminuer lorsque l'on arrête le traitement antibiotique, les lignées résistantes étant peu à peu remplacés par des souches sensibles. **(Groupe de travail l'AFSSA.2006).**

Cependant, ce phénomène n'est pas systématique, et la résistance peut persister longtemps après l'arrêt de l'administration d'antibiotiques. Les observations du RESABO, sur des

bactéries pathogènes, semblent mettre en évidence trois grandes règles qui permettent d'expliquer les taux d'apparition de résistances observés (Martel, J.-L., Vanadaele, E.) :

1- Plus une espèce bactérienne ou un sérovar est rencontré en pathologie, plus leur fréquence de résistance est élevée. C'est--dire que plus le contact antibiotique - bactérie est fréquent, plus les résistances apparaissent facilement.

2- La richesse des écosystèmes favorise la diffusion des mécanismes de résistance. Ainsi le tube digestif, milieu hautement colonisé, est un réservoir de bactéries sélectionnées.

3- Les bactéries les plus pathogènes sont souvent les bactéries les plus résistantes, sans doute pour des raisons de liaisons génétiques sur les plasmides.

Les différents mécanismes pour Échapper aux antibiotiques :

En pratique, cette pression de sélection et ces différents types de support génétiques permettent la bactérie d'acquérir un mécanisme d'échappement à l'action de l'antibiotique. Les mécanismes de résistance sont multiples, plus ou moins spécifiques, et correspondent aux modes d'actions des grandes familles d'antibiotiques. Les principaux types de résistance, en fonction de la famille d'antibiotiques considérés, sont résumés dans le tableau suivant :

Antibiotiques	Mécanismes de la résistance (élément bactérien en cause)
Bétalactamines	Modification de la cible (Penicillin Binding Protein) Altération du système d'influx Hydrolyse du cycle bêtalactame Système d'efflux actif
Tétracyclines	Protection du ribosome Altération du système d'influx Inactivation par une enzyme oxygène tétracycline dépendante Système d'efflux actif
Chloramphénicol	Altération du système d'influx Inactivation par des acétyl-transférases Système d'efflux actif
Macrolides, lincosamides	Activation d'une méthylase modifiant le site d'action ribosomal Mutation modifiant le site d'action ribosomal Système d'efflux actif Dégradation enzymatique de l'antibiotique
Aminoglycosides	Mutation modifiant les sites d'action du ribosome Modification enzymatique de l'ARNr 16S Altération du système d'influx Dégradation enzymatique de l'antibiotique
Fluoroquinolones	Mutation modifiant le site d'action sur la topoisomérase Altération du système d'influx Système d'efflux actif
Glycopeptides	Modification de la cible dans la structure de la paroi bactérienne Séquestration de l'antibiotique dans la paroi bactérienne
Sulfamides, triméthoprim	Surproduction de la cible de l'antibiotique Modification du métabolisme

Tableau 04 : Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques d'après Sanders

II-3-3/ Conséquences sur l'environnement :

Depuis les années 80, l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments a mis en place des critères d'évaluation du risque pour l'environnement de l'utilisation des médicaments chimiques à destination humaine ou vétérinaire. En particulier, depuis 1996, une ligne directrice définit les différentes étapes pour déterminer cet impact pour toute nouvelle molécule introduite sur le marché : la première phase évalue la capacité de diffusion de la molécule étudiée dans l'environnement à partir des données obtenues par extrapolation des caractéristiques physico-chimiques de celle-ci et de ses produits de dégradation. C'est à partir des valeurs obtenues par ces calculs de la concentration prédite dans l'environnement (Predicted Environmental Concentration, PEC en anglais), qu'est décidée la mise en œuvre de la seconde étape. Celle-ci évalue plus précisément le devenir de la molécule et ses effets, à court terme dans un premier temps, sur la flore bactérienne du sol. En cas d'effet démontré à court terme, l'impact à moyen et long terme est étudié.

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. **(Groupe de travail l'AFSSA.2006).**

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. **(Witte. W.2000).**

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 **(Groupe de travail l'AFSSA.2006)**.

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 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 eurent 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. **(Witte. W.2000)**.

L'utilisation des antibiotiques en élevage représente donc un risque de sélection de résistance chez les bactéries environnementales. Le point suivant développe les conséquences de l'utilisation des antibiotiques chez l'animal sur le consommateur de denrées alimentaires d'origine animale.

II-3-4/ Conséquences sur l'Homme :

II-3-4-1/ Conséquences sur la flore digestive humaine :

L'administration d'un antibiotique à un animal peut, par l'intermédiaire de la présence de résidus, présenter des risques pour la santé humaine. Nous avons vu plus haut que lorsqu'une nouvelle molécule à destination des animaux de production fait l'objet d'une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, les autorités compétentes doivent avoir défini pour elle une Limite Maximale de Résidus. Cette LMR doit assurer la sécurité du consommateur des denrées issues de l'animal traité. Pour s'assurer que la quantité d'antibiotique dans ces dernières sera inférieure à la LMR, le fabricant détermine le temps d'attente, pendant lequel elles ne peuvent être commercialisées. Néanmoins, la présence de bactéries résistantes au sein de la flore excrétée dans les selles humaines a conduit les scientifiques à se poser la question de leur origine, et à envisager une sélection de mutants

dans la flore commensale sous la pression exercée par des résidus d'antibiotiques ingérés par l'intermédiaire de la consommation de denrées alimentaires provenant d'animaux traités (**CORPET D.E. 1998**).

Le risque est accru lorsque, accidentellement ou intentionnellement, le temps d'attente n'est pas respecté : ceci ne concerne qu'un très faible nombre de carcasses à l'abattoir (moins d'une sur vingt), et le risque est quasi-nul pour les produits laitiers, les résidus, alors appelés inhibiteurs, empêchant la croissance de certaines souches bactériennes intervenant dans les divers processus de fabrication, et les laiteries contrôlant tous les laits avant de les y inclure. D'une manière générale les résidus antibiotiques, tant qu'ils ne dépassent pas les niveaux légaux, n'exercent pas une pression suffisante pour sélectionner des souches résistantes au sein de la flore intestinale humaine. (**CORPET D.E.1999**).

Le second grand risque qui peut être rencontré avec les résidus est le risque allergique, notamment pour des résidus de bêtalactamines présentes dans des denrées consommées par des personnes allergiques à la famille des pénicillines. (**CORPET D.E.2003**).

A côté des risques liés aux résidus existent les dangers de passage d'une bactérie résistante de l'animal à l'Homme. Ce phénomène est abordé dans le point suivant.

Passage de bactéries résistantes de l'animal à l'Homme :

Au cours des années 90, la situation en médecine humaine est devenue particulièrement préoccupante, avec l'émergence de nouvelles résistances aux antibiotiques et surtout l'identification de souches multirésistantes en dehors des structures hospitalières. L'utilisation des antibiotiques en élevage, avec le passage via les denrées alimentaires d'origine animale de bactéries résistantes, a été incriminée dans ce phénomène.

II-3-4-2/ L'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire est-elle un danger pour l'homme ?

Cette question de transmission de la résistance est très importante du fait du nombre limité de mécanismes d'action des antibiotiques. On retrouve en effet les mêmes

grandes classes d'antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire, hormis certaines molécules utilisées comme facteurs de croissance. **(Groupe de travail l'AFSSA.2006).**

De plus, depuis vingt ans, aucun nouveau mécanisme d'action n'a été découvert, ce qui limite les stratégies alternatives en cas de multirésistances, rendant obligatoire la préservation de l'efficacité des antibiotiques actuels pour le traitement des pathologies humaines.

Posée un peu différemment, au vu des différents mécanismes de diffusion de antibiorésistance, la question est de savoir si le « pool » de gènes de résistance créés par l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire est susceptible de se transmettre aux bactéries pathogènes humaines. **(ACAR J., COURVALIN.1999).**

Si la question est simple pour les bactéries zoonotiques (puisque la résistance et la bactérie se transmettent en même temps), elle l'est moins pour les autres bactéries.

En effet, le grand public se focalise sur la transmission par la chaîne alimentaire, mais les voies de transmissions possibles sont en fait nettement plus complexes **(figure 4)**, et montrent que si la résistance passe de l'animal à l'homme, le chemin inverse est également possible. Les animaux infectés, mais aussi les animaux porteurs sains de bactéries résistantes représentent un réservoir pour l'homme, qui peut être exposé par l'ingestion de viande, mais aussi par contact direct avec les animaux. Enfin, les animaux peuvent contaminer leur environnement, et l'homme ingère des bactéries résistantes en consommant des fruits ou des légumes eux-mêmes contaminés ; Cependant, la contamination est limitée par plusieurs facteurs. D'une part, une cuisson correcte détruit les bactéries, et rien ne permet de penser que les bactéries résistantes aux antibiotiques soient plus résistantes la chaleur. D'autre part, il a été démontré que certains entérocoques présentaient des spécificités d'hôtes assez étroites. **(PHILIPS, I., CASEWELL, M., COX, T., al.2004).**

Leur arrivée dans l'intestin ne se traduit donc pas toujours par une colonisation du milieu. Il se peut que la résistance soit alors acquise par d'autres bactéries présentes dans l'intestin, même en cas délimitation des bactéries initialement résistantes, puisque le transfert du gène de résistance, via un transposon ou un plasmide, ne nécessite qu'une survie très brève de la bactérie source. Ceci reste une hypothèse, puisque si l'on sait que ce transfert peut exister, il n'y a pas de données quant la fréquence de ces transmissions in

vivo. La seule information tangible est une diminution de la fréquence de résistances observées chez les entérocoques humains suite l'interdiction comme facteurs de croissance des antibiotiques utilisés en thérapeutiques par l'union Européenne en 1999. (CASEWELL, M., FRIIS, C., MARCO, E., al.2003).

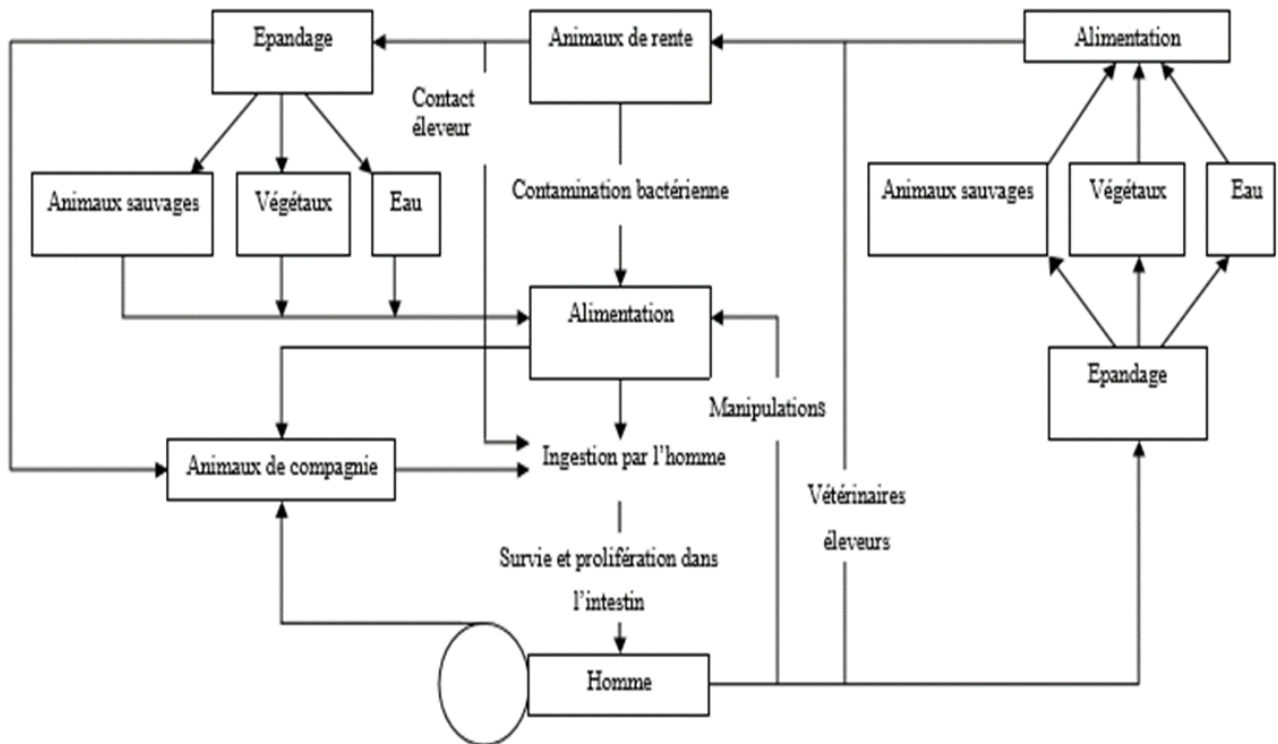


Figure 5: Voies de transmission possibles des bactéries sensibles ou résistantes de l'animal à l'homme (Philips, 2003) :

De cette question de l'impact de l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaires sur la médecine humaine découle aussi la question de l'objectif des actions entreprises pour raisonner l'utilisation des antibiotiques en élevage.

L'objectif direct, le plus motivant aussi pour les acteurs de la filière concerne la santé animale : il s'agit d'une limitation des résistances chez les pathogènes des animaux, responsables des échecs thérapeutiques.

Le deuxième objectif est un objectif de santé publique. Il s'agit alors de limiter l'apparition de résistances en médecine humaine au travers de l'utilisation raisonnés des antibiotiques en élevage bovin.

Ces deux objectifs, paradoxalement, sont la fois concordants et opposés. En effet, si certaines mesures, comme l'interdiction des antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance, permettent d'agir la fois en santé humaine et en santé animale, il est des cas où la « bonne utilisation » des antibiotiques ne peut être définie de la même façon selon l'objectif poursuivi.

Tout d'abord, les populations de bactéries cibles ne sont pas les mêmes : pour la problématique de la santé animale, il faut limiter l'apparition de résistance chez les bactéries pathogènes, tandis que du point de vue de la santé humaine, c'est chez les bactéries commensales de l'animal que les résistances sont à éviter.

De ceci découle un problème de cible : lors d'un traitement chez l'animal, la posologie idéale pour éviter l'apparition de résistances chez les bactéries pathogènes ne sera pas toujours la même que celle recommandée pour éviter la sélection de bactéries résistantes chez les espèces non-cible, et en particulier dans la flore intestinale.

II-3-4-3/ Principes de surveillance de la résistance aux antibiotiques :

L'apparition de résistances chez les animaux et chez l'homme et la possible transmission de ces résistances de l'animal à l'homme rend indispensable une surveillance de ce phénomène.

Il est matériellement impossible de surveiller l'apparition de résistances tous les antibiotiques chez toutes les bactéries, et cela présenterait d'ailleurs un intérêt limité. On choisit donc de sélectionner des bactéries surveiller, selon trois niveaux d'intérêt.

Choix des bactéries d'intérêt :

Les bactéries pathogènes vétérinaires :

Elles sont considérées comme subissant une forte pression de sélection puisqu'elles se trouvent régulièrement en contact avec des antibiotiques. On s'intéresse particulièrement *Escherichia coli*, *Salmonella enteritica* (affections digestives), *Manheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* (affections respiratoires), *Staphylococcus* sp. Et *Streptococcus* sp. (Affections mammaires). (MARIE J., MARTEL J-L., KOBISCH M., SANDERS P. RESAPATH.2001).

Les bactéries de la flore commensale de l'intestin :

Elles ne sont pas pathogènes, mais vivent dans un milieu où la pression de sélection est importante : d'une part, le tube digestif est le principal réservoir de bactéries dans l'organisme, et les échanges de plasmides et transposons y sont faciles et fréquents. D'autre part, ces bactéries se trouvent exposées aux antibiotiques administrés par voie orale. On s'intéresse ici des bactéries dites « indicatrices », comme *E. Coli* et *Enterococcus faecium*, qui sont présentes dans la flore intestinale « normale », mais peuvent parfois entraîner des pathologies.

Les bactéries zoonotiques :

Ces bactéries sont doublement surveillées : chez l'animal et chez l'homme. Les données les concernant devront être uniformisées, pour pouvoir être comparées. *Salmonella enteritica* et *Campylobacter* spp. ont été choisies comme modèles de ce groupe. Elles sont isolées soit à partir de prélèvements sur des animaux malades, soit dans le cas d'un portage sain, dans la flore intestinale.

