

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ibn khaldoun DE TIARET
Institut DES SCIENCES VETERINAIRES



Mémoire de fin d'études
en vue de l'obtention du diplôme de docteur vétérinaire

THEME :

*Etude des familles antibiotiques
utilise en aviculture*

Présente Par:
Safi Nadjat
Fetati Abir

Encadre Par:
Pr : Hammoudi abdelhamid

Année universitaire 2017/2018

Remercîment

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail. En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur Mr : (Hamoudi abdelhamid), son précieux conseil et son aide durant toute la période du travail. Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



DEDICACES

A mes très chers parents, ces deux êtres pieux que j'aime tant et qui ont su diriger mes pas dans la vie et qui ne m'ont pas manqué de soutiens moral que dieu me les gardes.

A mes deux sœurs et tous mes frères

A mes petits (Youcef, zakaria, Rania, Ali, Rihab, fourat, Dhoha)

A tous mes miens

A tous mes amies

Je dédie ce modeste travail

*Nadjat*



DEDICACES

*Aujourd'hui , ici rassemblés auprès des jurys,
Nous prions dieu que modeste travaille
Fera signe de persévérance
Et que nous serions enchatés
Par notre travail honoré*

Je dédie cette thèse à

A ma très chère mère mordia

*La source de joie et mes efforts, la flamme de mon cœur , ma vie
,affable, honorable, aimable : tu représentes pour moi de symbole de la
bonté par excellence . Sans eu ,je n'aurais pas abouti à ce stade d'étude
et avec ce personnage*

A la mémoire de mon père tayeb

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour éducation et
mon bien être . ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis
pour mon éducation et ma formation*

*À ceux qui m'ont étreint avec sa poitrine bénie, qui m'a donné la chaleur
de la famille et ne m'a pas senti étrange ,ma 2mèe mère Mami Fatma*

*Aux personnes dont j'ai bien aime la présence dans ce jour mes sœurs :
mebarqa, malika, amra, maryam ,yakout, somia, imane , asma*

*Mes chers frère yusef, hamza, mohamed amine, abd rahman et et leurs
femmes.*

*A mes enfants ...Mes chers amis : hanan, nadjat, naima, rim,
setra , djahida ,dahbia, djamel, khaled*

*A tous ces personnes et à celles qui ne peut jamais oublié,
j'adresse mes sentiments les plus chaleureux*



 *abir*

Liste des tableaux

Numéro	Titre	Page
Tableaux :		
N°1	Propriétés antibiotiques : Néomycine, Gentamycine, Spectinomycine (Courvalin et Philippon, 1989 ; Duval, 1989a ; Anonyme 4, 2003).	12-13
N°2	Propriétés antibiotiques : Sulfadiazine, Sulfadimidine, Sulfadiméthoxine, Sulfaméthoxyypyridazine, Sulfaquinoxaline, Triméthoprime-sulfamide (Courvalin et Philippon, 1989 ; Duval, 1989a ; Anonyme 3, 1994 ; Anonyme 4, 2003).	19-20-21
N°3	Propriétés antibiotiques : Oxytétracycline, Doxycycline (Courvalin et Philippon, 1989 ; Duval, 1989a ; Anonyme 4, 2003).	31
N°4	Propriétés antibiotiques : Ampicilline, Amoxicilline (Courvalin et Philippon, 1989)	39
N°5	Propriétés antibiotiques : Tylosine, Spiramycine, Josamycine, Erythromycine, Lincomycine, Tiamuline (Courvalin et Philippon, 1989 ; Duval, 1989a ; Anonyme 3, 1994 ; Anonyme 4, 2003)	48
N°6	Propriétés antibiotiques : Acide-oxolinique, Fluméquine, Enrofloxacin (Courvalin et Philippon, 1989 ; Duval, 1989 ; Anonyme 3, 1994 ; Anonyme 4, 2003)	56-57
N°7	Propriétés antibiotiques : Colistine (Courvalin et Philippon, 1989 ; Duval, 1989a ; Anonyme 4, 2003).	62
Figures :		
N°1	Structure chimique des aminosides	07
N°2	Structure chimique des sulfamides	14
N°3	Structure chimique des tétracyclines	23
N°4	Structure des pénicillines (haut) et des céphalosporines (bas), le cycle bêta-lactame est en rouge	33
N°5	Structure chimique «Erythromycine »	41
N°6	Structure chimique de Chloroquine, 7 chloroquinoline et acide nalidixique	51
N°7	Structure de polymyxine	58
N°8	Structure chimique de phénicolé	63
N°9	Structure chimique de Chloramphénicol	67
N°10	Structure chimique Thiamphénicol	68

La liste des abréviations

ADN : Acide **D**ésoxyribo**n**ucléique

D.H.S : Di**h**ydrostreptomycine

ATP : Adénosine **T**riphosphate

PM : **P**acemaker (stimulateur cardiaque) ou prémédication

APH: Aminoside-**O**-**p**hosphotransférases

ANT: Aminoside-**O**-**n**ucléotidyl**t**ransférases

AAC: Aminoside-**N**-**a**cétyl**t**ransférases

A.M.M : Autorisation de **M**ise sur le **M**arché

LMR : **L**imites **M**aximales de **R**ésidus

MS : **M**embre **S**upérieur

R : **R**ésiste

IS : **I**ntermédiaire **S**ensible

HS: **H**autement **S**ensible

IM : **I**ntra **M**usculaire

SC : **S**ous **C**utané

MRC : **M**aladie **R**espiratoire **C**hronique

Pdt : **P**endant

DHFR : Di**h**ydrofolate **R**eductase

PVD : **D**épôt **P**hysique en phase **V**apeur

DAP : **D**istributeur **A**utomatique de **P**roduits.

TMP : **T**hymidine **M**onophosphate

BHE : La **B**arrière **H**émato-encéphalique

PLP : **P**rotéines **L**iant les **P**énicillines :

BLSE : **B**étalactamases à **S**pectre **E**tendu

ORL : **O**to-**R**hino-laryngologie

MLS : **M**acrolides-**L**incosamides-**S**treptogramines

UI : **U**nité **I**nternational

CAT : **C**hloramphénicols **A**cétyl-**t**ransférases

EFSA : **E**uropean **F**ood **S**afety **A**uthority

NCIMB : **N**ational **C**ollections of **I**ndustrial, **M**arine and **F**ood **B**acteria

DSM : **D**iagnostic and **S**tatistical **M**anual of **M**ental **D**isorder (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)

CNCM : **C**ollection **N**ationale de **C**ultures de **M**icroorganisme

FOS : **F**ructo-**o**ligosaccharides

SOMMAIRE

Remerciement.....	
Dédicace	
Liste Des Tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	01

Etude Bibliographique

Les antibiotiques

➤ Définition.....	03
➤ Classification des antibiotiques	03
➤ L'usage des antibiotiques dans les élevages aviaires en Algérie.....	04

I. Les Aminosides

- Définition.....	06
- Propriétés physico-chimiques	06
- Mécanisme d'action.....	07
- Spectre d'activation	07
- Mécanisme de résistance	07
- Caractères pharmacocinétiques	08
- Les principales molécules d'antibiotiques utilisées.....	09

II. Les sulfamides

- Définition.....	13
- Propriétés physico-chimiques	14
- Mécanisme d'action.....	14
- Spectre d'activation	16
- Mécanisme de résistance	16
- Caractères pharmacocinétiques	17
- Les principales molécules d'antibiotiques utilisées.....	17

III. Les tétracyclines

- Définition.....	22
- Propriétés physico-chimiques	22
- Mécanisme d'action.....	23
- Spectre d'activation	23
- Mécanisme de résistance	24
- Caractères pharmacocinétiques	24
- Les principales molécules d'antibiotiques utilisées	24

IV. Les bêta-lactamines

- Définition	32
- Propriétés physico-chimiques.....	32
- Mécanisme d'action	34

-	Spectre d'activation	34
-	Mécanisme de résistance	34
-	Caractères pharmacocinétiques	34
-	Les principales molécules d'antibiotiques utilisées.....	35
V.	Les macrolides et apparentés comprenant	
-	Définition	40
-	Propriétés physico-chimiques	40
-	Mécanisme d'action	41
-	Spectre d'activation	41
-	Mécanisme de résistance	42
-	Caractères pharmacocinétiques	42
-	Les principales molécules d'antibiotiques utilisées.....	43
VI.	Les Quinolones	
-	Définition	51
-	Propriétés physico-chimiques	51
-	Mécanisme d'action	52
-	Spectre d'activation	52
-	Mécanisme de résistance	52
-	Caractères pharmacocinétiques	53
-	Les principales molécules d'antibiotiques utilisées.....	53
VII.	Les Polypeptides	
-	Définition	58
-	Propriétés physico-chimiques	58
-	Mécanisme d'action.....	58
-	Spectre d'activation	59
-	Mécanisme de résistance	59
-	Caractères pharmacocinétiques	59
-	Les principales molécules d'antibiotiques utilisées	60
VIII.	Les Phénicolé	
-	Définition	62
-	Propriétés physico-chimiques	63
-	Mécanisme d'action	64
-	Spectre d'activation	64
-	Mécanisme de résistance	64
-	Caractères pharmacocinétiques	64
IX.	Les Nitro-imidazoles	65
X.	Dérivés des Nitrofuranes	65
	Dérivés du noyau Benzyl-pyrimidine	65
❖	Les probiotiques	
-	Les micro-organismes probiotiques autorisés aujourd'hui en alimentation avicole	66
❖	Les prébiotiques	
-	Différentes classes des prébiotiques	69
<hr/>		
	Conclusion	71
	Référence bibliographiques	

Introduction

Introduction

L'homme a toujours eu le moyen d'influencer le cours d'une maladie infectieuse de diverses manières, avec, comme but ultime, l'obtention de la guérison. Avec le temps, l'efficacité des moyens **thérapeutiques** s'est considérablement accrue.

Cependant, jusqu'au milieu du **XXème** siècle, les moyens thérapeutiques ciblaient le malade et non le microbe.

Ce ne sera qu'avec les observations de Fleming, dans les années 1920 et 1930, et les travaux de ses successeurs, à partir des années 1940, que des substances naturelles à activité antibactérienne spécifiques administrables aux patients apparaîtront révolutionnant la conduite **thérapeutique** devant la maladie infectieuse.

Il s'agit, bien sûr, des **antibiotiques**. D'autres molécules à activité antibactérienne spécifique, les antiseptiques, sont d'origine synthétique. N'oublions jamais que l'**antibiotique** et l'antiseptique agissent sur le microbe et non sur le patient.

La combinaison du **traitement** antimicrobien avec un traitement médical (« traitement de soutien ») est quasi toujours indispensable afin de suppléer aux fonctions physiologiques déficientes suite à l'infection. Cependant, certains antibiotiques et antiseptiques à usage thérapeutique sont toxiques pour les cellules eucaryotes de l'hôte aussi.

En fonction de ce degré de toxicité directe, leur utilisation sera restreinte, voire impossible, dans certaines espèces animales ou dans certaines tranches d'âge.

Enfin, certains antibiotiques surtout après administration par voie orale, perturbent tellement la flore intestinale de l'hôte que celui-ci développe de la diarrhée et en meurt.

Cette forme de toxicité indirecte restreint bien entendu aussi leur utilisation chez certaines espèces animales.

Etude générale

Antibiotiques :

Toutes substance chimique, produite par un organisme vivant, qui, administrée à un organisme, peut bloquer la croissance d'autres microorganismes ou même les détruire sans intoxiquer l'hôte en solution diluée, les antibiotiques sont actuellement également obtenus en laboratoire soit par synthèse à partir de dérivés artificiels ou des substances primitivement extraites de micro-organismes soit semi-synthèse par modification des substances produites par micro-organismes (MCO).

Classification des antibiotiques :

Cette classification repose sur des propriétés physico-chimiques communes à chacune de ces molécules.

A l'intérieur de chaque famille, les propriétés pharmacologiques et antibiotiques peuvent varier d'un dérivé à l'autre.

▪ Les Aminosides :

Comportant des substances à usage local exclusif et des antibiotiques à usage local et parentéral.

- Les sulfamides
- Les tétracyclines
- Les béta-lactamines :
 - Les pénicillines du groupe G
 - Les pénicillines semi synthétiques du groupe A (Ampicillines et dérivés)
 - Les pénicillines du groupe M
 - Les céphalosporines
- Les macrolides et apparentés comprenant :
 - Les Macrolides
 - Les Mynergistines
 - La Lincomycine et la clindamycine
- Les Quinolones
- Les Polypeptides : comprenant des antibiotiques à usage local et parentéral.
- Les Phénicolés
- Les Nitro-imidazoles.
- Dérivés des Nitrofuranes
- Dérivés du noyau Benzyl-pyrimidine

L'usage des antibiotiques dans les élevages aviaires en Algérie

Les chiffres dans certaines études avancent qu'aux Etats-Unis 70% de la consommation des antibiotiques est le fait des animaux dans les élevages et 50% en France.

Avons-nous des statistiques dans ce domaine pour l'Algérie ?

Il n'y a pas d'études sérieuses pour avancer un pourcentage d'utilisation des antibiotiques pour les animaux relativement aux humains. En revanche, le pourcentage aviaire d'utilisation des antibiotiques dans notre pays est à peine de 40% pour la volaille.

Y a-t-il des mécanismes de contrôle de la prescription de ces antibiotiques ?

L'antibiogramme au niveau du laboratoire pour déterminer la résistance à un antibiotique. Ensuite, il faudra suivre par un vétérinaire le délai d'attente avant de délivrer un certificat pour l'abattoir à des fins d'abattage, c'est la procédure qui devrait être suivie. Mais malheureusement, actuellement il est très difficile de donner le moindre indice sur le contrôle, du moment que l'antibiotique est disponible partout et est utilisé par les éleveurs à tout-va, sans contrôle vétérinaire. Il suffit d'aller chez le fabricant d'aliments de bétail pour s'en approvisionner.

Pensez-vous que leur utilisation en tant qu'additifs alimentaires est très répandue ? Peut-on prévenir ou remédier à la situation ?