Les méthodes d'évaluation de la sensibilité bactérienne :

La sensibilité d'une souche bactérienne à un antibiotique peut être déterminée de façon qualitative (résistante/sensible) ou quantitative. La base de l'étude de la sensibilité est la Concentration Minimale Inhibitrice, c'est-à-dire la concentration en antibiotique la plus faible pour laquelle on n'a plus de croissance bactérienne après incubation de 18-24h à 37°C. (PUYT. 2001/2002).

Méthodes de dilution quantitatives en milieu solide et liquide :

Les méthodes de dilution en milieu solide et liquide sont respectivement des méthodes de macro- et micro- dilution. Dans la méthode « du bouillon » (Broth en anglais), la dilution se fait en milieu liquide, avec un mélange de milieu de croissance et d'antibiotique des concentrations différentes. On observe ensuite à partir de quelle concentration la bactérie se développe dans le milieu. La CMI est définie comme la concentration la plus faible dans laquelle la bactérie ne s'est pas développée.

Pour la méthode d'Agar, le principe est le même, mais sur un milieu de croissance solide.

Ces méthodes de dilution sont reconnues comme le standard international. Les concentrations en antibiotiques des milieux testés sont fixés par le Clinical and Laboratory Standard Institut (anciennement NCCLS). La dilution s'effectue de deux en deux, ce qui limite la précision : deux CMI différentes, mais toutes deux réellement comprises entre deux des valeurs standards de dilution donneront le même résultat, savoir la dilution standard supérieure. De plus, ces méthodes ne sont pas utilisables en routine, car elles sont coûteuses, lentes et nécessitent une infrastructure de laboratoire appropriée.

Diffusion en gélose :

Cette méthode reprend le principe de dilution, en simplifiant sa réalisation. On place un disque de papier imprégné d'antibiotique sur un milieu solide préalablement ensemencé avec la bactérie étudiée. Autour du disque de papier, il se forme un gradient d'antibiotique par diffusion. Les bactéries vont se développer sur tout le milieu, mais la croissance va s'arrêter à une certaine distance du disque. Des droites de concordance permettent ensuite de relier le diamètre d'inhibition à la CMI.

Cette méthode présente l'avantage d'être simple et peu coûteuse. On peut tester jusqu'à 6 antibiotiques en même temps sur une boîte de Pétri de 90 mm de diamètre. Cependant, elle reste moins précise que les méthodes de dilution.

Autres méthodes :

E-tests : sur le même principe que la diffusion en gélose, mais sur des bandes commercialisées prêtes à l'emploi.

Test qualitatif : Une souche témoin et la souche étudiée sont ensemencées dans un milieu de croissance contenant de l'antibiotique à la concentration minimale inhibitrice. Après incubation, on observe l'absence ou la présence de développement.

Techniques moléculaires :

Ces dernières techniques restent du domaine de la recherche. Il s'agit de détecter dans les bactéries les gènes de résistances, le plus souvent par PCR (Polymérase Chain Réductase) ou Southern-blot.

Résidus :

Pour clore cette partie, il était indispensable de parler du problème des résidus, dont les conséquences sont plus directes, donc plus inquiétantes pour le consommateur.

Pour protéger le consommateur des effets néfastes de la présence d'antibiotiques dans les produits de consommation, et pour éviter les problèmes de transformation industrielle dus à ces antibiotiques, la communauté européenne a fixé pour chacun d'entre eux des Limites Maximales de Résidus (LMR). Ces limites, fixés lors de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) partir de données pharmacocinétiques fournies par le fabricant, sont établies de façon à éviter tout risque toxique pour le consommateur. A partir de ces LMR, le fabricant calcule un délai d'attente, pour l'abattage et la consommation de la viande, mais aussi pour la consommation de chaque produit animal (lait). Des études expérimentales ont montré que des concentrations inférieures aux LMR ne pouvaient pas suffire à sélectionner des résistances dans le tube digestif du consommateur. **(CORPET, D.E.1987)**

De même, une étude menée par Elder, sur la flore fécale de deux groupes de personnes, l'un consommant régulièrement de la viande, l'autre jamais, n'a pas montré de différence de prévalence de résistance entre les deux groupes. **(ELDER, H.A., ROY, I., LEHMAN, S., al.1993).**

L'utilisation abusive des antibiotiques chez l'animal présente donc un danger potentiel, aussi bien pour les animaux eux-mêmes que pour l'homme.

Pour l'homme, le danger direct des résidus est actuellement contrôlé, du moins en théorie, par des bases légales. Nous ne nous y intéresserons donc pas dans cette étude. Reste donc le problème de l'apparition des résistances, et de leur possible transmission à l'homme.

II-3-4-4/ La lutte contre l'émergence et la diffusion de la résistance bactérienne aux antibiotiques :

De nombreuses mesures d'hygiène existent pour prévenir les infections bactériennes et par là limiter l'utilisation des antibactériens. A l'heure actuelle, la résistance bactérienne aux antibiotiques est un problème de santé publique majeur, qui doit être envisagé non plus au niveau national, mais au niveau Européen, avec comme objectif une

harmonisation dans les méthodes d'évaluation et de lutte contre ce phénomène. Divers pays européens ont mis en place des programmes de surveillance de la résistance en élevage, et nous avons vu plus haut qu'existe en France un réseau de collecte des données concernant les ventes d'antibiotiques. Ces informations sont essentielles pour élaborer et vérifier l'application de lignes directrices définissant le bon usage des antibiotiques utilisés sur le terrain, et pour aider le praticien dans ses choix thérapeutiques face à une maladie infectieuse d'origine bactérienne. **(INRA 1998).**

Elaboration de guides de bonnes pratiques d'utilisation des antibiotiques :

Les risques liés à une mauvaise utilisation des antibiotiques (sélection de souches résistantes transmissibles à l'Homme par la consommation de denrées alimentaires, persistance de résidus dans les produits d'origine animale, émergence de souches bactériennes multirésistantes ou multiplication des échecs thérapeutiques) poussent les vétérinaires à aborder la prescription en tant que garant de la santé publique. **(MILLEMANN.Y.2002).**

De nombreuses organisations, aussi bien nationales qu'internationales, ont élaboré des guides visant à améliorer les usages (« code of Good Veterinary Practice », rédigé par la FVE (Fédération of Veterinarians of Europe)) ou à les aider dans leur démarche de prescription. Pour la clarté de l'exposé, nous n'en développerons que deux

La FVE est à l'origine de nombreux guides de bonnes pratiques, aussi bien concernant les pratiques vétérinaires, que l'usage des antibiotiques. Concernant ces derniers, elle décrit deux grands principes. **(FVE.2006) :**

- Le choix du bon antibiotique : il est basé sur un diagnostic précis, réalisé après un examen clinique des animaux, et administré uniquement si nécessaire. A défaut d'examen complémentaires, le clinicien peut se baser sur son expérience et les données épidémiologiques dont il dispose. Son choix doit également s'appuyer sur sa connaissance des spécialités autorisées par espèce et par indication (selon le principe de la cascade) ou de l'efficacité démontrée par des essais cliniques appropriés (en cas d'absence de spécialité pour l'espèce et l'indication). Il doit faire appel aux données sur la sensibilité connue ou présumée des micro-organismes pathogènes, sur la pharmacocinétique et la distribution tissulaire de l'antibiotique. Il doit enfin tenir compte du statut d'immuno-compétence de

l'animal, du spectre d'activité de l'antibiotique, et évaluer l'intérêt d'éventuelles associations.

- L'utilisation correcte de l'antibiotique choisi : ceci concerne les aspects liés à la prescription tels que le schéma posologique ou la durée de traitement, qui doivent être tous deux respectés. L'administration d'antibactériens à but prophylactique est abordée, avec le conseil d'y recourir dans des cas bien précis. Il est rappelé que la prescription concerne uniquement les animaux vus régulièrement par le vétérinaire, que la délivrance des spécialités ne peut être assurée que par des personnes ou des organismes compétents, que toute administration d'antibiotique chez les animaux de rente fait l'objet d'une transcription écrite dans le registre d'élevage, et que cette dernière est sous la totale responsabilité du praticien qui doit s'assurer de la complète compréhension de son ordonnance.

Ce guide, élaboré par des vétérinaires, n'aborde que les étapes sur lesquelles ces derniers peuvent agir pour limiter l'émergence et la diffusion de la résistance bactérienne, et déjà définies réglementairement pour certaines. Il en existe d'autres, qui abordent la notion d'utilisation prudente des antibiotiques de manière plus générale.

En 1999, trois organisations, représentant les vétérinaires (WVA, World Veterinary Association), les éleveurs (IFAH, International Fédération of Animal Health) et les industries de santé animales (COMISA, World Fédération of the Animal Health Industry) ont publié les principes de base d'un usage prudent des antibiotiques. **(JANSSENS M. The WVA/COMISA/IFAP.1999).**

Au nombre de dix, ils abordent divers aspects) **(WVA/COMISA/IFAP.1999) :**

- Le statut des antibiotiques et de leur fonction : ce sont des produits de santé, destinés à être utilisés pour traiter ou prévenir une maladie infectieuse, mais pas pour cacher des conditions d'élevage défectueuses.

- L'importance d'un usage prudent des antibiotiques : celui-ci est codifié dans les programmes de qualité ou d'éducation.

- L'obligation de n'utiliser les antibiotiques que sous la responsabilité d'un vétérinaire.

- L'importance d'un choix raisonné de la molécule antibiotique (adaptée à la maladie à laquelle il est confronté, et uniquement si cette dernière est d'origine bactérienne).

- L'intérêt de faire précéder le traitement par des tests de sensibilité, de façon à orienter le clinicien.

- La prescription et l'observance du traitement : elles qui doivent être complètes, et le recours aux spécialités hors AMM qui doit rester exceptionnel.

- L'importance d'administrer un antibiotique à la dose conseillée, et pendant le temps nécessaire mais le plus court possible.

_L'obligation de retranscrire toute administration d'antibiotique.

- La mise en place de programmes de surveillance de la résistance des bactéries, dont les résultats seraient communiqués à l'ensemble des parties concernées.

- La recherche d'alternatives à l'utilisation des antibiotiques, avec une étude de leur impact sur la sélection de résistances.

A leur publication, ces principes étaient destinés à être complétés, et appliqués dans le monde entier. C'est pourquoi les autorités internationales encouragent le développement des initiatives nationales. La RUMA (Responsible Use of Medicine in Agricultural Alliance) représentant des agriculteurs, des vétérinaires, les industries pharmaceutiques, les commerciaux et les consommateurs a donc élaboré son guide de bonnes pratiques à destination des éleveurs de bétail anglais. Il rappelle que la prescription d'un antibiotique doit être décidée en collaboration avec le vétérinaire traitant, mais que l'éleveur est au final responsable de l'application du traitement, de la santé de son troupeau et de la qualité des denrées alimentaires qu'il produit. **(RUMA.2000)**.

Il est difficile d'établir un code de bonnes pratiques qui soit adaptable à toutes les situations, les élevages étant tous différents au niveau de leurs caractéristiques et notamment de la conduite d'élevage, des mesures préventives mises en place par les éleveurs, mais aussi de leur situation géographique. Il faut avant tout tenir compte de ces divergences et notamment ne pas compromettre la santé animale en ne distribuant pas des antibiotiques qui seraient nécessaires au maintien des animaux en bon état. D'un autre côté, le vétérinaire doit avoir une parfaite connaissance de l'élevage et de son

environnement pour pouvoir s'affranchir des analyses préalables au traitement antibiotique. Il doit en outre se tenir informé des nouveautés, par le biais de formations ou la lecture de périodiques spécialisés. Enfin, la mise en place de ces guides ne doit pas favoriser le développement d'un trafic illégal d'antibactériens, lié à des mesures trop restrictives. **(MACKINNON J.D.1999).**

La prise de conscience des dangers liés à la sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques a conduit les autorités nationales à développer des programmes de surveillance de la résistance plus ou moins développés. Ceci est abordé dans le paragraphe suivant.

Limitation de la consommation d'antibiotiques :

Le milieu ambiant est, avec l'alimentation, les parasites et les microbes, une des causes de maladie en élevage. En effet, certains micro-organismes sont inévitablement présents dans les élevages, comme les colibacilles. Néanmoins, et nous l'avons illustré plus haut, ceux-ci seront responsables de mammites ou de gastro-entérites chez les veaux plus fréquentes dans certaines exploitations que dans d'autres : ceci s'explique par la conduite d'élevage menée par l'exploitant, qui favorisera ou non le développement et la transmission de ces bactéries. **(DROGOUL C., GERMAIN H.1998).**

La maladie n'apparaît dans un élevage que sous l'effet de la conjugaison de trois facteurs : un environnement qui ne respecte pas les besoins physiologiques des animaux, la contamination de ceux-ci par un agent infectieux et la défaillance des défenses immunitaires des sujets contaminés. La conduite d'élevage, et le bâtiment en particulier, peut être responsable de la coexistence dans un élevage de ces trois facteurs.**(FOSTIER B., SOISSONS J., TILLIE M.1985).**

C'est pourquoi agir sur les conditions d'élevage des animaux semble être le point de départ pour prévenir l'apparition des maladies infectieuses, et par là limiter l'utilisation curative de molécules antibiotiques. Nous pouvons reprendre chacune des dominantes pathologiques étudiées plus haut, et mettre en évidence le rôle joué par la conduite d'élevage dans l'apparition et la diffusion de ces processus infectieux.

La recherche de nouvelles molécules antibiotiques :

Depuis plus d'une décennie, la découverte de nouvelles molécules antibiotiques est devenue rare, ce qui est particulièrement préoccupant dans le contexte actuel. Les scientifiques explorent donc toutes les pistes qui s'offrent à eux pour résoudre ce problème.

La première piste est représentée par les molécules anciennes, découvertes dans les années 60 et 70, qui ont été délaissées à la suite de la mise au point d'antibiotiques plus récents. Certaines d'entre elles présentent des mécanismes d'action différents de ceux des molécules utilisées couramment aujourd'hui, ce qui implique que les résistances croisées avec ces dernières sont limitées. Néanmoins, certains de ces antibiotiques ont été utilisés en médecine vétérinaire et ont donc pu favoriser le développement de résistances : ils sont donc écartés de la recherche pour la médecine humaine. De la même façon, les bactériophages, par leur multiplication sur le site d'infection, auraient pu être développés, mais ils ont un spectre d'activité trop réduit et un caractère immunogène. Enfin, le développement de résistances contre leur action est trop rapide.

La seconde piste est basée sur l'étude des mécanismes de résistance identifiés chez les bactéries et le développement de molécules antibiotiques ou adjuvantes capables de les neutraliser. Un bon exemple résulte dans l'association de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique, ce dernier n'ayant qu'une faible activité antibactérienne mais bénéficiant d'une forte affinité pour les bêta-lactamases, ce qui lui permet de fixer de nombreuses molécules de cette enzyme qui sinon auraient dégradé l'amoxicilline. Néanmoins, l'exploration de cette piste n'a pour l'instant pas abouti, pour des raisons de toxicité ou d'instabilité des molécules mises au point, ou d'insuffisance de justification de leur mise au point (molécules résistantes à un mécanisme de résistance peu répandu dans le milieu bactérien).

Enfin, la dernière piste consiste en l'identification de nouvelles cibles bactériennes, et donc la mise au point de molécules antibiotiques totalement nouvelles. Les différents modes d'action envisagés sont les suivants :

- Inhibition de la croissance bactérienne : les antibiotiques actuels agissent déjà sur les acides nucléiques, les protéines et la membrane cellulaire. La découverte de la muropicine, qui inhibe l'isoleucine-ARNt synthétase, démontre que de nouvelles cibles intervenant dans la croissance bactérienne peuvent être atteintes par les antibiotiques, telles

que la synthèse du lipopolysaccharide des bactéries Gram – ou la division cellulaire, les mutations dans les gènes codant pour les cibles de l'antibiotique s'avérant létales donc excluant toute possibilité d'acquisition de résistance par ce biais. Néanmoins, aucune molécule dont l'action est basée sur ce principe n'a été mise au point à ce jour.