Les antibiotiques en tant qu'additifs ne sont pas très répandus chez nous par rapport à d'autres pays, par voie orale. Mais beaucoup de choses peuvent se passer dans l'informel. Si on veut remédier à cela, on doit d'abord contrôler tous les élevages et sensibiliser les éleveurs au danger que représentent les antibiotiques. Ensuite retirer la vente de ces médicaments à tous les non-professionnels tels que les fabricants d'aliments. Il faut aussi traquer les revendeurs illégaux et les poursuivre en justice. La deuxième mesure est le retrait des médicaments aviaires de tous les cabinets et créer des officines sous contrôles réguliers d'un inspecteur vétérinaire. Le vétérinaire doit être prescripteur en mentionnant l'âge de l'animal pour éviter toute consommation abusive d'antibiotiques. Cette sur utilisation peut contribuer à l'émergence de résistances bactériennes. Ces résistances sont potentiellement transmissibles à l'homme via l'alimentation. Un bon usage des antibiotiques est indispensable afin de limiter les différentes résistances bactériennes, de préserver l'efficacité du médicament et enfin de limiter la présence de résidus médicamenteux dans les viandes.

Les antibiotiques

I. Les aminosides :

Définition :

Les aminosides sont des molécules polaires et poly-cationiques .leur structure de base commune comporte un aminocyclitol, auquel se lient par des ponts glycosidiques, 2(ou exceptionnellement 3) oses .ces peuvent porter des substituant sont les plus importants sont les groupes hydroxyles et les groupes basique.

Les aminoglycosides sont des antibiotiques qui inhibent la synthèse, suit a leur fixation sur la sous unité 30S du ribosome bactérien.

Les aminosides peuvent être distingués en deux groupes:

- **1ere groupe :** aminosides peu toxique administrable par voie générale : streptomycine, dihydrostreptomycine (D.H.S)
- **2eme groupe :** aminosides relativement toxiques, utilisés pour les traitements locaux et digestifs : néomycine, framycétine, novobiocine (fontaine et cadoré, 1995).ⁱ

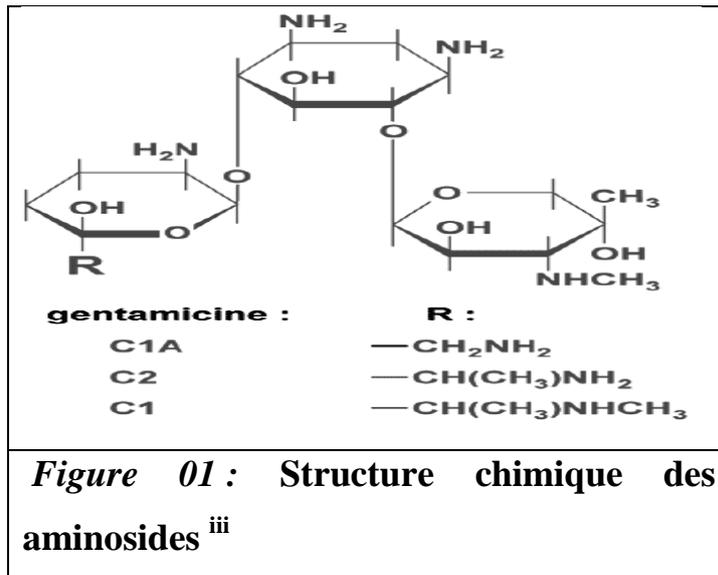
Propriétés physico-chimiques :

Les aminosides sont des **bases** : activité optimale en pH alcalin.

Leur PM moyen (entre 500 et 800) les rend aisément dialysables.

Ils sont **thermostables** :

- conservation à température ambiante durant des mois.
- incorporation dans des préparations comme les ciments chirurgicaux.ⁱⁱ



Mécanisme d'action :

Les aminosides ce sont des antibiotiques agissant sur de nombreux métabolisme cellulaires, dont la synthèse des protéines dans le cytoplasme par un mécanisme actif nécessitant de l'énergie (système de transporteurs d'électrons et ATP) ; cette entrée par processus actif n'existerait pas chez les anaérobies qui sont résistants naturellement. Les aminosides sont des inhibiteurs de la traduction : ils provoquent des erreurs de lecture du message porté par l'ARN messager. Ceci est dû à une fixation irréversible sur le ribosome 30S (sur la protéine S12 pour la streptomycine). Des effets dus à l'accumulation de protéines non exportées au travers de la membrane cytoplasmique expliquent l'effet **bactéricide** : altération fonctionnelle de la membrane cytoplasmique, blocage des systèmes de sécrétion, effet sur la respiration etc. **les aminosides sont bactéricides.**^{iv}

Spectre d'activation :

Les aminosides étendent leur spectre vers les cocci Gram (+), StaphyloMétis, Streptocoque. A noter des indications spécifiques de la streptomycine dans la tuberculose, de la spectinomycine dans les gonococcies et l'usage exclusivement local de la néomycine en raison de sa toxicité.^v

Mécanisme de résistance :

- Altération de la cible ribosomale
- Défaut de perméabilité cellulaire
- Inactivation enzymatique

1/ Altération de la cible ribosomale :

- Substitution, d'origine chromosomique, d'un acide aminé dans une protéine ribosomale : baisse de l'affinité du ribosome pour l'aminoside.
- Résistance d'emblée de haut niveau, mais n'est pas croisée, (multiplicité des sites de fixation)
- Phénomène rare : incidence clinique restreinte.

2/ Défaut de perméabilité cellulaire :

- Mutation, d'origine chromosomique : affecte le transport actif de l'antibiotique à travers la paroi bactérienne
- Surtout rencontré chez les staphylocoques et les Pseudomonas
- Résistance croisée à tous les aminosides, et parfois à d'autres familles d'antibiotiques.

3/ Inactivation enzymatique :

- Mécanisme le plus fréquent.
- Enzymes inactivatrices : gènes situés sur des plasmides autotransférables ou sur des transposons, sources d'épidémies hospitalières.
- Les enzymes inactivatrices des aminoglycosides : trois classes selon la réaction qu'elles catalysent
 - APH: aminoside-O-phosphotransférases
 - ANT: aminoside-O-nucléotidyltransférases
 - AAC: aminoside-N-acétyltransférases
- Une même enzyme peut inactiver plusieurs aminosides présentant dans leur formule des sites d'action identiques.
- Inversement, une même molécule peut être dégradée, en un ou plusieurs sites différents, par plusieurs enzymes.^{vi}

Caractères pharmacocinétiques :

Produits très polaires, non résorbés, non métabolisés, ils sont éliminés par filtration glomérulaire. Leur demi-vie est courte (2h) mais très dépendante de la fonction rénale. En cas d'insuffisance rénale, une adaptation de posologie sera donc nécessaire en fonction de la clairance de la créatinine. Leur diffusion est extracellulaire. Les concentrations tissulaires

Activité antibactérienne :

- Action bactéricide
- Résistances bactérienne plasmidiques nombreuses et rapidement acquises
- Effet additif ou synergie habituelle avec les β -lactamines, en particulier avec la pénicilline G
- Effet additif avec les antibiotiques bactériostatiques (tétracyclines, macrolides)

Gram positif		Gram négatif			Bactéries sans paroi	Indications particulières
Staphylococcus	Anaerobies	E.coli	Pasteurella	Salmonella	Mycolasma	
MS	R	IS	MS	IS	R	

Protocole thérapeutiques :

Poules pondeuses, volailles de chair

- Voie orale : 50-100mg/kg/jour pendant 3 à 5 jours
- Voie IM, SC : 50mg/kg/jour, en 2 injections quotidiennes pendant 3 à 5 jours

Avantage :

- Solubilité dans l'eau : excellente
- Stabilité : excellente en milieu aqueux et au traitement thermique
- Tolérance digestive : excellente (voie orale)

Inconvénients-précautions d'emploi :

- **Incompatibilités physico-chimiques** : possibles en solution aqueuse avec les pénicillines (ampicilline surtout), certains macrolides et les polymixines
- **Interaction médicamenteuses** : absence d'information
- **Tolérance générale** : convenable par voie générale lors de traitement de courtes durées, effet curarisants mortels (paralysies) chez les pigeons et les palmipèdes lors de surdosage par injection
- **Antibiorésistances** : nombreuses et d'apparition rapide, d'où usage limité en élevage industriel.

2- Néomycine

Pharmacologie :

- Antibactérien du groupe des aminosides (aminocyclitols), hydrosolubles, basique
- Formes chimiques hydrosolubles : base, sulfate
- 1mg néomycine-base = 1,5 mg néomycine-sulfate

Pharmacocinétique et résidu :

Résorption digestive	Distribution	Elimination
<ul style="list-style-type: none"> • Pratiquement nulle (<1-2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tractus digestif (voie orale) • Fixation rénale 	<ul style="list-style-type: none"> • Digestive (fécale) (voie orale) • T 1/2β poulet ≈ 2.2h

A.M.M : volaille, voie orale

LMR en cours d'évaluation

T.A : viandes et abats ≈→ 14j (voie orale)

Œufs : nul (voie orale)

Activité antibactérienne :

- Action bactéricide
- Résistances bactériennes plasmidiques nombreuses et rapidement acquises
- Effet additif ou synergique avec les β-lactamines
- Effet additif avec les antibiotiques bactériostatique (tétracyclines, macrolides)

Gram positif		Gram négatif			Bactéries sans paroi	Indications particulières
Staphylococcus	Anaerobies	E.coli	Pasteurella	Salmonella	Mycolasma	Infections digestives
HS	R	HS	HS	HS	R	

Protocole thérapeutique :

Poules pondeuses, volailles de chair

- Voie orale : 20-50mg/kg/jour pdt 3-5 jours

Avantage :

- **Solubilité dans l'eau** : excellente
- **Stabilité** : excellente en milieu aqueux et au traitement thermique
- **Tolérance générale et locale** : excellente (voie orale)

Inconvénients-précautions d'emploi :

- **Incompatibilités physico-chimique** : possible en solution aqueuse avec les substances anioniques (précipitation), les pénicillines (amicilline), les macrolides et polymyxines
- **Interaction médicamenteuse** : absence d'information
- **Tolérance générale** : médiocre (voie orale), ce qui interdit son emploi en injection

Tableau 01 : Propriétés antibiotiques : Néomycine, Gentamycine, Spectinomycine
(Courvalin et Philippon, 1989 ; Duval, 1989a ; Anonyme 4, 2003).^{ix}

Propriétés	Néomycine	Gentamycine	Spectinomycine
Physico-chimie	Hydrosoluble, Basique	Hydrosoluble, Basique (pka=8,2)	Hydrosoluble, Basique (pka=8,7)
Spectre d'activité	Gram (-)	Gram (-) Staphylocoque, Pseudomonas	Gram(-), Mycoplasmes
Mode d'action	Bactéricide		Bactériostatique Bactéricide sur les pasteurellas
Associations possible	β-lactamines, Macrolides, Colistine, Fluoroquinolones		
Antagonisme	Tétracyclines		
Absorption (per os)	Peu ou pas absorbé par voie orale, ils ne seront envisagés que par voie parentérale ou par voie orale dans le traitement des affections digestives dues aux germes sensibles		
Distribution	Par voie orale : tractus digestif. Distribution préférentiellement rénale		

Les antibiotiques

LMR	Non annexe	Non annexe	Tablit
Délais d'attente	Viande et abats : jusqu'à 14 jours (voie orale) Œufs : nul	A aucune préparation pour volaille on a fixé de LMR	Viande et abats : 5-7 jours (per os). Jusqu'à 30 jours (injection) ; interdit chez les pondeuses
Indications	Salmonellose, diarrhées non spécifiques	Septicémie	MRC, Salmonellose Colibacillose
Posologies	Per os : poulet, pondeuse : 20-50mg/kg/j pdt 3-5 jours		IM,SC :10mg/kg/jour En 02 injections/jour, pdt 3-5 jours
Précautions	Risque de néphrotoxicité lors de l'administration par voie injectable		

II-Les sulfamides :

Définition :

Les sulfamides sont des composés organiques de synthèse caractérisés par la fonction sulfamide-SO₂NH₂ doués de propriétés bactériostatiques à spectre relativement large. La mise au point, en 1935, des sulfamides a marqué une date très importante pour la thérapeutique anti-infectieuse.

Aujourd'hui, les sulfamides sont souvent combinés aux 2,4-diaminopyridines, autre molécules bactériostatiques, afin d'augmenter leur activité et réduire le risque d'émergence de souches résistantes. Il est à noter que l'association sulfamide-diaminopyridine est bactéricide.

Les sulfamides sont des dérivés de l'acide para-aminobenzène sulfonique (ou acide para-amino-benzoïque, (PABA)).

Les sulfamides peuvent être classifiés de leur demi-vie plasmatique

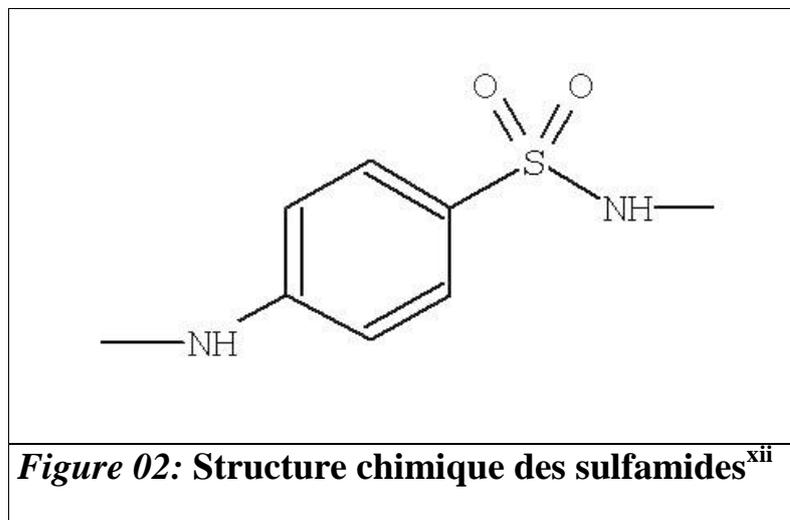
- Demi-vie courte (<10 heures) : Sulfisomide, Sulfafirazol, Sulfadimidine, Sulfacarbamide

- Demi-vie moyenne (10-20 heures) : Sulfaméthoxale, Sulaphénazol, Sulfadiazone
- Demi-vie longue (>20heurs) : Sulfadiméthoxine, Sulfapérazine, Sulfamérazine
- Demi-vie ultralogue (>100 heures) : Sulfadoxine.^x

Propriétés physicochimique

Ce sont des composés amphotères : l'amine aromatique est faiblement basique et l'amide sulfonée est (à la différence des amides non-substituées, qui sont neutres) faiblement acide.