- Action sur les produits des gènes bactériens ayant un rôle dans l'infection de l'hôte, comme la protéine responsable de l'assimilation du fer ou les protéines de surface des bactéries Gram +. Pour affiner ces recherches, les scientifiques disposent aujourd'hui d'un système leur permettant de différencier les gènes bactériens exprimés uniquement lors de l'infection de l'hôte des autres gènes : le IVET (In Vivo gène Expression Technology). L'identification des gènes impliqués dans l'infection de l'hôte peut également être réalisée par analyse des transcrits bactériens exprimés in vivo, ou par sélection négative par le biais d'une mutation induite dans le gène de virulence par un transposon.

L'inhibition spécifique d'un des éléments intervenant dans la croissance bactérienne peut présenter l'inconvénient de concerner des antibiotiques à spectre étroit, et donc d'utilisation difficilement envisageable sans un diagnostic bactériologique précis. L'action sur les gènes bactériens ayant un rôle dans l'infection de l'hôte présente l'avantage de concerner des molécules qui n'interféreront pas avec la flore commensale des animaux, mais devront agir de concert avec les défenses immunitaires de ces derniers, impliquant une limitation de l'usage de ces derniers, inutilisables chez les individus immunodéprimés. (**CHOPRA I., HODGSON J, METCALF B., POSTE G.1997**).

Conclusion :

Depuis l'introduction des antibiotiques en élevage pour le traitement des maladies infectieuses, dans les années 50, le rapport à ces médicaments a profondément évolué. La mise en place d'une réglementation toujours plus stricte pour protéger le consommateur a fortement restreint l'arsenal thérapeutique existant. La prise de conscience de l'implication de l'administration d'antibiotiques dans la sélection de souches bactériennes antibiorésistantes a poussé à une restriction des pratiques courantes, telles que l'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance, pour empêcher le passage de bactéries résistantes de l'animal à l'Homme par le biais de la consommation de denrées alimentaires contaminées. En parallèle, les organisations internationales ont mis en place des guides de bonnes pratiques pour éduquer aussi bien les vétérinaires que les éleveurs dans leur approche de la prescription et du suivi de cette dernière. Les autorités gouvernementales,

selon leur approche du problème, ont mis en place des réseaux de surveillance plus ou moins développés de la résistance chez l'animal. Pour être totalement efficaces dans une Europe du libre-échange, ces réseaux doivent être coordonnés, et en particulier homogènes sur les critères de détermination de la sensibilité d'une espèce bactérienne à un antibiotique. En parallèle, le développement de mesures de prévention des infections, comme le respect des paramètres d'ambiance, doivent être développées dans les élevages, de manière à limiter la sélection de résistances par la diminution de la pression anti-infectieuse. Enfin, tout doit être mis en œuvre pour que les chercheurs mettent au point de nouvelles molécules, qui, lorsqu'elles seront disponibles sur le marché, devront être utilisées avec une extrême parcimonie

Néanmoins, il faut être conscient que l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire n'est pas à elle seule responsable du développement de l'antibiorésistance : il est admis aujourd'hui que le médecin, en prescrivant lui aussi des antibiotiques et parfois sans réelle justification, mais aussi le patient, très demandeur d'antibactériens, participent aussi au phénomène. Ces pratiques représentent la première source de bactéries résistantes chez l'homme. Par ailleurs, le maintien en vie de certains malades immunodéprimés (tuberculeux, malades du SIDA ou patients sous chimiothérapie anti-cancéreuse) induit une multiplication des infections par des germes de l'environnement ou commensaux, ordinairement inoffensifs, et par là un accroissement de la fréquence des traitements anti-infectieux. Le suivi de la résistance en médecine humaine et de bonnes pratiques de prescription et d'observance sont des éléments capitaux de la maîtrise de l'antibiorésistance.

L'utilisation des antibiotiques en élevage est très réglementée. Néanmoins, la situation réelle sur le terrain est largement méconnue. Une enquête auprès des éleveurs était l'occasion d'évaluer leur approche de la maladie animale, mais aussi celle de la prescription antibiotique.

Partie
Expérimentale

Objectif

Objectif

Dans le cadre de notre expérimentation que nous avons consacrée principalement à l'étude « Des antibiotiques les plus utilisés chez les ruminants dans la région de Tiaret », nous nous sommes chargés de mener une enquête sur ce sujet auprès des vétérinaires praticiens afin de collecter plus d'informations sur la conduite adoptée par les vétérinaires dans le choix des antibiotiques les-plus efficaces dans le traitement du bétail.

Résultats d'enquête

Partie Expérimental

Enquête sur les antibiotiques les plus utilisés chez les ruminants :

Afin de pouvoir obtenir des chiffres plus authentiques à l'égard de notre sujet qui est « Les antibiotiques les plus utilisés chez les ruminants », nous avons mené une enquête minutieuse auprès de (15) vétérinaires praticiens exerçant à titre privé dans (02) régions différentes à vocation rurale à la Wilaya de Tiaret, celle de la ville de Ain Dheb et Machraâsfa.

Les informations obtenues grâce aux formulaires remplis par les vétérinaires praticiens, ont révélé quelques différences en matière de constatation sur le terrain sur l'usage des antibiotiques. Ces différences sont liées à la modalité de l'utilisation des antibiotiques par chaque vétérinaire.

Notre Travail dans cette partie, sera donc de développer, interpréter et discuter les résultats qui ont été fournis par le questionnaire sur lequel a porté toute notre enquête.

Questionnaire adressé aux vétérinaires :

Répondez selon vos constatations sur le terrain :

1/Depuis quand exercez vous cette profession ?

2/Dans quelle région ?.....

3/Vers quelles catégories d'élevage sont canalisées vos pratiques ?

Ovins/Caprins Volailles Bovins

4/Sur quel type de diagnostic vous vous appuyez le plus souvent pour confirmer la suspicion d'une maladie ?

Dc symptomatique

Dc Lésionnel

Dc différentiel

Dc de laboratoire

5/Dc quelles types sont les pathologies les plus fréquemment rencontrées sur le terrain ? (Pour l'ensemble des espèces).

Respiratoire

Digestif

Locomoteur

Urogénital

6/Assurez vous une bonne conservation des antibiotiques contre les rayons de soleils et la chaleur au moment de leur acheminement dans le véhicule à ?

Partie Expérimental

De 25% à 50%

De 50% à 75%

De 75% à 100%

7/ prescrivez vous des associations d'antibiotiques ?

Oui

Non

*quelles sont les raisons les plus fréquentes ?

.....

08/ Quelle est le mode d'administration le plus fiable à votre avis pour traiter le bétail?

Voie parentérale

Voie orale

*comment pourriez vous justifier ce choix ?

.....

09/Quelle est la durée moyenne d'antibiothérapie que vous préconisez habituellement?

10/ Après le traitement, la guérison survient souvent à :

25%

50%

75%

11/Quels sont les causes les plus fréquentes d'échecs thérapeutiques ?

.....

12/quels sont les effets indésirables de l'administration des antibiotiques rencontrés souvent en thérapeutiques ?

Chocs anaphylactiques

Troubles hépatiques

Troubles digestifs

Effets toxiques rénaux

13/ Prescrivez vous des antibiotiques à titre prophylactique ?

Oui

Non

Quels sont les motifs les plus fréquents :

.....

Partie Expérimental

14/Quels sont les antibiotiques parmi ceux reportés dans le tableau les plus utilisés pour chaque appareil ?

ATBs Appareils	pénicilline G	Coxacilline	Oxacilline	Amoxicilline	Céfalaxine	Streptomycine	Apramycine	Néomycine	Gentamycine	Tétracycline	Doxycycline	Erythromycine	Spiramycine	Tylosine	Josamycine	Ampicilline	Colistine
Respiratoire																	
Locomoteur																	
Digestif																	
Urogénital																	

15/quels sont parmi les antibiotiques reportés dans le tableau les plus utilisés en fonction des espèces ?

<u>ATBs</u> Appareils	pénicilline G	Cloxacilline	Oxacilline	Amoxicilline	Céfalaxine	Streptomycine	Apramycine	Néomycine	Gentamycine	Tétracycline	Doxycycline	Erythromycine	Spiramycine	Tylosine	Josamycine	Ampicilline	Colistine
bovins/Ovins																	

16/ Quelle est votre estimation vis-à-vis le respect du délai d'attente par les éleveurs.

0% De 5 à 25% De 25 à 50% De 50 à 75% De 75 à 100%

Partie Expérimental

RESULTATS DU QUESTIONNAIRE ADRESSE AU VETERINAIRES :

1- Réponses relatives à l'expérience professionnelle des vétérinaires :

Tableau I : Expérience professionnelle des vétérinaires

	Expérience professionnelle (Année)				Total
	1 à 5 ans	6 à 10 ans	11 à 15 ans	<15 ans	
Nombre des vétérinaires	02	04	07	02	15
Pourcentages (%)	13%	27%	47%	13%	100%

D'après les résultats reportés dans le tableau, nous avons pu relever les renseignements suivants :

En fonction de leur ancienneté dans cette profession, les vétérinaires sont répartis en (04) catégories :

- > **13% des vétérinaires** leur expérience professionnelle allant de 1 à 5 ans.
- > **27% des vétérinaires** leur expérience professionnelle allant de 6 à 10 ans.
- > **47% des vétérinaires** leur expérience professionnelle allant de 11 à 15 ans.
- > **13% des vétérinaires** leur expérience professionnelle allant au-delà de 15 ans.

La représentation en pourcentage les différentes catégories de praticiens en fonction de leur ancienneté, sur un total de (15) praticiens, est illustrée dans la figure ci-dessous

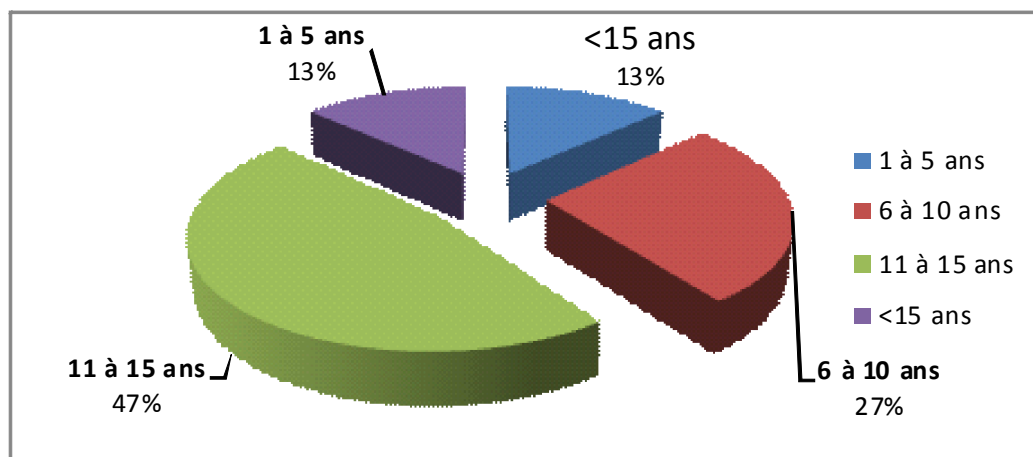


Figure I : Expérience professionnel des praticiens

2-Réponses relatives aux secteurs d'élevages vers les quelles sont canalisées les pratiques de chaque vétérinaire praticien :

Partie Expérimental

Tableau II : Taux de réponses concernant les secteurs d'élevages.

	Secteurs d'élevages		
	Bovins	Ovins/Caprins	Volailles
Nombre de réponses	06	12	08
Pourcentages (%)	40%	80%	44%

Les résultats reportés dans le tableau ci-dessus, révèlent les taux de répartition des vétérinaires praticiens par chaque secteur d'élevage :

- > **Espèce bovine** : 40% des vétérinaires.
- > **Espèce ovine et caprine** : 80% des vétérinaires.
- > **Espèce volaille** : 44% des vétérinaires.

La représentation en pourcentage de la répartition de (15) vétérinaires praticiens par différents secteurs d'élevages, est illustrée dans la figure ci-dessous.

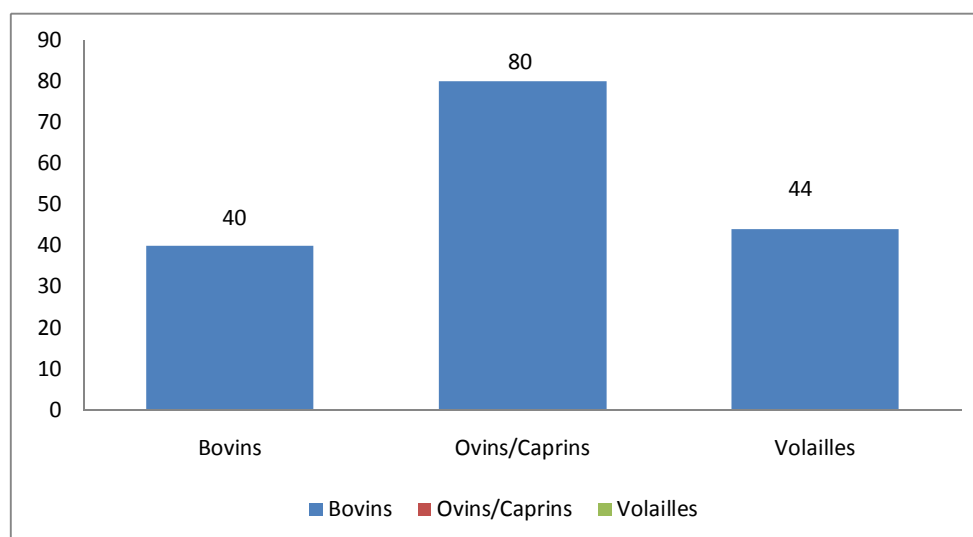


Figure II : Répartition des vétérinaires par secteurs d'élevage

Partie Expérimental

3-Réponses relatives aux différents diagnostics sur les quels s'appuyant souvent les praticiens lors de suspicion d'une maladie :

Tableau III : Taux des réponses quant aux différents diagnostics sur les quels s'appuyant les praticiens lors de suspicion d'une maladie.

	Types de diagnostics			
	De symptomatique	De lésionnel	De différentiel	De de laboratoire
Nombre des réponses	13	10	07	00
Pourcentages (%)	87%	67%	47%	00%

Les résultats reportés dans le tableau ci-dessus, ont montré les différents diagnostics aux quels font appelle les praticiens souvent lors de suspicion d'une maladie :

- > **87% des praticiens** ayant recours au diagnostic symptomatique.
- > **67% des praticiens** ayant recours au diagnostic lésionnel.
- > **47% des praticiens** ayant recours au diagnostic différentiel.
- Aucun praticien** n'ayant recours au diagnostic de laboratoire.

La représentation en pourcentage des taux de réponses concernant les différents diagnostics aux quels font recours les praticiens souvent sur le terrain, est illustré dans la figure ci-dessous.

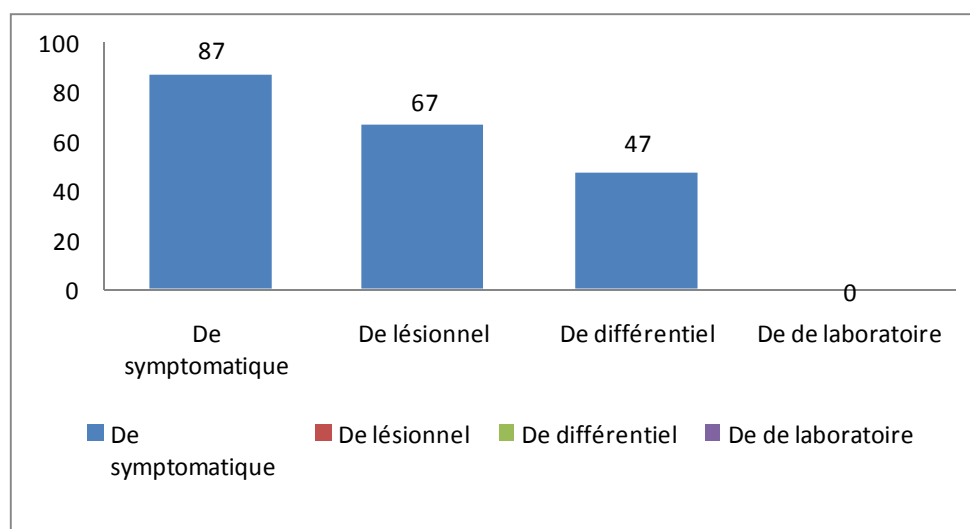


Figure III : Taux des réponses concernant les différents diagnostics aux quels font recours les praticiens souvent sur le terrain

Partie Expérimental

4-Réponses relatives aux types des pathologies les plus fréquemment rencontrés sur le terrain (Pour l'ensemble des espèces).