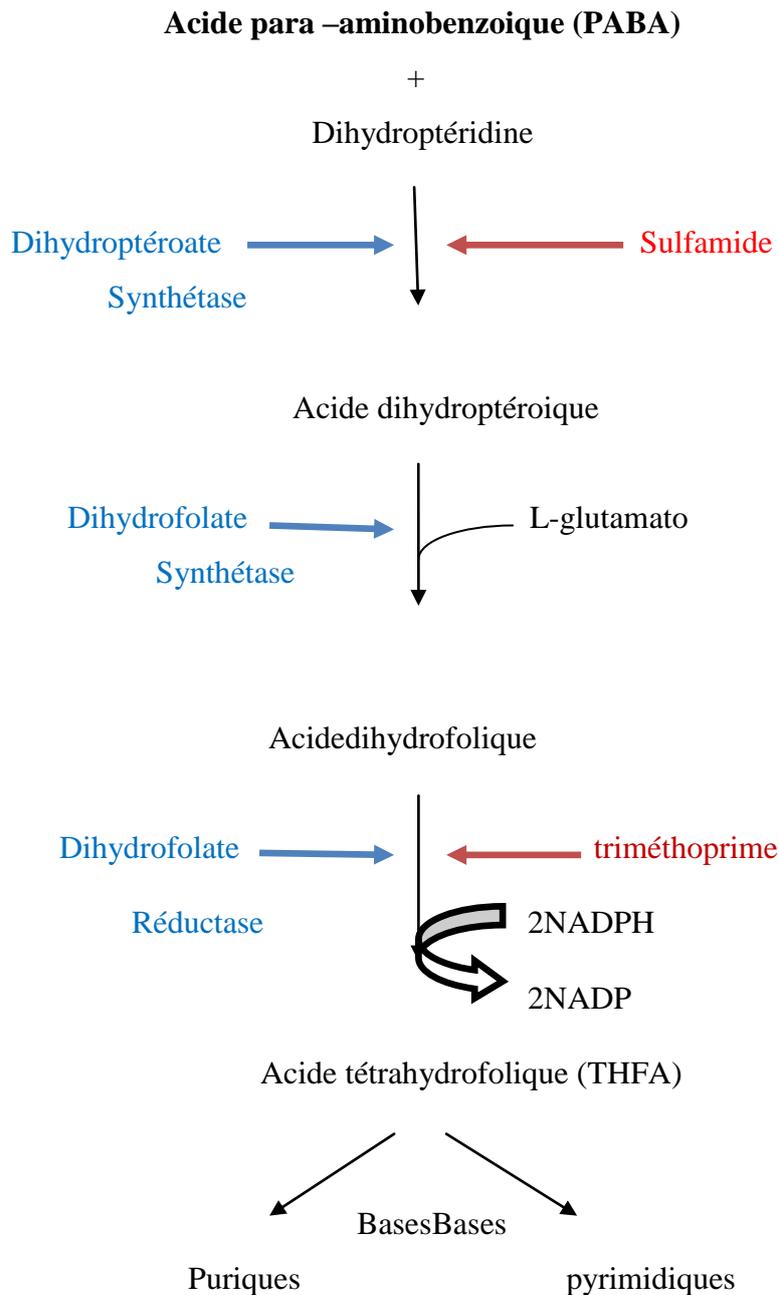
Cependant le caractère basique ne s'exprime pas car il est étouffé par le caractère d'acide faible de l'amide sulfonée, donc le comportement général est celui d'un acide faible.^{xi}



Mécanismes d'action :

Ces antibiotiques sont bactériostatiques : ils agissent par inhibition compétitive de la DHPS (dihydroptéroase synthétase ou dihydrofolate synthase), enzyme de la voie métabolique de l'acide folique, en se substituant au PABA (par analogie structurale).

Les antibiotiques



Ils inhibent la dihydroptéroate synthétase, enzyme microbienne responsable de l'incorporation de l'acide para-aminobenzoïque dans l'acide dihydroptéroïque, précurseur de l'acide folique. L'acide folique est un cofacteur de la synthèse ultérieure des bases puriques et pyrimidiques. La sélectivité d'action des sulfamides provient du fait que les bactéries doivent synthétiser leur acide folique par cette voie métabolique, alors que les eucaryotes assimilent directement l'acide folique apporté par l'alimentation. Les sulfamides sont bactériostatiques mais peuvent devenir bactéricides à fortes concentrations. Du fait des nombreuses résistances apparues ils sont souvent utilisés en association synergique avec des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase DHFR (triméthoprim, pyriméthamine).^{xiii}

Spectre d'activation : ^{xiv}

Le spectre naturel est très large : les sulfamides couvrent :

- Les cocci à GRAM (+) : Staphylocoques, Streptococcus Pneumonies
- les cocci à GRAM (-) : Branhamella, méningocoque..
- Certains bacilles à GRAM (-) : entérobactéries, Haemophilus sp.
- Les bactéries aérobies
- Les bactéries anaérobies
- Les chlamydias
- Les toxoplasmes
- Les coccidies

Mécanismes de résistance :

Les résistances **acquises sont assez fréquentes** et limitent l'usage de ces antibiotiques.

Les mécanismes sont divers :

- Résistance naturelle : cf plus haut
- Résistance acquise : par mutation chromosomique ou par acquisition de plasmide
 - R aux sulfamides :
 - surproduction de PABA
 - changement de conformation de la DHPS, laquelle présente alors une affinité réduite pour les sulfamides
 - R aux diaminopyrimidines :
 - Diminution des besoins en thymidine
 - Modification qualitative ou quantitative de la DHFR (résistance plasmidique : codage pour une DHFR supplémentaire) Ces mécanismes sont croisés à tous les sulfamides. La résistance plasmidique est toujours de haut niveau. ^{xv}

Caractères Pharmacocinétique :

Absorption :

- très bonne résorption digestive par voie orale
- 60-90% de la dose est absorbée au niveau du grêle
- biodispo de 70-80 %

Distribution :

- Liaison aux protéines imp : 50-70 %
- Diffusion tissulaire importante, dans la plupart des tissus et liquides biologiques
- Passent la barrière méningo-encéphalique : utilisés dans le ttt des méningites à entérobactéries et *Listéria* dans les PVD surtout

Métabolisation :

- Principalement par acétylation hépatique pour donner des métabolites inactifs (dérivés acétylés), moins solubles dans les urines

Élimination :

- T_{1/2} variable : de 3h (sulfaméthizol) à 10h pour le BACTRIM (triméthoprim + sulfaméthoxazole) et jusqu'à > 150h pour la sulfadoxine et la pyriméthamine
- Élimination rénale : 40-70% de formes libres dans les urines
- Les dérivés acétylés sont encore moins solubles et peuvent cristalliser au niveau rénal dans les urines acides calculs DONC nécessité d'une diurèse abondante et une alcalinisation des urines par une boisson gazeuse alcaline
- Attention : les DAP présentent un risque de cristallisation en milieu alcalin ^{xvi}

Les principales molécules d'antibiotiques utilisées :^{xvii}

1- Sulfamide (Sulfamidine = Sulfamethazine)

Pharmacologie :

- Antibactérien de synthèse du groupe des sulfamides, liposoluble, acide (p_{ka} = 7,4).
- Formes chimique hydrosolubles : sel sodique, éthanesulfonate sodique, biséthanesulfonate sodique.