Tableau IV : réponses concernant les différents types de pathologies les plus retrouvés en clinique rurale d'après les réponses des praticiens.

	Types de pathologies			
	Respiratoire	Locomoteur	Digestif	Urogénital
Nombre des réponses	12	14	08	07
Pourcentages (%)	93%	80%	53%	47%

Les résultats reportés dans le tableau ci-dessus, nous ont permis de révéler, selon les propres jugements cliniques de chacun des praticiens, la diversité des types de pathologies retrouvés souvent sur le terrain ainsi que la prédominance de certains plus que d'autres, en se référant aux paramètres climatiques, zootechniques ainsi qu'épidémiologiques de la région où sévissant ces pathologies :

- > Les pathologies de type respiratoire rencontrées par **93% des praticiens.**
- > Les pathologies de type locomoteur rencontrées par **80% des praticiens.**
- > Les pathologies de type digestif rencontrées par **53% des praticiens.**
- > Les pathologies de type urogénital rencontrées par **47% des praticiens.**

La représentation en pourcentage des taux de réponses recueillies dans le formulaire concernant les différents types de pathologies souvent rencontrées sur le terrain ; est illustrée dans la figure ci-dessous.

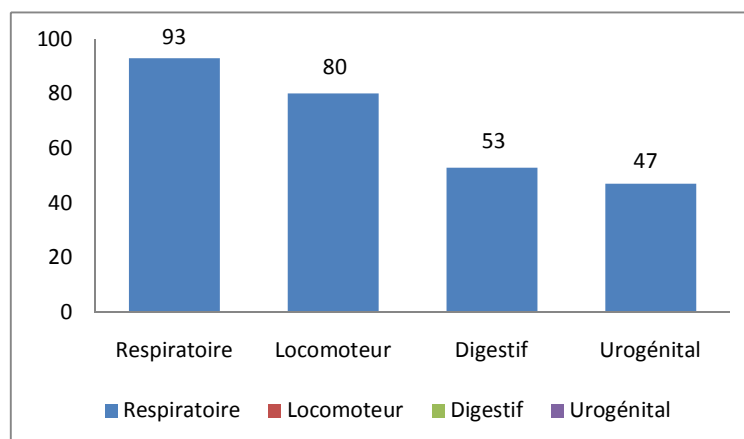


Figure IV : Taux des réponses concernant les différents types de pathologies retrouvés sur le terrain

Partie Expérimental

5. Réponses relatives au respect de protocole de conservation des antibiotiques contre les rayons de soleil ainsi que la chaleur, au cours de leur acheminement dans le véhicule :

Tableau V : Taux de réponses concernant le respect de la conservation des antibiotiques durant leur acheminement dans le véhicule

	Taux de respect de la conservation des antibiotiques dans le véhicule			Total
	De25%à50%	De50%à75%	De75%à100%	
Nombre des réponses	07	05	03	15
Pourcentages (%)	47%	33%	20%	100

Les résultats reportés dans le tableau ci-dessus, nous ont situés les taux des vétérinaires praticiens tenant à respecter plus ou moins le protocole de conservation des antibiotiques -en se rendant sur les lieux d'élevage rural- dans des conditions propices de température et d'humidité à l'intérieur de véhicule, afin d'éviter tout genre d'altération des antibiotiques :

- > **47% des vétérinaires** respectant le protocole de conservation des antibiotiques à l'intérieur de véhicule à un taux variant entre **25% à 50%**.
- > **33% des vétérinaires** respectant le protocole de conservation des antibiotiques à l'intérieur de véhicule à un taux variant entre **50% à 75%**.
- > **20% des vétérinaires** respectant le protocole de conservation des antibiotiques à l'intérieur de véhicule à un taux variant entre **75% à 100%**.

La configuration en pourcentage des taux de réponses quant au respect de protocole de conservation des antibiotiques au moment de leur acheminement dans le véhicule, est illustrée dans la figure ci-dessous.

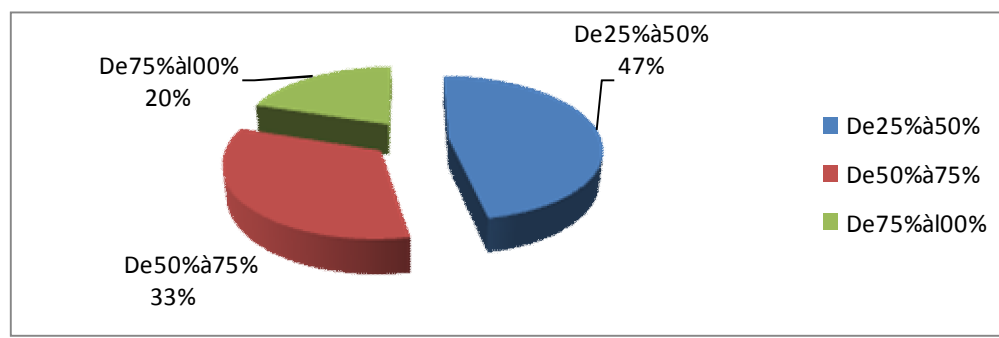


Figure V : Taux des réponses concernant le respect de protocole de conservation des antibiotiques à l'intérieur de véhicule.

Partie Expérimental

06. Réponses relatives à la tendance des vétérinaires à prescrire des associations d'antibiotiques, ainsi que les raisons majeures conduisant à la prescription de celles-ci.

Tableau VI : Taux des réponses concernant la prescription des associations d'antibiotiques :

	Taux de prescriptions des associations d'antibiotiques		Total
	Oui	Non	
Nombre des réponses	13	02	15
Pourcentages (%)	87%	13%	100

Les résultats reportés dans le tableau ci-dessus, ont révélé parmi le nombre total des médecins vétérinaires questionnés, ceux qui font souvent appelle à des associations d'antibiotiques pour des raisons multiples liées à l'étiologie, la nature de l'antibiotique, l'intensité de l'affection, etc.... :

- > Les vétérinaires optant pour l'utilisation des associations d'antibiotiques sont de **l'ordre de 87%**.
- > Les vétérinaires n'optant pas pour l'utilisation d'antibiotiques sont de **l'ordre de 13%**.

Tableau VII : Taux des réponses concernant les raisons majeures conduisant à la prescription des associations d'antibiotiques.

	Raisons majeures conduisant à la prescription des associations d'antibiotiques		
	a.	b.	c.
Nombre des réponses	03	13	10
Pourcentages (%)	20%	87%	67%

Les résultats reportés dans le tableau ci-dessus, font évaluer les taux de réponses vis-à-vis des raisons pour les quelles certains praticiens optant pour l'association des antibiotiques :

- a. **20% des praticiens** optant pour l'association des antibiotiques à fin de traiter les infections provoquées par plusieurs germes.
- b. **87% des praticiens** optant pour l'association des antibiotiques à fin d'augmenter l'activité thérapeutique (le synergisme).
- c. **67% des praticiens** optant pour l'association des antibiotiques afin de traiter les infections sévères dans l'étiologie demeure inconnue.

La configuration en pourcentage des taux de réponses relatives à la prescription des associations d'antibiotiques et les raisons pour les quelles sont destinées ces associations, est illustrée dans les deux figures ci-dessous :

Partie Expérimental

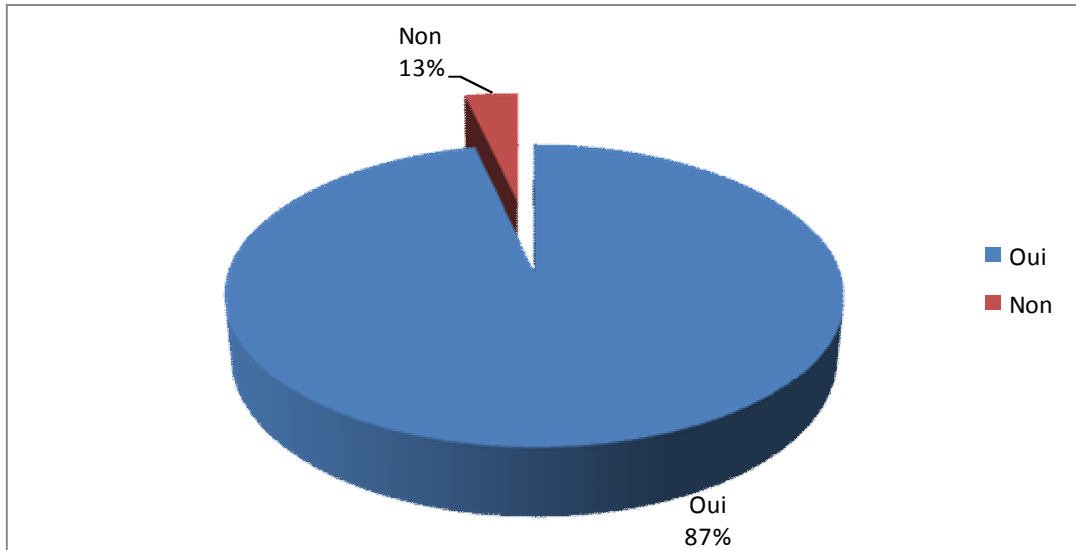


Figure VI : Taux des réponses concernant les associations des antibiotiques

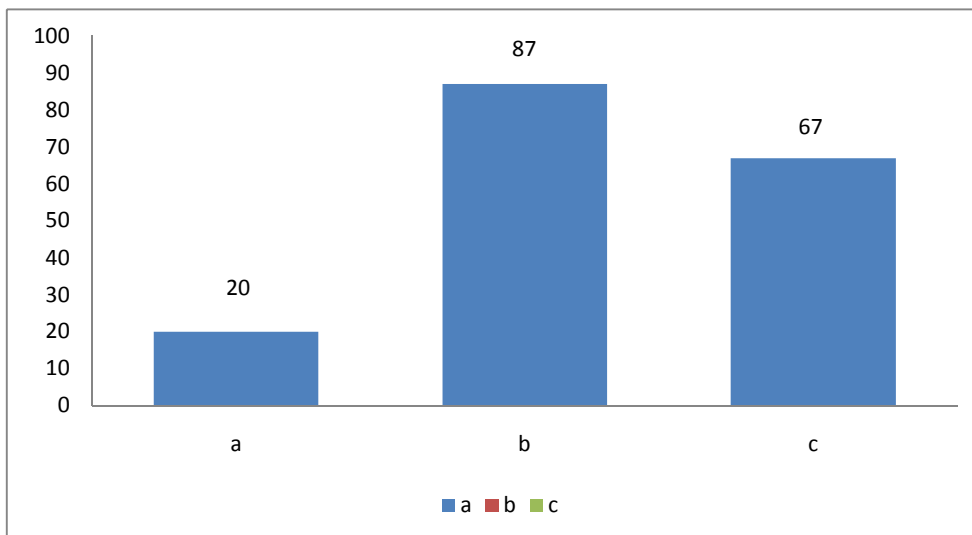


Figure VII : Taux des réponses relatives aux raisons menant à des associations d'antibiotiques

Partie Expérimental

7- Réponses relatives au choix de la voie d'administration des antibiotiques la plus fiable en clinique rurale, pour le traitement du bétail et les motifs menant à confirmer ce choix :

Tableau VIII: Taux des réponses relatives au choix de la voie d'administration la plus fiable pour le traitement du bétail.

	Taux des réponses relatives au choix de la voie d'administration la plus fiable		Total
	Voie orale	Voie parentérale	
Nombre des réponses	00	15	15
Pourcentages (%)	00%	100%	100

Les résultats reportés dans le tableau ci-dessus, ont révélé les taux de réponses, concernant les vétérinaires optant pour le choix de la voie d'administration la plus fiable dans le traitement du bétail, selon les connaissances et l'expérience personnelle de chaque praticien les réponses étaient ainsi :

- La totalité des vétérinaires étant pour le choix de la voie parentérale.

Tableau IX : Taux des réponses relatives aux motifs menant au choix de la voie parentérale.

	Motifs menant au choix de la voie parentérale		
	a.	b.	c.
Nombre des réponses	14	07	11
Pourcentages (%)	93%	47%	73%

Les résultats reportés dans le tableau ci-dessus, montrent l'inégalité du raisonnement d'un vétérinaire à l'autre, quant aux motifs menant à considérer la voie parentérale comme étant la voie la plus appropriée et la plus fiable pour le traitement du bétail :

- > **93% des praticiens** présumant qu'elle assure une bonne couverture pour une longue durée.
- > **47% des praticiens** présumant que les antibiotiques présentent une bonne résorption par cette voie.
- > **73% des praticiens** présumant que c'est la voie de choix pour administrer une grande dose avec moins d'inconvénients.

La représentation en pourcentage des taux de réponses relatives au choix de la voie d'administration la plus fiable ainsi que les motifs menant à ce choix, est illustrée dans les deux figures ci-dessous :

Partie Expérimental

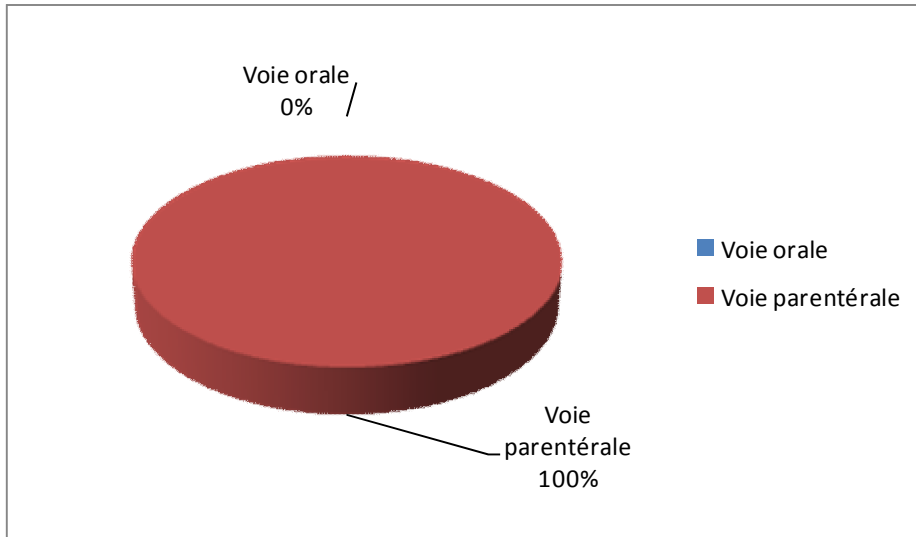


Figure VIII : Taux des réponses concernant le choix de la voie d'administration la plus fiable pour le traitement du bétail.

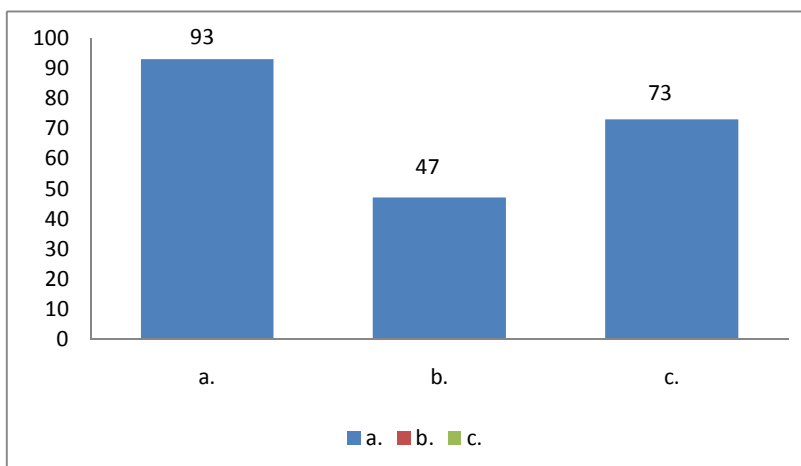


Figure IX : Taux des réponses concernant les motifs conduisant au choix de la voie parentérale

Partie Expérimental

8. Réponses relatives à la durée moyenne de l'antibiothérapie :

Tableau X : Taux des réponses concernant la durée moyenne de l'antibiothérapie .Appliquée par les praticiens.

	La durée moyenne de l'antibiothérapie			Total
	De24h à48h	De48h à72h	<72h	
Nombre des réponses	09	06	00	15
Pourcentages (%)	60%	40%	00%	100

Les résultats reportés dans le tableau ci-dessus, nous ont permis de mettre en évidence la durée moyenne de l'antibiothérapie entretenue par les praticiens, d'après leurs propres estimations thérapeutiques sur le terrain :

- > **60% des vétérinaires** estimant qu'une durée moyenne située entre 24h à 48h est suffisante pour une antibiothérapie efficace.
- > **40% des vétérinaires** estimant qu'une durée moyenne située entre 48h à 72h est suffisante pour une antibiothérapie efficace.
- > **00% des vétérinaires** estimant qu'une durée moyenne située au-delà de 72 doit être préconisée pour que l'antibiothérapie soit efficace.

La configuration en pourcentage des taux de réponses vis-à-vis la durée moyenne entretenue par les praticiens, est illustrée dans la figure ci-dessous.

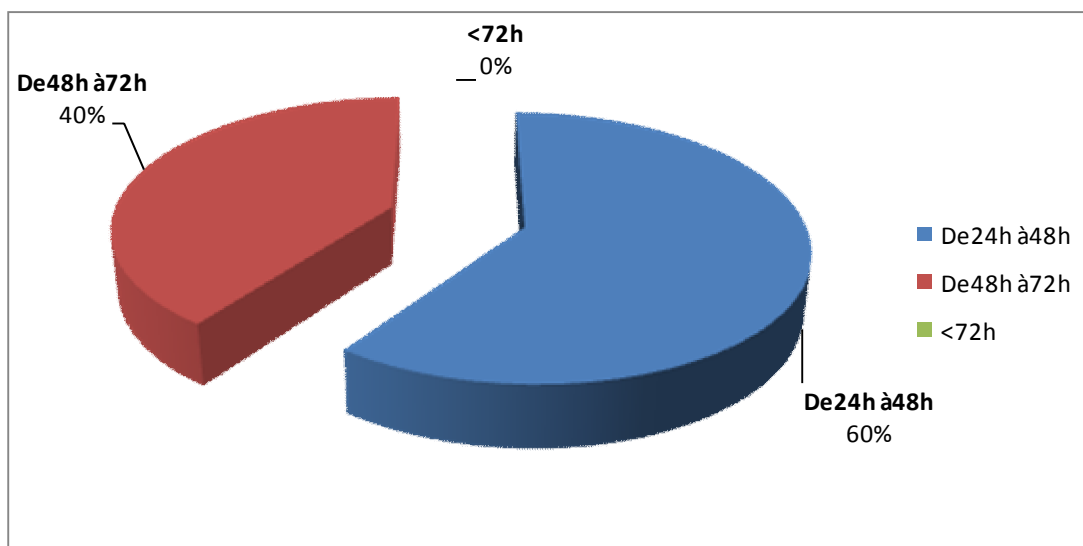


Figure X : Taux des réponses concernant la durée moyenne de l'antibiothérapie

Partie Expérimental

9-Réponses relatives aux taux de guérison survenue souvent après un traitement à base d'antibiotiques :

Tableau XI : Taux de guérison survenue souvent après un traitement à base d'antibiotiques d'après les constatations des vétérinaires.

	Taux de guérison survenue souvent après un traitement à base d'antibiotiques			Total
	à 25% des cas	à 50% des cas	à 75% des cas	
Nombre des réponses	00	02	13	15
Pourcentages (%)	00%	13%	87%	100

Les résultats reportés dans le tableau ci-dessus, ont révélé d'après les constatations des vétérinaires, les taux de guérison survenue souvent dans un élevage rural après un traitement à base d'antibiotiques, en se référant aux statistiques relatives aux d'animaux traités depuis le début de carrière de chaque praticien jusqu'au jours présent :

- > **00% des vétérinaires** estimant le taux de guérison à **25%** des cas, après un traitement à base d'antibiotiques.
- > **13% des vétérinaires** estimant le taux de guérison à **50%** des cas, après un traitement à base d'antibiotiques.
- > **87% des vétérinaires** estiment le taux de guérison à **75%** des cas, après un traitement à base d'antibiotiques.

La représentation en pourcentage des taux de guérison survenue souvent après un traitement à base d'antibiotiques, est illustrée dans la figure ci-dessous.

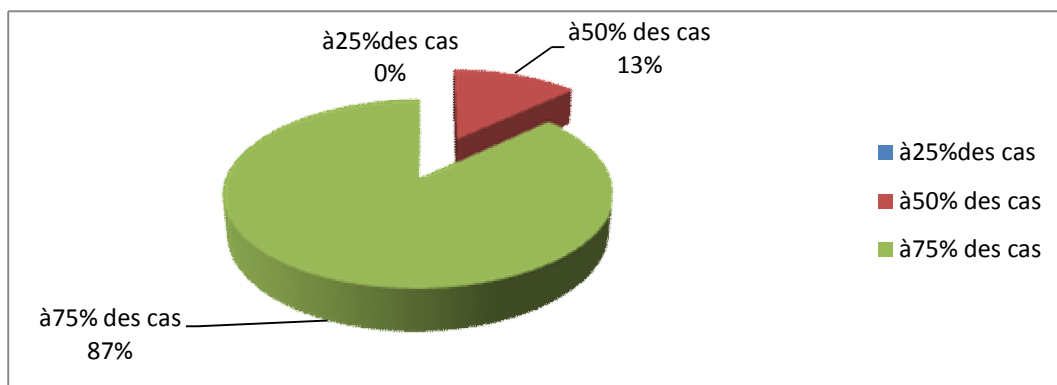


Figure XI : Taux de guérison survenue après un traitement à base d'antibiotiques

Partie Expérimental

10- Réponses relatives aux causes fréquentes d'échecs thérapeutiques des antibiotiques :

Tableau XII : Taux des réponses concernant les causes fréquentes d'échecs thérapeutiques.

	Les causes c				
	a.	b.	c.	d.	e.
Nombre des réponses	13	08	10	07	11
Pourcentages (%)	87%	53%	67%	47%	73%

Les résultats reportés dans le tableau ci-dessus, ont montré les taux de réponses quant aux causes menant aux échecs thérapeutiques, liées généralement à la mauvaise conduite des vétérinaires face à certains cas cliniques :

- 87% des praticiens** rapportant les échecs thérapeutiques de l'antibiothérapie aux erreurs de diagnostic.
- 53% des praticiens** rapportant les échecs thérapeutiques de l'antibiothérapie à l'absence des données bactériologiques sur l'agent pathogène.
- 67% des praticiens** rapportant les échecs thérapeutiques de l'antibiothérapie aux mauvais dosages des antibiotiques.
- 47% des praticiens** rapportant les échecs thérapeutiques de l'antibiothérapie aux acquisitions des résistances bactériennes aux antibiotiques.
- 73% des praticiens** rapportant les échecs thérapeutiques de l'antibiothérapie aux durées insuffisantes des traitements.

La configuration en pourcentage des taux de réponses concernant les causes fréquentes faisant aboutir à des échecs thérapeutiques, est illustrée dans la figure ci-dessous.

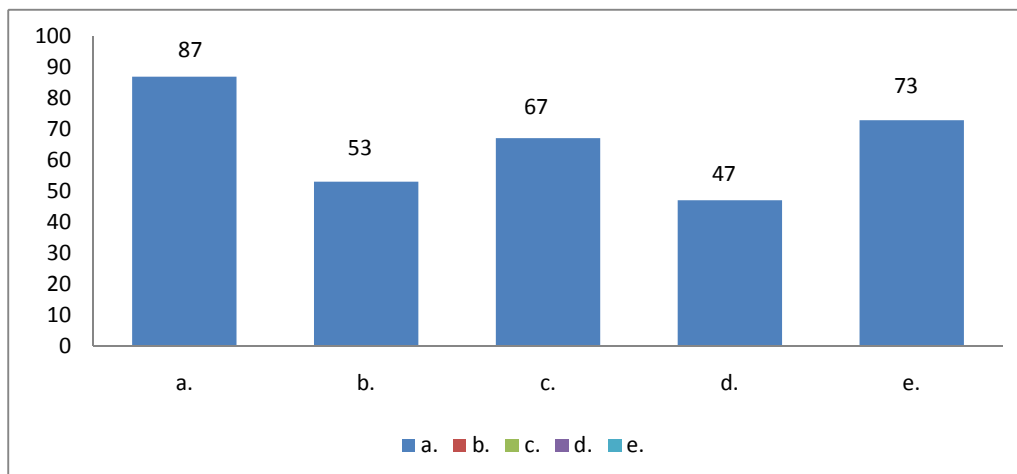


Figure XII : Taux des réponses concernant les causes fréquentes faisant aboutir à des échecs thérapeutiques.

Partie Expérimental

11- Réponses relatives aux effets indésirables de l'administration des antibiotiques rencontrés en thérapeutique :

Tableau XIII : Taux des réponses relatives aux effets indésirables de l'antibiothérapie.

		<u>Effets indésirables de l'antibiothérapie</u>			
		a.	b.	c.	d.
Nombre des réponses		12	02	00	05
Pourcentages (%)		80%	13%	00%	33%

Les résultats reportés dans le tableau ci-dessus, ont montré les taux de réponses en matière des effets indésirables, aux quels sont confrontés les animaux suite à des antibiothérapies maies prescrites :

- 80%** des vétérinaires étant confrontés, après avoir traité des animaux avec certains antibiotiques à des problèmes de toxicités rénales.
- 13%** des vétérinaires étant confrontés, après avoir traité des animaux avec certains antibiotiques à des chocs anaphylactiques.
- 00%** des vétérinaires étant confrontés, après avoir traité des animaux avec certains antibiotiques à des troubles hépatiques.
- 33%** des vétérinaires étant confrontés, après avoir traité des animaux avec certains antibiotiques à des troubles digestifs.

La représentation en pourcentage des taux de réponses, concernant les effets indésirables rencontrés en thérapeutique, suite à l'administration des antibiotiques, est illustrée dans la figure ci-dessous.

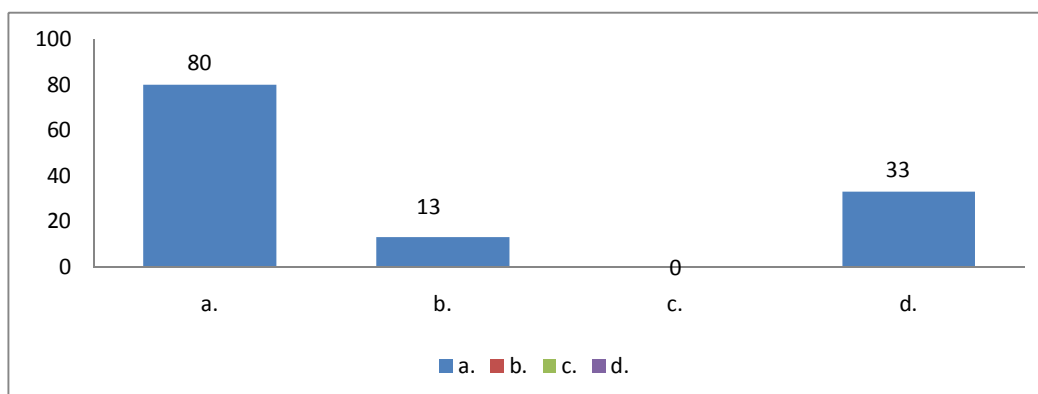


Figure XIII : Taux des réponses concernant les effets indésirables suite à des l'administration antibiotiques.

Partie Expérimental

12- Réponses relatives à la prescription des antibiotiques à titre prophylactique et les objectifs souhaités par cette antibiothérapie

Tableau XIV : Taux des réponses concernant la prescription des antibiotiques à titre prophylactique :

	Taux des réponses concernant la prescription des antibiotiques à titre prophylactique		Total
	Oui	Non	
Nombre des réponses	15	00	15
Pourcentages (%)	100%	00%	100

Les résultats reportés dans le tableau ci-dessus, nous ont permis de mettre en évidence le taux de vétérinaires optant pour l'utilisation des antibiotiques à titre préventif :

- > Les praticiens optant pour l'utilisation des antibiotiques à titre préventif étant de l'ordre de **100%**
- > Les praticiens n'optant pas pour l'utilisation des antibiotiques à titre préventif étant de l'ordre de **00%**.

Tableau XV : Taux des réponses concernant les objectifs souhaités par cette antibiothérapie prophylactique :

	Objectifs souhaités par cette antibiothérapie prophylactique		
	a.	b.	c.
Nombre des réponses	15	10	15
Pourcentages (%)	100%	67%	100%

Les résultats reportés dans le tableau ci-dessus, ont révélé l'inproportion des objectifs souhaités par l'utilisation des antibiotiques à titre prophylactique :

- a. **100% des vétérinaires** souhaitant par l'utilisation des antibiotiques à titre prophylactique, de prévenir les surinfections bactériennes chez les sujets présentant des maladies virales ou parasitaires.
- b. **67% des vétérinaires** souhaitant par l'utilisation des antibiotiques à titre prophylactique, de prévenir les infections suite à des immunodépresseions provoquées par des stress.
- c. **100% des vétérinaires** souhaitant par l'utilisation des antibiotiques à titre prophylactique, de prévenir les infections sur des traumatismes accidentels ou chirurgicaux.

Partie Expérimental

La configuration en pourcentage des taux de réponses concernant la prescription des antibiotiques à titre prophylactiques ainsi que les objectifs souhaités par cette antibiothérapie préventive, est illustrée dans deux figures ci-dessous :

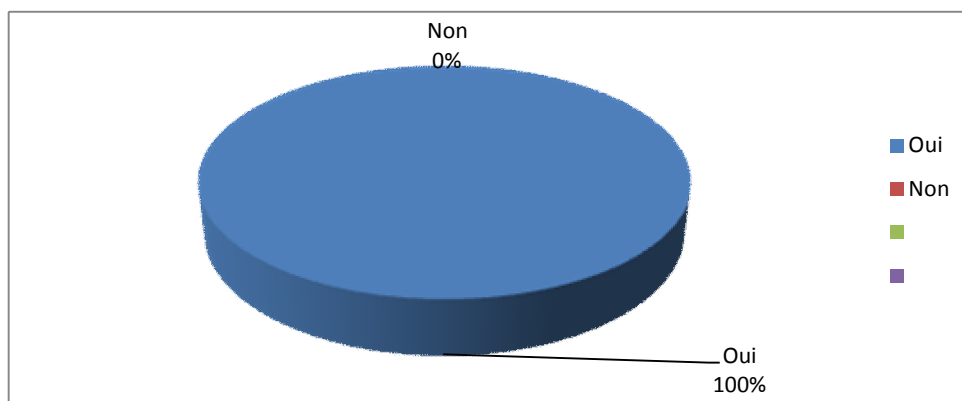


Figure XIV : Taux des réponses concernant la prescription des antibiotiques à titre prophylactique

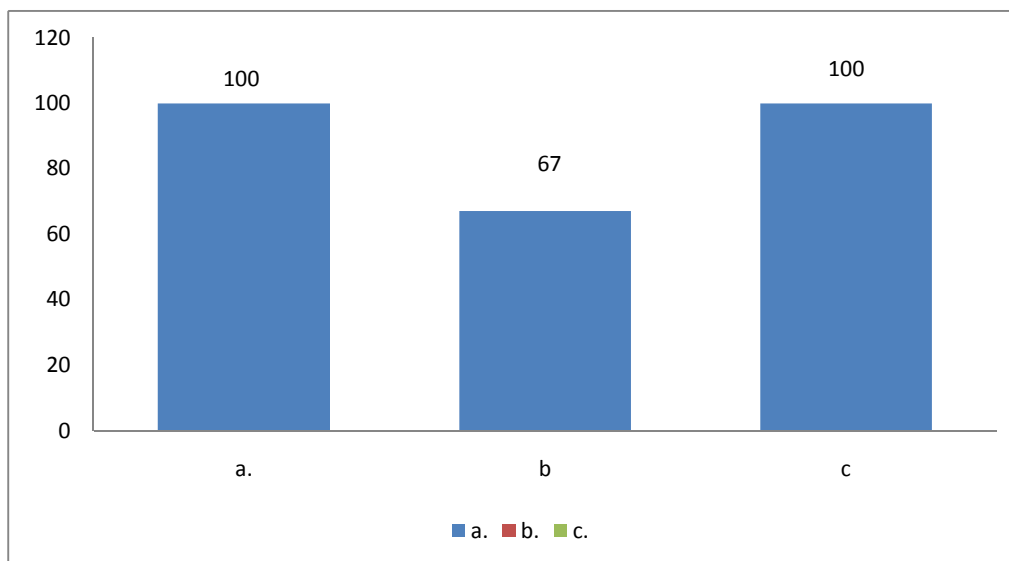


Figure XV : Taux des réponses concernant les objectifs souhaités par l'utilisation des antibiotiques à titre préventif

Partie Expérimental

13- Réponses relatives aux antibiotiques les plus utilisés en fonction des appareils :

Tableau XVI : Taux des réponses concernant les antibiotiques les plus utilisés en fonction des appareils.