1 mg Sulfamidine-base = 1,08 Sulfamidine sodique = 1,76Sulfamidineéthanesulfonate sodique

Pharmacocinétique et résidus :

Résorption digestive	Distribution	Elimination
<ul style="list-style-type: none"> • Assez rapide • Relativement complète (pas influence par l'alimentation) Biodisponibilité orale : absence de données (volaille)	<ul style="list-style-type: none"> • Extracellulaire • Bonne diffusion dans la plupart des tissus 	<ul style="list-style-type: none"> • Urinaire (surtout)

A.M.M : volaille, voie orale seulement

LMR définitive toutes espèces (muscle, foie, rein, graisses)

T.A. viande et abats ≈ 12 jours (voie orale)

≈ 12 jours (voie orale, injection)

Œufs ≈ 12 jours (voie orale, injection)

Activité antibactérienne :

- Action bactériostatique (blocage de la biosynthèse des acides foliques par analogie structurale avec la PAB)
- Nombreux plasmides de résistance chez coques à Gram + et certaines Entérobactéries (Salmonella, E.coli)
- Effet additif avec la plupart des antibiotiques (polymyxines) et les antibactériens artificiels.
- Synergie d'activité avec les diaminopyrimidines (triméthoprime)

Gram positif		Gram négatif			Bactéries sans paroi	Indications particulières
Staphylococcus	Anaerobies	E.coli	Pasteurella	Salmonella	Mycolasma	Coccidies
HS	IS	R	IS (80%)	IS	R	HS

- Pasteurella haemolytica(30% de souches sensibles)

Protocole thérapeutique :

Poules pondeuse, volailles de chair

Voie orale : 30-100mg/kg/jour pdt 3 à 5 jours (eau), 5 à 7 jours (aliment)

Avantage :

- **Stabilité** : bonne en milieu aqueux

Inconvénient-Précautions d'emploi :

- **Palatabilité** : amertume, risque de refus alimentaire, surveiller la consommation d'eau
- **Solubilité dans l'eau** : étroitement dépendante la dureté de l'eau et la température, surveiller la formation de précipité lors de distribution dans l'eau de boisson
- **Incompatibilités physico-chimiques** : avec les substances et solutions acides (précipitation), (sels de tétracyclines) ou (de Dihydrostreptomycine)
- **Interactions médicamenteuses** : avec les anticoccidiens ionophores, baisse possible de consommation alimentaire et d'eau, baisse significative de gain de poids sans diminution de l'indice de consommation, ni mortalité chez le poulet, vérifier leur absence dans l'aliment
- **Intolérances générales** : risques de néphrotoxicité si défaut d'abreuvement (en été en particulier) : abreuver les animaux à volonté

Chute de ponte, baisse d'éclosabilité et fragilité des coquilles possible aux posologies élevées.

Tableau 02 : Propriétés antibiotiques : Sulfadiazine, Sulfadimidine,

Sulfadiméthoxine, Sulfaméthoxy-pyridazine, Sulfaquinoxaline, Triméthoprime-sulfamide (Courvalinet-Philippon, 1989 ; Duval, 1989a ; Anonyme 3, 1994 ; Anonyme 4, 2003).^{xviii}

Les antibiotiques

Propriétés	Sulfadiazine	Sulfadimidinesulphadimérazine sulphaméthazine	Sulfadiméthoxine
<i>Physico-chimie</i>	Liposoluble, acide (pka= 6,4)	Liposoluble, acide	Liposoluble, acide (pka=6,1)
<i>Spectre d activité</i>	Gram (+), (anaérobies), (Pasteurelles), (Salmonelles)		Gram (+), (anaérobies), (Pasteurelles), (<i>E. coli</i>), (Salmonelles)
<i>Mode d action</i>	Bactériostatique		Association bactéricide
<i>Associations possibles</i>	Colistine,		
<i>Antagonisme</i>	Pénicillines,		
<i>Absorption (per os)</i>	Assez rapide, relativement complète, non affecté par l'ingestion d aliment		
<i>Distribution</i>	Bonne diffusion tissulaire Diffusion extracellulaire		
<i>LMR</i>			
<i>Délais d attente</i>	- Viande et abats : +-12 jours (<i>per os</i>) - Interdit chez les Pondeuses	- Viande et abats : +- 12 jours (<i>per os</i> et injections) - Œufs : +- 12 jours (<i>per os</i> et injections)	- Viande et abats : +-12 jours (<i>per os</i> et injections) Œufs : +- 12 jours (<i>per os</i> et injections)
<i>Indications</i>	Salmonellose, Pasteurellose, Coryza infectieux		
<i>Posologies</i>	- <i>Peo os</i> : 30-50 mg/Kg/j, pendant 3-5 jours	<i>Peoos</i> : 30- 100mg/Kg/j, pendant 3- 5 jours	- <i>Peoos</i> : 5mg/Kg/j de TMP + 25mg/Kg/j de sulfadiméthoxine.
<i>Précautions</i>	Surveillez le comportement lors de l abreuvement, et ne pas dépasser 7 jours de traitement (risque d'urolithiase et chute de ponte) particulièrement par le temps chaud Surveillez la solubilité dans l'eau des régions à sol calcaire.		

Les antibiotiques

Suite

Propriétés	Sulfaméthoxy-pyridazin- E	Sulfaquinoxaline	Triméthoprimésulfamide
<i>Physico-chimie</i>	Liposoluble, acide	Liposoluble, acide	TMP : liposoluble, basique
<i>Spectre d'activité</i>	Gram(+), (anaérobies), (Pasteurelles), (Salmonelles)		Idem, (+ Colibacilles)
<i>Mode d'action</i>	Bactériostatique		Association bactéricide
<i>Associations possibles</i>	Colistine, Triméthoprimé		Colistine
<i>Antagonisme</i>	Pénicillines, Aminosides, Tétracyclines		
<i>Absorption (per os)</i>	Assez rapide, relativement complète		
<i>Distribution</i>	Extracellulaire, bonne diffusion tissulaire		Intracellulaire, bonne diffusion tissulaire
<i>LMR</i>	Tablit		Tablit (TMP)
<i>Délais d'attente</i>	- Viande et abats : +-12 jours (<i>per os</i>)	- Viande et abats : +- 21 jours (<i>per os</i>)	- Viande et abats : +-12 jours (<i>per os</i>)
<i>Indications</i>	Coccidioses		
<i>Posologies</i>	Poulet de chair : <i>Per os</i> : 30-50 mg/Kg/j, pendant 3-5 Jours	Poulet de chair : <i>Per os</i> : 75 mg/Kg/j, en deux prises de 3 jours séparées de 2-3 jours	Poulet de chair : <i>Per os</i> : 7.5mg de TMP + 37.5 mg de sulfamide/Kg/jour
<i>Précautions</i>	Surveillez le comportement lors de l'abreuvement, et ne pas dépasser 7 jours de traitement (risque d'urolithiase et chute de ponte) particulièrement par le temps chaud. Surveillez la solubilité dans l'eau des régions à sol calcaire.		