ATBs	07	00	00	10	00	05	00	00	00	15	11	09	08	14	12	09	00
Nombre des Réponses/appareils	pénicilline G	cloxaciline	Oxacilline	amoxicilline	Céfaléxine	streptomycine	apramycine	Néomycine	Gentamycine	Tétracycline	Doxycycline	Erythromycine	Spiramycine	Tylosine	Josamycine	Ampicilline	Colistine
Respiratoire	07	00	00	10	00	05	00	00	00	15	11	09	08	14	12	09	00
Locomoteur	00	00	03	00	00	04	00	12	00	07	06	06	04	00	00	12	14
Digestif	15	00	00	00	00	04	00	00	00	13	03	02	02	00	00	00	00
Urogénital	04	00	00	04	00	00	00	00	00	12	00	03	00	00	00	06	00

La configuration en pourcentage des taux des antibiotiques les plus utilisés en fonction des appareils, est illustrée dans les figures ci-dessous :

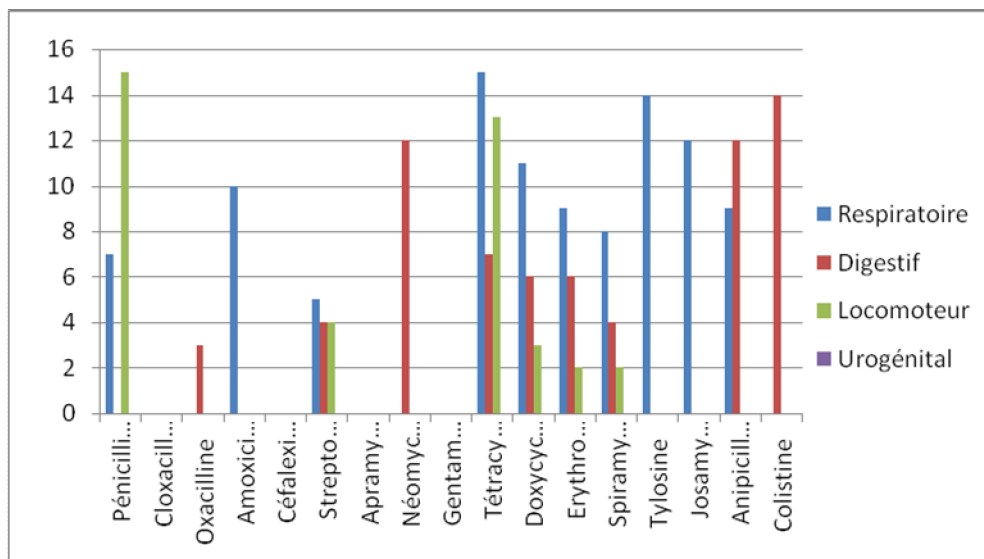


Figure XVI : Taux des réponses concernant les objectifs souhaités par l'utilisation des antibiotiques à titre préventif

Partie Expérimental

14- Réponses relatives aux antibiotiques les plus utilisés en fonction des espèces

Tableau XVII : Taux des réponses concernant les antibiotiques les plus utilisés fonction des. Espèces.

<u>ATBs</u>																	
Nombre des réponses/Appareils	pénicilline G	Cloxaciline	Oxacilline	Amoxicilline	Céfalexine	Streptomycine	Apramycine	Néomycine	Gentamycine	Tétracycline	Doxycycline	Erythromycine	Spiramycine	Tylosine	Josamycine	Ampicilline	Colistine
	bovins/Ovins	12	00	03	10	00	08	00	06	00	15	06	10	06	00	00	08

La configuration en pourcentage des taux des antibiotiques les plus utilisés en fonction des espèces, est illustrée dans la figure ci-dessous.

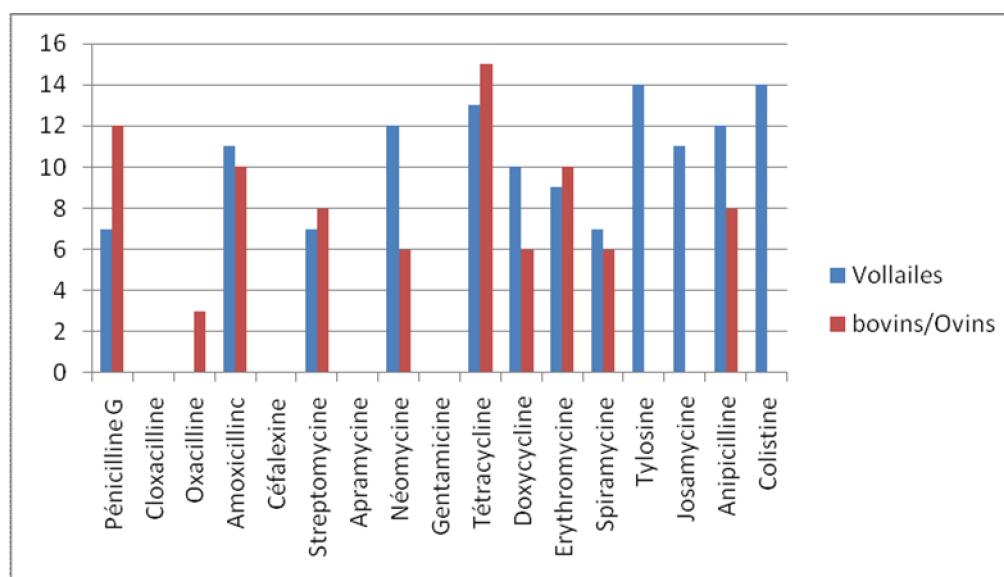


Figure XVII : taux des antibiotiques les plus utilisés en fonction de chaque espèce.

Partie Expérimental

15- Réponses relatives à l'estimation des vétérinaires concernant le respect du délai d'attente par les éleveurs.

Tableau XVIII : Taux des réponses concernant le respect du délai d'attente par les éleveurs.

	Le respect de délai d'attente					Total
	0%	5% à 25%	25% à 50%	50% à 75%	75% à 100%	
Nombre des réponses	07	05	03	00	00	15
Pourcentages (%)	47%	33%	20%	00%	00%	100

Les résultats reportés dans le tableau ci-dessus, nous permettant de mettre en évidence l'estimation des vétérinaires vis-à-vis le respect du délai d'attente par les éleveurs dans les régions rurales :

- > **47 % des vétérinaires** pensant que le respect du délai d'attente par les éleveurs est nul.
- > **33 % des vétérinaires** pensant que le respect du délai d'attente par les éleveurs allant de 5% à 25%.
- > **20 % des vétérinaires** pensant que le respect du délai d'attente par les éleveurs allant de 25% à 50%.
- > **Aucun vétérinaire** ne pensant que le respect du délai d'attente soit situé entre 50% à 75%.
- > **Aucun vétérinaire** ne pensant que le respect du délai d'attente soit situé entre 75% et 100%.

La représentation en pourcentage des taux de réponses concernant l'estimation des vétérinaires vis-à-vis le respect du délai d'attente par les éleveurs, est illustré dans la figure ci-dessous.

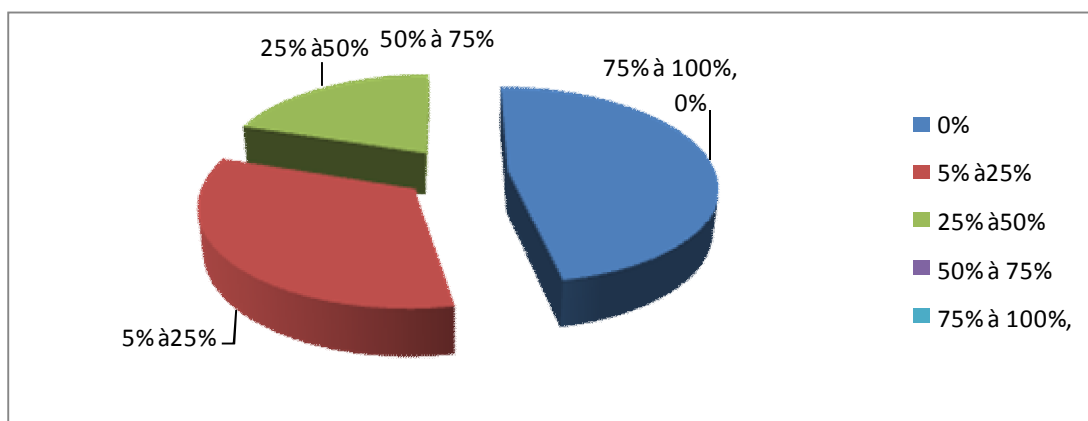


Figure XVIII : taux des réponses concernant le respect du délai d'attente par les éleveurs

DISCUSSION DES RESULTATS DU QUESTIONNAIRE ADRESSE AUX VETERINAIRES :

Partie Expérimental

1- Réponses relatives à l'expérience professionnelle des vétérinaires

D'après les résultats recueillis dans le questionnaire en matière d'expérience professionnelle, nous avons constaté qu'uniquement 02 vétérinaires questionnés parmi 15 d'autres, ayant une expérience professionnelle allant au-delà de 15 ans, avec un pourcentage de 13%, de même pour ceux qu'ayant une expérience allant de là5 ans. En contre partie, nous avons noté les plus grandes valeurs pour la catégorie ayant une expérience allant de 11à15 ans, venant en première position avec un pourcentage de 47%, suivie par la catégorie ayant une expérience allant de 6à10 ans avec un pourcentage de 27%. Cette répartition hétérogène des vétérinaires en fonction du nombre des années pratiquées, nous a poussé à chercher à savoir les raisons pour les quelles seulement 13% des vétérinaires ont pratiqué cette profession avant l'année 1990, et comment par la suite, ce nombre s'est élevé soudainement entre l'année 1990 et 1995, puis a recheté progressivement en aboutissant au jour actuel à un taux proche de celui noté avant l'année 1990.

Grâce au débat approfondit que nous avons entamé avec ses vétérinaires, quant aux majeures raisons qui expliquent cette modalité dans la répartition, en fonction des années pratiquées dans cette filière, nous avons pu grossièrement cumuler des renseignements, projetant la lumière sur ce sujet.

Il s'est avéré que avant les années 90, cette filière n'était prise en charge au sens propre du terme par les autorités algériennes. Autrement dit, il y'avait absence d'une politique bien déterminée qui pourrait réaliser le progrès dans cette filière, notamment ce qui s'agissait du déficit qui était dans le nombre des institutions chargées de l'enseignement supérieur, ainsi que le nombre des cadres supérieurs compétants désignés pour le recrutement de nouveaux vétérinaires. Par ailleurs, il existait encore à l'époque un manque de culture aussi bien dans la société que chez les éleveurs, quant à la nécessité du vétérinaire pour la protection de la santé animale et publique. Les éleveurs pratiquaient encore à l'époque des méthodes traditionnelles pour le traitement du bétail, sous prétexte qu'elles avaient un effet plus efficace que celui des médicaments coûteux utilisés par les vétérinaires. Les autorités avaient aussi contribué à cette phobie par l'absence des compagnes d'instruction dans les médias, qui auraient pu donner une bonne image sur l'utilité du vétérinaire dans le secteur d'élevage Tout ça expliquerait parfaitement bien ce nombre insignifiant des vétérinaires à l'époque, non seulement au niveau des deux régions en questions mais également sur tout le territoire algérien.

Partie Expérimental

S'étant rendues compte du problème, les autorités avaient pris ultérieurement l'initiative de changer progressivement leur politique en matière de développement de la filière, après que cette dernière a démontré sa stérilité et son impuissance. Et elles avaient fait de sorte à éviter rigoureusement tous les maillons faibles qui avaient empêché son évolution. Par conséquent, le nombre des vétérinaires a augmenté quelques années plus tard à un seuil plus ou moins admissible, cependant cet optimisme n'aurait pas pu durer pour longtemps, puisque de nouvelles rechutes du nombre des vétérinaires recrutés, ont été observées dans les années suivantes. Ca pourrait être dû d'après les vétérinaires questionnés à 03 raisons majeures.

D'abord celle rapportée à la mauvaise qualité de formations fournies au sein des institutions spécialisées dans ce domaine et par conséquent, chaque année de nouvelles promotions obtiennent, des diplômes illusoires ne reflétant que de l'incompétence et l'inaptitude à affronter le domaine professionnel. En suite, vient le défaut de soutiens par le gouvernement qui normalement, sensé de fournir des aides financières à cette nouvelle communauté à fin de permettre de leur créer des nouveaux postes de travail à titre privé, sans oublier bien entendu l'inégalité entre l'offre et la demande au niveau de ce secteur de travail, puisque chaque année des centaines de vétérinaires obtenant des diplômes, restent dans le file d'attente d'un travail pendant plusieurs années.

2-Réponses relatives aux secteurs d'élevages vers les quels sont canalisés les pratiques de chaque vétérinaire praticien.

Les résultats obtenus grâce au formulaire remplis, nous ont révélés que la quasi-totalité des vétérinaires ont tendance à pratiquer dans plusieurs secteurs d'élevage, ce qui peut éclairer la multiplicité et la différence, existantes entre les vétérinaires vis-à-vis le choix du secteur qui leur paraît le plus approprié et le plus compatible à leur compétence clinique.

Ainsi, nous recensons **80%** des vétérinaires pratiquant dans le secteur d'élevage des ovins et caprins dans ces régions réputées par ce type d'élevage. Cette prédominance du secteur d'élevage des espèces ovines et caprines n'avait pas empêché d'y avoir d'autres secteurs, tel que le secteur d'aviculture, occupant la deuxième place dans son importance derrière celui des ovins et caprins, et dont nous recensons **44%** des vétérinaires. Puis vient en dernière position, le secteur d'élevage des bovins qui normalement devait être le plus important, mais malheureusement ce n'est pas le cas, d'ailleurs, nous avons recensé **40%** des vétérinaires exerçant dans ce secteur seulement.

Partie Expérimental

Cette répartition des vétérinaires en fonction de l'importance des secteurs dans ces 02 régions nous paraît logique et explique bien, que le type d'élevage existant dans ces régions là est le facteur direct y influençant sur l'orientation des pratiques de ces vétérinaires.

3- Réponses relatives aux différents diagnostics sur les quels s'appuyant souvent les praticiens lors de suspicion d'une maladie.

D'après les résultats nous constatons nettement, que les vétérinaires n'employant pas les mêmes méthodes au cours de leur diagnostic clinique, ce dernier repose notamment sur l'expérience et les connaissances de chaque vétérinaire, ainsi que les moyens du bord que dispose chacun. Il faut signaler aussi, que certains d'entre eux exigent un recours à plus qu'un diagnostic à fin d'écarter le doute et de confirmer la suspicion.

Pour ces vétérinaires, la fiabilité, la rapidité de réalisation et le coût moins cher étant les trois propriétés les plus sollicitées dans un diagnostic. Ainsi, nous comptons **87%** des vétérinaires praticiens font appel au diagnostic symptomatique, une valeur très élevée en comparaison avec celles des diagnostics lésionnel et différentiel. Néanmoins, le diagnostic symptomatique est loin d'être le plus fiable si nous nous référons, bien entendu aux propriétés évoquées ci-dessus, puis que ce dernier a souvent manifesté son impuissance devant la complexité de certains cas cliniques, ce qui pourrait expliquer pourquoi certains praticiens recourent à d'autres diagnostics, à fin de renforcer leur suspicion. De ce fait, **67%** des Praticiens présumant que le diagnostic lésionnel, si l'en existe constituera un moyen d'orientation indispensable et efficace pour la suspicion, en étant associé aux symptômes observés.

Par ailleurs, **47%** parmi eux considérant que le diagnostic différentiel, pourrait être un moyen de secours, lorsque les deux autres diagnostics échoueront à déterminer le type de pathologie. Quant au diagnostic de laboratoire, aucune valeur n'y était enregistrée, étant donné que l'ensemble des vétérinaires trouve qu'il est très difficile d'y avoir accès, vue son coût. Trop cher ainsi que la longue durée nécessaire dans certaines circonstances, pour l'obtention des résultats.

4- Réponses relatives aux types de pathologies les plus fréquemment rencontrés sur le terrain :

Nous pouvons déduire à partir des résultats enregistrés, que dans les régions où nous avons mené notre investigation, la quasi-totalité des vétérinaires sont confrontés souvent aux

Partie Expérimental

mêmes types de pathologies. Toutefois, ces mêmes résultats ont révélé parfois des différences dans les évaluations de quelques vétérinaires, vis-à-vis les fréquences de certains types de pathologies. Par rapport à d'autres, observés sur le terrain. D'ailleurs, nous avons noté **93%** des praticiens estimant que les pathologies du type respiratoire étant parmi les plus fréquemment signalées sur le terrain, avec celles du type locomoteur, cette dernières viennent en deuxième position, avec un pourcentage approximatif à celui enregistré pour le type respiratoire et estimé à **80%**. Par ailleurs, **53%** des praticiens affirment d'avoir été confrontés à plusieurs reprises à des pathologies de type digestif et **47%** d'entre eux à des pathologies de type urogénital.

Cette variabilité de fréquences, en matière des types pathologiques, a été rapportée à plusieurs facteurs de risque, liés à l'environnement, la conduite d'élevage, la sensibilité des animaux et la virulence de la souche sévissant dans les deux régions.

La connaissance de ces facteurs faciliterait la détermination les types les plus dominants et permettrait de mettre en évidence leurs fréquences, à fin de pouvoir par la suite trouver des solutions efficaces pour réduire leurs dommages.

5- Réponses relatives au respect de protocole de conservation des antibiotiques contre les rayons de soleil ainsi que la chaleur, au moment de leur acheminement dans le véhicule :

La conservation des antibiotiques a toujours fait partie des préoccupations des grands fabricants de produits pharmaceutiques. D'ailleurs, il est facile à le constater à partir des notices des produits antibiotiques, qui exigent formellement leur bonne conservation dans des conditions propices de température et d'humidité, du fait de leur composition facilement altérable. Mais vue que la majorité des praticiens exerçant à titre privé, se déplacent souvent vers les lieux où se trouvent les cas cliniques en moyen d'un véhicule. Ce dernier étant dépourvu du minimum de dispositifs qui assurent la protection des antibiotiques contre les facteurs nuisibles, notamment au moment des canicules survenant à la saison d'été.

Il paraît cependant qu'un nombre considérable des praticiens estimé à **47%**, négligent cette nécessité de conservation des antibiotiques à l'abri des rayons de soleil et la chaleur et ignorent les risques courus par la suite. En se contentant uniquement de les mettre tantôt dans le coffre de la voiture, et tantôt dans la boîte à gants ou sous les coussins de celle-ci,

Partie Expérimental

les vétérinaires étant devant une utilisation d'un produit probablement altéré risquant d'entraîner un échec thérapeutique.

D'autre part ; nous avons noté que **33%** des praticiens utilisent des boîtes pharmaceutiques, qui assurent un minimum de conservation du produit surtout au moment de la canicule, dont la température à l'intérieur de la voiture dépassant les **42°c**. Seulement, **20%** des praticiens emploient des glacières pouvant assurer une température optimale allant de **6à 15°c**.

6- Réponses relatives à la tendance des vétérinaires à prescrire des associations d'antibiotiques, ainsi que les raisons majeures conduisant à la prescription de celle-ci :

Nous avons enregistré un nombre considérable des vétérinaires ayant tendance à faire appel à des associations d'antibiotiques, estimés à **87%**. En revanche, seulement **13%** qui ne cherchent pas à prescrire des associations, et qui se contentent uniquement d'employer un seul type antibiotique à large spectre, tout en supposant qu'il ait les mêmes résultats souhaités que ceux rapportés par une association.

D'après le premier groupe des praticiens, l'association des antibiotiques n'étant pas de règle pour faire réussir le traitement d'une pathologie bactérienne. Cependant elle peut améliorer le pronostic et augmenter l'espérance de guérisons, notamment dans les cas sévères (Dissémination accrue et invasion spectaculaire par des germes de l'organisme), grâce à l'effet synergique conféré par certaines associations, et dans les cas d'infections à plusieurs germes, par une augmentation du spectre d'activité dirigé contre ceux-ci. Il faut signaler également que cette opération étant très délicate, exige une connaissance de l'activité antibactérienne de chaque antibiotique, pour éviter le risque de l'antagonisme qui se trouve entre certaines familles d'antibiotiques. De ce fait, la plus part de ces vétérinaires ont tendance à utiliser des produits d'antibiotiques préalablement associés, par des fabricants de produits pharmaceutiques, dans des flacons sur lesquels étant inscrit les indications et contre-indications thérapeutiques.

Chaque praticien possède un objectif bien déterminé, expliquant son recours à l'association d'antibiotiques. D'ailleurs, nous recensons **87%** des vétérinaires prescrivant des associations d'antibiotiques, à fin d'augmenter l'effet thérapeutique (synergisme), tandis

Partie Expérimental

que **67%** cherchent à traiter les infections sévères dont l'étiologie demeure inconnue, et rien que **20%** ceux qui cherchent à traiter les infections à plusieurs germes.

7- Réponses relatives au choix de la voie d'administration la plus fiable des antibiotiques en clinique rurale, et les motifs menant à confirmer ce choix :

Il est évident d'après les résultats établis, que l'ensemble des praticiens optant pour le choix de la voie parentérale, comme étant la voie de choix pour l'administration des antibiotiques. Par ailleurs, ils n'excluent plus la nécessité d'utilisation des antibiotiques dans certains cas par d'autres voies d'administration, pour des buts à la fois thérapeutiques et économiques. D'abord par leur action locale, assurant une forte dose thérapeutique qui limite la dissémination du foyer infectieux et forme une barrière empêchant la pénétration d'autres germes à l'organisme, en suite la restriction des résidus d'antibiotiques au niveau des foyers locaux, qui permet la consommation des produits provenant d'autres parties de l'organisme animal.

Quant aux raisons majeures qui ont mené ces praticiens à faire le choix de la voie parentérale, quelques différences ont été enregistrées. Il paraît que **93%** des praticiens cherchant par l'utilisation de cette voie, d'assurer une bonne couverture pendant une longue durée et ça revient d'après eux, à la difficulté de déplacement vers les lieux où se trouvant les cas cliniques, qui les rend obligés de faire un traitement durable pour ne pas y revenir plus tard. **47%** des praticiens présument que cette voie présente une bonne résorption des antibiotiques par la majorité des tissus de l'organisme, alors que **73%** d'entre eux pensent que cette voie étant la voie de choix pour administrer une grande quantité d'antibiotiques avec moins d'inconvénients notamment quand-il s'agit de pathologies sévères.

8- Réponses relatives à la durée moyenne de l'antibiothérapie :

Si la durée moyenne d'une antibiothérapie est rigoureusement respectée, ça constituera un facteur indispensable, contribuera à la réussite de n'importe quel traitement à base d'antibiotiques. D'ailleurs, plus la durée est suffisamment longue (d'une moyenne de 5 à 8 jours), plus on est rassuré de l'efficacité du traitement, puisque certains agents infectieux exigent le renouvellement de celui-ci plusieurs jours, avant qu'ils ne soient définitivement éliminés de l'organisme, en tenant compte bien entendu de la dose thérapeutique administrée qui doit être efficace, ainsi que le stade pathologique dans le quel se trouvant l'animal malade.

Partie Expérimental

Contrairement à ce que nous avons enregistré à partir des résultats cumulés des réponses de praticiens, où les durées moyennes employées n'allant pas au de là de 72h. Ainsi, nous recensons **60%** des vétérinaires optant pour une durée située entre 24 et 48 h, et **40%** d'autres optant pour une durée située entre 48 et 72 h.

Ce paradoxe existant entre la durée moyenne exigée par les fabricants de produits pharmaceutiques et celle employée par les praticiens, est expliqué par le fait que ces derniers utilisent des antibiotiques à effet retard, pour éviter de revenir encore sur les lieux d'élevage, vu la difficulté de déplacement vers les zones rurales. Par ailleurs, ils ont affirmé que seulement de rares cas, ceux ayant figuré la persistance des manifestations cliniques après un traitement unique d'antibiotiques à longue durée.

9- Réponses relatives aux taux de guérison survenue souvent après un traitement à base d'antibiotiques :

D'après certains praticiens, le taux de guérison survenu dans un élevage quelconque, devant avoir d'abord un rapport direct avec la façon à travers la quelle est-il mené un diagnostic, ainsi que la conduite tenue par le vétérinaire durant le traitement. En suite, un rapport indirect d'un côté avec les conditions environnementales de la région et d'un autre coté avec la conduite zootechnique des éleveurs dans leurs propres élevages.

D'ailleurs, nous avons constaté que **87%** des praticiens estimant le taux de guérison en fonction des cas observés à **75%**, qu'ils rapportent à la bonne réalisation d'un diagnostic et d'un meilleur choix du traitement ainsi qu'à la bonne attention des éleveurs aux conseils fournis par les vétérinaires. Tandis que le reste des praticiens représentant **13%** du nombre total questionné, estime le taux de guérison à **50%** seulement des cas observés.

Ces vétérinaires ont expliqué cette fréquence réduite dans la guérison par le fait que certains éleveurs ne contactent le vétérinaire qu'après l'aggravation de l'état de santé de l'animal malade et l'accentuation des symptômes observés. Avant l'arrivée du vétérinaire, l'animal aurait déjà reçu des traitements préalables par les éleveurs, risquant de mettre sa vie en- péril et rendent difficile d'établir un diagnostic précis. Ce qui réduit les chances de guérison même après l'intervention du praticien pour stabiliser la situation de l'animal.

Partie Expérimental

10- Réponses relatives aux causes fréquentes d'échecs thérapeutiques des antibiotiques :

Les échecs thérapeutiques impliquent simultanément la conduite défectueuse de chacun des praticiens et éleveurs. Toutefois, celle des vétérinaires étant la plus concernée par ce problème, puisque un nombre important des raisons menant à un échec thérapeutique étant liées tantôt à des erreurs de diagnostics en rapport avec la compétence du praticien, et tantôt à une prescription des doses au dessous du seuil dessiné à l'élimination totale des germes ou à des traitements qui n'ont pas été menés pendant des durées suffisantes.

Les réponses des praticiens vis-à-vis ce sujet, projettent la lumière sur les différentes erreurs professionnelles commises par le vétérinaire, au cours de sa manipulation et qui conduisent souvent à un échec de l'antibiothérapie. En revanche, les chiffres inscrits à ce propos offrent une estimation relative, quant aux fréquences des erreurs et la prédominance des unes par rapport aux autres. D'ailleurs, nous avons noté que **87%** des praticiens rapportent les échecs thérapeutiques à des erreurs de diagnostics, **73%** les rapportent aussi à l'insuffisance de la durée du traitement et **67%** d'entre eux affirment d'avoir été confrontés à des retards de guérisons, en raison du mauvais dosage du produit qui les mènent parfois à changer l'ancien traitement devenue inefficace par un autre plus efficace, du fait de l'éventuelle résistance qu'ont développé les germes contre ce produit.

D'autres raisons ont été évoquées telles que l'absence de données bactériologiques sur l'agent étiologique, dont nous avons noté **53%** des réponses. Par ailleurs, **47%** des vétérinaires nous ont signalé que l'antibiorésistance faisant dernièrement un grand souci auprès des praticiens, qui devient de jour en jour un problème majeur menaçant l'usage des antibiotiques non seulement dans le domaine vétérinaire, mais d'une manière ou d'une autre même la santé publique sera menacée.

11- Réponses relatives aux effets indésirables de l'administration des antibiotiques rencontrés en thérapeutiques :

D'après les vétérinaires, la majorité des effets indésirables exprimés après l'usage de certains produits antibiotiques se traduit par un syndrome de toxicité. Quelques fois des troubles de la flore intestinale après une administration par voie orale, notamment pour la volaille et les jeunes ruminants. Et rien que de rares cas de chocs anaphylactiques.

Partie Expérimental

Ils ont ajouté que cette toxicité est relative d'abord à la molécule elle-même. D'ailleurs, certains antibiotiques présentent des effets toxiques dès que la dose prescrite est dépassée, ou après un usage répété allant au-delà de la durée recommandée. Ensuite, vient la sensibilité d'espèces et de tissus à certains antibiotiques et finalement, l'état pathologique, dont il se trouve l'animal tel que les insuffisances fonctionnelles rénales, où quelques antibiotiques étant proscrits formellement du fait de leurs actions plus ou moins toxiques sur celle-ci.

Les constatations des vétérinaires sur le terrain expriment nettement les fréquences des effets indésirables survenus, lors de l'administration de certains antibiotiques. Ainsi, **80%** des vétérinaires se trouvant souvent confronter à des cas de toxicités rénales, **33%** étant confrontés à des troubles de la flore intestinale, et seulement **13%** affirment d'avoir été devant un ou deux cas de chocs anaphylactiques, suite à une sensibilisation antérieure par un antibiotique.

12- Réponses relatives à la prescription des antibiotiques à titre prophylactique et les objectifs envisagés par cette antibiothérapie :

Aucun vétérinaire n'a rejeté l'idée d'utilisation les antibiotiques à titre prophylactique. Cette utilisation pourrait d'après eux, rapporter beaucoup d'intérêt aux différents secteurs d'élevages et permet ainsi, de réduire aussi bien les frais dépensés par les éleveurs pour le traitement des pathologies que la diminution en production animale. Par ailleurs, ils ont souligné que cet usage exige une certaine vigilance en matière des doses administrées, à fin d'éviter le risque de développement de résistance bactérienne d'une infection latente.

Toutefois, nous avons enregistré une légère divergence seulement, auprès des praticiens quant aux motifs menant à cette antibiothérapie prophylactiques. D'ailleurs, tous les vétérinaires sans exception cherchant par l'utilisation des antibiotiques à titre préventif, soit de prévenir les surinfections bactériennes chez les sujets présentant des affections virales ou parasitaires, soit de prévenir les infections sur des traumatismes accidentels ou chirurgicaux.

Tandis que, **67%** d'eux cherchent à prévenir les infections latentes apparaissant lors d'un stress (transport, froid,) ou après une vaccination.

13- Réponses relatives aux antibiotiques les plus utilisés en fonction de chaque appareil :

Partie Expérimental

En nous référant aux réponses fournies par ces praticiens, nous sommes arrivés à conclure que la variabilité de fréquences d'utilisation entre les différents antibiotiques, pour un traitement spécifique de chaque appareil de l'organisme animal étant fondue sur fusionnement de nombreux critères. D'abord celui rapporté à la disponibilité ou non de l'antibiotique sur le marché, sous des formes pharmaceutiques convenables à l'usage pour chaque appareil. D'ailleurs, dans certains cas on se trouve incapable d'effectuer le choix de l'antibiotique en tant que principe actif, en raison de son absence sur le marché sous la forme pharmaceutique recherchée, même s'il est sensé d'avoir une activité antibactérienne remarquable et une diffusion élevée dans les tissus.