III. Tétracyclines

Définition :

Les tétracyclines sont des antibiotiques isolés de souche de streptomycines, aujourd'hui obtenus par hémisynthèse.

Les tétracyclines constituent une famille d'antibiotique très homogène, caractérisée par une activité bactériostatique à spectre très large et par une excellente fixation tissulaire, largement utilisée en médecine vétérinaire.

Les tétracyclines inhibent la synthèse protéique en empêchant la liaison de l'aminoacyl-ARNt à la sous unité 30S du ribosome bactérien.

Les tétracyclines doivent leur nom à leur structure tétracycline commune (noyau naphtacéne-carboxamide), sur laquelle viennent se greffer des substituant au niveau des positions indiquées par astérisque dans la figure.

Les tétracyclines présentent un caractère amphipatique :

- Le tétracycle est hydrophobe
- Certaines substituant sont hydrophiles

L'hydrophobicité résultante, propre à chaque molécule, va régir la pharmacocinétique du composé et surtout sa distribution tissulaire.

En fonction de leur temps de demi-vie, on peut distinguer les tétracyclines :

- De première génération : Chlortétracycline, oxytétracycline, tétracycline, déméclocycline.
- De deuxième génération : doxycycline, minocycline.

Les tétracyclines se présentent sous la forme de poudres inodores, de couleur jaune (oxytétracycline, jaune claire, chlortétracycline : jaune d'or, d'où le nom d'auréomycine).^{xix}

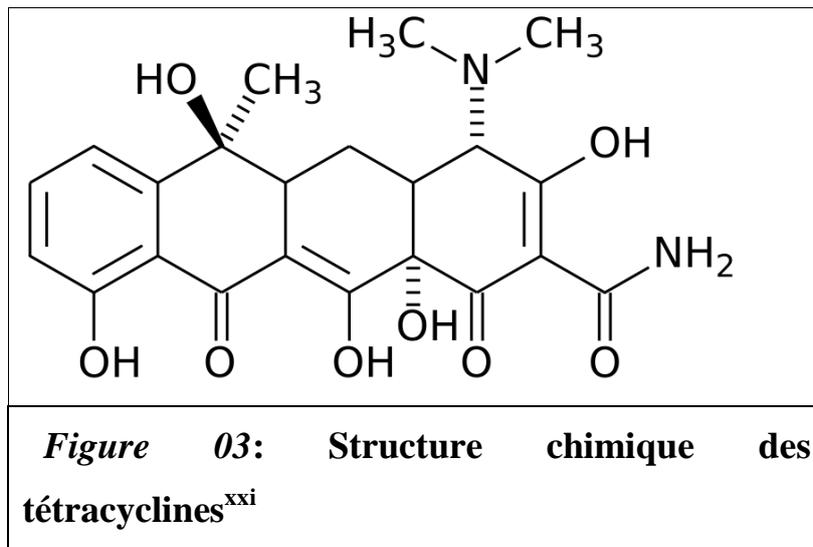
Propriétés physico-chimique :

- Toutes colorées en jaunes
- Fluorescentes dans l'UV proche
- Amertume
- Diméthylamino en position 4 : basicité avec sels
- Phénols et énols : faible acidité

D'où

3 pKa : 3,3 - 7,5 - 9,5 o Caractère amphotère en milieu aqueux (pHi = 5)

- Solutions acides hydrolysables
- Instabilité en solution et à la lumière
- A conserver à l'abri de la lumière ; Si changement de couleur, éliminer l'échantillon^{xx}



Mécanisme d'action :

Ces produit se fixent sur le ribosome au niveau du site aminoacyl mais serait aussi présente au niveau du site peptidyl quand le nombre de molécules d'acyl-ARNt fixé antérieurement est important. La conséquence est l'arrêt de la fixation de nouveaux aminoacyl-ARNt sur le ribosome et un arrêt de l'élongation des chaines peptidiques. Les tétracyclines sont bactériostatiques.^{xxii}

Spectre d'activation : Large

- Bactéries Gram (+) et Gram (-)
- Bactéries anaérobies
- Mycoplasmes
- Rickettsies
- Chlamydiés
- Histomonas

Association d'antibiotique :

- Tétracyclines = antibiotiques bactériostatiques
- Association avec antibiotique bactériostatiques
 - ➡ Florfénicol, macrolides, sulfamides
- Pas association avec bactéricides sur germes en croissance
 - ➡ Pénicillines, céphalosporines ^{xxiii}

Mécanisme de résistance :

il existe de multiples mécanismes de résistance qui sont associés et qui créent des résistances à plusieurs niveaux (sauf pour la Tigécycline)

Efflux = l'antibiotique est << pompé >> hors de la bactérie dès qu'il y est

- Mutation au niveau du ribosome bactérien
- Production d'enzymes qui détruisent l'antibiotique ^{xxiv}

Caractères Pharmacocinétique :

- Absorption intestinale fonction de la lipophilie (doxycycline, minocycline : Biodispo 90- 100%)
- IM : gels d'alumine, pansements gastriques, sels divalents (↓biodispo)
- Excellente diffusion, supérieure pour les liposol, rapide intracellulaire et extracellulaire, appareil respiratoire, génito-urinaire, peau etc...
- Traversent la BHE
- Affinité pour les os ^{xxv}

Les principales molécules d'antibiotiques utilisées : ^{xxvi}

1- Chlorotétracycline

Pharmacologie :

- Antibiotique de groupe de la tétracycline, liposoluble, amphotère à prédominance basique (pka=9,3)
- Formes chimique hydrosolubles, chlorhydrate (9-13 g/l)

1mg chlorotétracycline-base= 1,08mg chlorotétracycline-chlorhydrate

Les antibiotiques

Pharmacocinétique et résidus :

Résorption digestive	Distribution	Élimination
<ul style="list-style-type: none"> - Rapide - Biodisponibilité orale très médiocre - Poulet : 1-3% - Dinde : 6% - Pigeon : 14-18% 	<ul style="list-style-type: none"> - Extracellulaire et intracellulaire - Affinité pour les tissus riches en calcium (os) 	<ul style="list-style-type: none"> - Biliaire : principale - Urinaire : secondaire - $T^{1/2} \beta$ dinde ≈ 1 heure

A.M.M : volaille, voie orale seulement

LMR définitives toutes espèces (muscle, foie, reins, œufs)

T.A. viande et abats $\approx 7 \rightarrow 14$ jours (voie orale)

(Œufs : nul (voie orale))

Activité antibactérienne :

- Action bactériostatique (blocage de la biosynthèse des protéines au niveau ribosomal)
- Résistance bactérienne fréquente (conséquence d'une très large utilisation en élevage de volaille)
- Concentration critiques inférieures et supérieures : 4 et 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$
- Association avec la plupart des antibiotiques et les antibactériens artificiels
- Antagonisme in vitro fréquent avec les β -lactamines

Gram positif		Gram négatif			Bactéries sans paroi	Indications particulières
Staphylococcus	Anaerobies	E.coli	Pasteurella	Salmonella	Mycolasma	Infections respiratoire
MS	IS	R20-30%	R-IS	R-IS	MS	

- Pasteurella haemolytica(moins de 10% de souches sensible), pasteurella multocida($\approx 70\%$).