En suite, il y'a le coût du produit qui peut orienter le choix de l'antibiotique. Si celui-ci est assez cher, le vétérinaire ne risquera pas de l'utiliser malgré son efficacité incontournable. Il est clair que quelques soient les objectifs des vétérinaires, ce doivent pas contrarier à leur premier but qui est de rapporter du bénéfice. La pharmacocinétique et le spectre d'activité de l'antibiotique viennent en dernière position, cependant, ceux s'avèrent indispensables pour la désignation décisive de l'antibiotique le plus approprié à l'administration.

L'interprétation des résultats du tableau nous a conduit à considérer que tout antibiotique utilisé pour chaque appareil par un nombre de vétérinaires supérieur ou égal aux 2/3 soit parmi les plus fréquemment utilisés. Ainsi, nous avons enregistré :

- b. Tétracycline, Doxycycline, Amoxicilline pour le traitement de l'appareil respiratoire.
- c. Colistine, Néomycine, Ampicilline pour le traitement de l'appareil digestif.
- d. Pénicilline, Tétracycline pour le traitement de l'appareil locomoteur.
- e. Tétracycline pour le traitement de l'appareil urogénital.

14- Réponses relatives aux antibiotiques les plus utilisés en fonctions des espèces :

Mis à part les critères déjà cités dans la réponse N°13, il semble que l'utilisation sélective des antibiotiques est loin d'être liée directement à la spécificité de chaque espèce. Selon les vétérinaires, il y'a au sein d'une même espèce certaines parties de l'organisme animal qui sont atteintes de pathologies de façon répétée tout au long de l'année, ce qui les ramène à utiliser certains antibiotiques plus que d'autres d'une manière routinière.

Partie Expérimental

Prenant l'exemple des volailles, dont nous avons enregistré une utilisation importante de certains antibiotiques pour le traitement des pathologies les plus fréquentes (respiratoires et digestives) : la Néomycine, La Colistine, la Tétracycline (pathologies digestives), l'Ampicilline, l'Amoxicilline (pathologies respiratoires, prévention et traitement des pathologies digestifs) la Tétracycline et la Josamycine (pathologies respiratoires), la Tylosine (pathologies respiratoires, prévention après vaccination). En revanche, chez les ruminants nous avons signalé une utilisation importante des antibiotiques, suivants : la Tétracycline (pathologies respiratoires et locomotrices) et la Pénicilline G (pathologies locomotrices).

15-Réponses relatives à l'estimation des vétérinaires vis-à-vis le respect du délai d'attente par les éleveurs :

Les antibiotiques sont des armes à doubles tranchants, ils sont capables de guérir l'animal, mais parallèlement ils risquent de mettre la santé des consommateurs en péril, si le délai d'attente pour l'élimination des résidus de ceux-ci n'est pas rigoureusement contrôlé par les vétérinaires.

Nos investigations auprès des vétérinaires à l'égard de ce problème ont révélé que les éleveurs font intentionnellement à ne pas respecter le délai d'attente, en le considérant comme un temps perdu nuisible à leur commerce. Et malgré, les conseils et les avertissements donnés par certains vétérinaires, la majorité des éleveurs continuent à commettre cette bavure sans être pénalisés. D'ailleurs, certains d'entre eux tentent même à corrompre les vétérinaires à fin de leurs rédiger des certificats d'abattages confirmant que les animaux préalablement traités ayant déjà achevé la durée établie pour l'élimination des résidus des antibiotiques. Malheureusement, quelques vétérinaires que ce soit dans le secteur privé ou d'état contribuent et sans hésitation à accomplir cette infraction de la loi.

Les résultats du questionnaire rempli par ces vétérinaires, nous ont fournis une estimation approximative vis-à-vis le respect du délai d'attente par les éleveurs dans les deux régions en question. Ainsi, il y'a **47%** des praticiens qui estiment que le respect du délai d'attente soit nul. Cette valeur est relativement élevée, si nous savons que **20%** seulement parmi eux l'estiment entre 25 et **50%**, face à 33% d'autres qui l'estiment entre 5 et **25%**.

Conclusion

Conclusion

Au vu des résultats obtenus lors des investigations effectuées, il en résulte que la filière vétérinaire souffre de plusieurs lacunes qui détruisent l'intégrité de sa structure en tant qu'un secteur vital jouant un grand rôle non seulement dans le domaine de la santé animale mais également sur le plan public et économique de la société. D'abord, il y'a la mauvaise prise en charge et la négligence quasi-totale par les autorités responsables de l'amélioration de ce secteur et la formation de haute qualité des nouveaux cadres compétents et performants. En suite, il y'a la malhonnêteté et conduite défectueuse quelques fois hasardeuse de certains praticiens sur le terrain qui ne révèlent que de la négligence et de 1 incompétence, changeant ainsi le statut honorable du vétérinaire dans la société.

L'usage des médicaments y compris les antibiotiques, a largement pris sa part de cette défectuosité, dont nous citons.

1. La conservation aléatoire des produits pharmaceutiques dans des conditions défavorables de température et d'humidité.
2. La durée insuffisante de l'antibiothérapie située entre 48"et 72, sous prétexte que l'administration d'un antibiotique à effet retard permettrait de réduire la durée thérapeutique.
3. Les échecs thérapeutiques suite à des erreurs professionnelles, tels que : les erreurs de diagnostiques, mauvais dosage (toxicité, résistance bactérienne), absence de données sur les germes.
4. L'absence de surveillance du délai d'attente par les vétérinaires, qui laisse la voie libre pour les éleveurs, de mettre sur marché des produits animaux comprenant des résidus d'antibiotiques, ce qui expose le devenir de la santé publique aux dangers.

A fin de pouvoir trouver des solutions palpables à ces problèmes, il faut que chacun assume la responsabilité qui lui est adressée. 03 organismes peuvent être responsables de la résolution des problèmes, qu'eux même ont contribué à créer volontairement ou par erreurs :

1. La responsabilité des autorités qui sont chargées d'assurer le contrôle d'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaires, tout en protégeant la santé publique et la santé animale, et d'assurer la surveillance de l'autorisation de mise sur marché des produits animaux.
2. La responsabilité du vétérinaire qui se résume premièrement dans la délivrance des médicaments notamment les antibiotiques, uniquement sur ordonnance, et d'essayer de limité son utilisation qu'en cas de nécessité et deuxièmement dans la promotion des bonnes pratiques d'élevage en vue de limiter le recours aux antibiotiques dans le bétail.
3. La responsabilité de l'éleveur qui est chargé, avec le recours éventuel d'un vétérinaire, d'empêcher l'apparition de foyers des maladies et de mettre en œuvre des programmes de santé et de bien-être dans son exploitation.

Références
bibliographiques

Références bibliographiques

- 1) Les mots antibiose et antibiotique (dans "action antibiotique") ont été formés par Vuillemin (P. Vuillemin *Antibiose et symbiose*, Association française pour l'avancement des sciences, compte rendu de la 18^e session, seconde partie, Note et mémoires, vol.11(1890), pp.525-543.) Sur l'évolution sémantique subséquence du mot antibiotique en anglais, voir R. Bentley et J.W. Bennett, "what is an antibiotic ? Revisited", *Advances in applied microbiology*, vol.52,2003, pp.303-331, spéc. 304,312 et 330, partiellement consultable sur Google books(archive).
- 2) W. McDermott et D.E Rogers, social ramifications of control of microbial disease.", dans *The Johns Hopkins Medical Journal*, vol.151,1982, p.302-312
- 3) Daniel Bovet, *Une chimie qui guérit : Histoire de la découverte des sulfamides*, Payot, coll. Médecine et sociétés", 1988 (ISBN 978-2-228-88108-1)
- 4) Heather L. VanEpps, René Dubos : *unearthing antibiotics*, *J. Exp. Med*, 20 février 2006, 203(2) : 259. consultable sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2118194/>(archive).
- 5) J.P.Larpen/J.J.Sanglier. 1989. *Biotechnologie des antibiotiques*.
- 6) M. Fontaine. 1993. *Formulaire vétérinaire de pharmacologie et thérapeutique et d'hygiène*. 15^eème édition.
- 7) Ait Belkacem. 2003. *Cours de pharmacologie ISV Blida*.
- 8) ENCARTA. 2006.
- 9) Daris. Jérémie. Thèse 2004/2005. *Contribution à l'étude de la diffusion tissulaire d'un antibiotique à partir d'un substitut osseux chez le mouton*.
- 10) Mezouar Amina/Abdellah Ostmane Farida. Thèse : 2003/3004. *Enquête sur l'usage des antibiotiques et recherche des résidus d'antibiotiques chez le poulet de chair*.
- 11) Abdelkader Helali. 2002. *Pharmacologie fondamentale et clinique à l'usage des étudiants en médecine*.
- 12) *Dictionnaire des médicaments vétérinaires au Maghreb* 1^{ere} édition.
- 13) André Bryskier. 1999, préfacé par : J.Acar/M.Clauser et Ph. Moreillon : *Antibiotique et agents, antibactériens et antifongique*.
- 14) Michael Neal. 2003. *Pharmacologie Médicale* 2^eème édition traduction de la 4^eème édition Anglaise par Livia Giurgea.
- 15) L.Perlmuter/Y.Touitou. 1976. *Dictionnaire pratique de pharmacologie clinique*.
- 16) Largier. 2000. *Pharmacologie fondamentale et clinique* 7^eème édition p-p747-787
- 17) J.L .Elghozi/D.Duval. 1992. *Aide-Mémoire de pharmacologie* .2^eème édition.
- 18) J.M. Descoutures. 1988. *Le bon usage des Médicaments*.
- 19) Pr. Philippe. Lechat. 2006. *Pharmacologie DCEM1 2005-2006*.
- 20) O.Petitjean, M.Prévoit, M.Tod, P.Nicolas. 1989. *Pharmacologie/Interaction Médicamenteuses aux cours des traitements antibiotiques*.
- 21) Global Salm-Surv, banque de données sur le web .2006. www.who.int/emc/diseases/zoo/who-global-principales/index.htm.
- 22) CVP, Compendium of Veterinary Products (2014). <http://umontreal.naccvp.com/> Dernier accès 1er juillet 2014.

Références bibliographiques

- 23) M. -L. Pirabot ; N. Brion et C. Carbon (1985). Les principes généraux de la prescription d'une antibiothérapie. Rev. Du Praticien. 35 : 15, 821 - 825.
- 24) Conférence d'experts texte court 1999.
- 25) J. Fleurette et M-E. Reverdy (1989). Surveillance par le laboratoire d'un traitement antibiotique. Rev. Du Praticien. 39 : 10, 868 - 872.
- 26) E. B. Bérézin et P. Dellamonica (1995). Antibiothérapie en pratique clinique. Ed. Masson, Paris. 486 pp.
- 27) J. Drews et S. Rysers (1997). Pharmaceutical innovation between scientific opportunities and economic constraints. D.D.T. 2 : 9, 365 - 372.
- 28) R. P. Bax (1997). Antibiotic resistance: a view from the pharmaceutical industry. Clin. Infect. Dis. 24 (Suppl. 1) S151 - 153.
- 29) A. Eck (1987). Le fromage. Ed. Technique et Documentation, Paris. 2 ème édition. 539 pp.
- 30) F. R. Ungemach (1992). Effets indésirables des médicaments antibactériens. Le Point Vét. 23 : 141, 29 – 33.
- 31) B. Jozeph-Enriquez et M. Kolf-Clauw (1990). Toxicité des anti-infectieux chez les animaux de compagnie. Rec. Méd. Vét. 166 : 3, 225 - 237.
- 32) ESPINASSE J. Antibiothérapie et antibioprévention chez les bovins. Rec.Méd. Vét. Vét. Vét. Vét., 1983, 159 (6), 549-559.
- 33) SCHELCHER F., CORBIERE F., FOUCRAS G. et al. Antibiothérapie : comment expliquer et gérer les échecs de traitement ? In : Journées nationales G.T.V. Tours, 26-28 Mai 2004, 53-57.
- 34) GROUPE DE TRAVAIL DE L'AFSSA. Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine. In : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, Site de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. [Enligne], Janvier 2006, [<http://www.afssa.fr/ftp/afssa/35821-35822.pdf>] (consultée le 7 septembre 2006). 214p.
- 35) ACAR J., COURVALIN P. La fin de l'âge d'or des antibiotiques. Point Vét, 1999, 30 (198), 189-193.
- 36) TOUTAIN P-L. Que faut-il savoir pour réaliser un usage prudent des antibiotiques ? In : Journées nationales G.T.V. Tours, 26-28 Mai 2004, 47-51.
- 37) PUYT, J-D. Médicaments anti-infectieux en médecine vétérinaire : bases de l'antibiothérapie. Pfizer santé animale, 2001/2002, 201p.
- 38) SANDERS, P. Traitements thérapeutiques et antibiorésistance. Point ne vêt., 30,198,203-210.
- 39) EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS Antibiotic Resistance in the European Union associated with therapeutic use of Veterinary Medicines. EMEA [London, UK], 81p.

Références bibliographiques

- 40) PHILIPS, I., CASEWELL, M., COX, T., et al. Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. *J. antimicrob. Chemother.*, 2004,53,28-52.
- 41) MARTEL J-L. Epidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes chez l'animal. *Epidemiol. Et santé anim.*, 1996, 29, 107-120.
- 42) WITTE W. Ecological impact of antibiotic use in animals on different complex microflora: environment. *Int. J. Antimicrobial Agents*, 2000,
- 43) CORPET D.E. Antibiotic resistant bacteria in human food. *Revue Méd. Vét.*, 1998.
- 44) CASEWELL, M., FRIIS, C., MARCO, E., et al. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2003,52,159-161
- 45) MARIE J., MARTEL J-L., KOBISCH M., SANDERS P. RESAPATH : réseau de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les principales bactéries pathogènes des bovins, des porcs et des volailles. *Epidemiol. Et santé anim.*, 2001, 40, 51-55.
- 46) CORPET, D.E. Antibiotic residues and drug resistance in human intestinal flora. *Antimicrob. Agents chemother.*, Apr.1987,31,4,587-593.
- 47) ELDER, H.A., ROY, I., LEHMAN, S., et al. Human studies to measure the effect of antibiotic residues. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1993,35, suppl.1,31-36.
- 48) INRA. Conclusions of Responding the European Union Conference on « The Microbial Threat ». In: European Union Conference "The Microbial Threat". "The Copenhagen Recommendation". Copenhagen, 9-10 Septembre 1998. : INRA, 4p.
- 49) MILLEMANN Y. Antibiorésistances et prescription antibiotique. *La Dépêche Technique*, 80 (Suppl), (2002), 25-29.
- 50) THE FEDERATION OF VETERINARIANS OF EUROPE. Code of Good Veterinary Practice. In: FVE Web site. [On-line]: FVE. [[Http://www.fve.org/papers/pdf/cert/leaflet/gvp.pdf](http://www.fve.org/papers/pdf/cert/leaflet/gvp.pdf)] (consultée le 8 Septembre 2006). 13p.
- 51) JANSSENS M. The WVA/COMISA/IFAP guidelines for prudent use of antibiotics. In : Proceedings de l'Office International des Epizooties. Paris, 24-26 Mars 1999, 1999, 72-74.
- 52) WVA/COMISA/IFAP. Prudent use of antibiotics: global basic principles. 1999, 2p.
- 53) THE RESPONSIBLE USE OF MEDICINES IN AGRICULTURE ALLIANCE. RUMA Guidelines. Responsible use of antimicrobials in dairy and beef cattle

Références bibliographiques

- production. RUMA Web site. [En-ligne], Juin 2000 (modifiée en Septembre 2005), : RUMA, [<http://www.ruma.org.uk>] (consultée le 8 septembre 2006).
- 54) MACKINNON J.D. Summary report of working group II. The prudent use of antimicrobials in animals. In: Proceedings de l'Office International des Epizooties. 1st European scientific conference "Use of antimicrobials in animals and public health protection », Paris, 24-26 Mars 1999, 1999, 91-95.
- 55) DROGOUL C., GERMAIN H. Santé animale. Bovins, ovins, caprins. : Educagri éditions, 1998, 346p.
- 56) FOSTIER B., SOISSONS J., TILLIE M. Pathologie et logement des bovins. 2ème éd. Paris : ITEB, 1985, 107p.
- 57) CHOPRA I., HODGSON J., METCALF B., POSTE G. The search for Antimicrobial Agents Effective against Bacteria Resistant to Multiple Antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother., 1997, 41 (3), 497-503.