- Sensibilité de *S. enteritidis* (IS) > *S. typhimurium* (R) > *S. Stpaul* (R)

Protocole thérapeutique :

Poules pondeuses, volailles de chair

Voie orale : 20-50mg/kg/jour pendant 3 à 5 jours (eau), 5 à 8 jours (aliment)

Avantage :

- Palatabilité : bonne
- Stabilité dans l'eau : bonne
- Stabilité à la chaleur : bonne (résiste au traitement thermique)

Inconvénient-précautions d'emploi :

- **Solubilité dans l'eau** : assez limité
- **Incompatibilité physico-chimique** : précipitation en présence de cations divalents

Surveiller particulièrement la dureté de l'eau en cas d'administration dans l'eau de boisson évité l'emploi sur support de carbonate de calcium

Évité autant que possible l'administration simultanée de calcium ou de fer (attention aux seaux ou abreuvoirs rouillés-préférer les récipients en plastique)

Renouveler les solutions toutes les 12 heures si canalisations en fer galvanisé (inactivation)

- ❖ **Tolérance générale** : non employé en injection (intolérances fréquentes aux points d'injection), risque de candidose digestive chez l'oiseau ou le canard en élevage.

2- Doxycycline

Pharmacologie :

- Antibiotique du groupe des tétracyclines, liposoluble, amphotère à prédominance basique ($pK_a=9,5$)
- Formes chimiques hydrosolubles : hyclate (chlorhydrate hémihydrate) ($\approx 300g/l$)

1mg doxycycline-base (monohydrate) = 1,11mg doxycyclines-hydrate

Les antibiotiques

Pharmacocinétique et résidus :

Résorption digestive	Distribution	Elimination
<ul style="list-style-type: none"> - Rapide T_{max} (poulet)=0,35h - Biodisponibilité - Moyenne \approx 41%(poulet) - Peu diminuée par la présence de calcium 	<ul style="list-style-type: none"> - Bonne diffusion tissulaire - Affinité moindre pour le calcium (os) - Volume distribution (V dss) 0,3 l/kg (poulet); 2,5 l/kg (dindon) 	<ul style="list-style-type: none"> - Biliaire : 50% - Urinaire : 50% - $T^{1/2}$ βpoulet \approx 4,75h , dindon \approx 7,6h
<p>A.M.M : volaille, (sauf poules pondeuses), voie orale LMR en cours d'évaluation T.A. viande et abats</p> <p style="text-align: center;">Poulet, poule \approx 4jours (voie orale) Dinde, palminédes=6jours (voie orale)</p>		

Activité antibactérienne :

- Action bactériostatique (blocage de la biosynthèse des protéines au niveau ribosomal)
- Résistance bactérienne fréquentes car croisées (conséquence de large utilisation des tétracyclines en volaille)
- Concentrations critiques inférieures et supérieures : 4et 8 μ g/ml
- Association avec la plupart des antibiotiques et antibactériens artificiels
- Antagonisme in vitro fréquent avec les β -lactamines

Gram positif		Gram négatif			Bactéries sans paroi	Indications particulières
Staphylococcus	Anaerobies	E.coli	Pasteurella	Salmonella	Mycolasma	Infections
MS	IS	R20-30%	IS	R-IS	MS	respiratoire

- Sensibilité de S.enteritidis (IS) >S.typhimurium (R)>S.Stpaul (R)

Protocole thérapeutique :

Poules pondeuses, volailles de chair

Voie orale : 10 mg/kg/jour pendant 3 à 5 jours (eau), 5 à 8 jours (aliment)

Avantage :

- **Palatabilité** : bonne
- **Stabilité dans l'eau** : bonne
- **Stabilité à la chaleur** : bonne (résiste au traitement thermique)

Inconvénient-précautions d'emploi :

- Ne pas administrer aux poules pondeuses dont les œufs sont destinés à la consommation humaine, à la différence de la chlorotétracycline et de l'oxytétracycline (en application des dispositions administratives françaises)
- ❖ **Incompatibilités physico-chimiques** : précipitation en présence de cations divalents (Zn, Fe), interférence très modérée avec le calcium à la différence des autres tétracyclines
Renouveler les solutions toutes les 12 heures si canalisation en fer galvanisé (inactivation)
éviter autant que possible l'administration simultanée de calcium ou de fer (attention seaux ou abreuvoirs roillés – préférer les réceptions en plastique)
- ❖ **Tolérance générale** : risque candidose digestive chez l'oie ou le canard en gavage.

3- Oxytétracycline

Pharmacologie :

- Antibiotique de groupe des tétracyclines, liposoluble, amphotère à prédominance basique (pKa=9,1)
- Formes chimiques hydrosolubles : chlorhydrate (500g/l)

1mg oxytétracycline-base = 1,08mg oxytétracycline-chlorhydrate

Pharmacocinétique et résidus :

Résorption digestive	Distribution	Elimination
<ul style="list-style-type: none"> - Rapide Incomplète	<ul style="list-style-type: none"> - Extracellulaire et intracellulaire - Affinité pour les tissus riches en calcium (os) 	<ul style="list-style-type: none"> - Biliaire : 50% - Urinaire : 50% $T^{1/2}$ β poulet $\approx 1,7h$, β dindon $\approx 9,8h$
<ul style="list-style-type: none"> - Réduite encore de moitié par la présence de cations divalents (calcium, fer) 		

Les antibiotiques

A.M.M : voie orale (toutes volailles) et injectable (sauf pondeuses)

LMR définitives toutes espèces (muscle, foie, reins, œufs)

T.A. viande et abats ≈ 7 jours (voie orale)

≈ 14 jours (injection)

œufs : nul (voie orale)

Activité antibactérienne :

- Action bactériostatique (blocage de la biosynthèse des protéines au niveau ribosomal)
- Résistance bactérienne fréquentes car croisées (conséquence d'une très large utilisation en élevage de volaille)
- Concentrations critiques inférieures et supérieures : 4 et 8 $\mu\text{g/ml}$
- Association avec la plupart des antibiotiques et antibactériens artificiels
- Antagonisme in vitro fréquent avec les β -lactamines

Gram positif		Gram négatif			Bactéries sans paroi	Indications particulières
Staphylococcus	Anaerobies	E.coli	Pasteurella	Salmonella	Mycolasma	Infections respiratoire
MS	IS	R20-30%	IS	R-IS	MS	

- Pasteurella-haemolytica (moins de 10% de souches sensibles), pasteurella multocida ($\approx 75\%$)
- Sensibilité de S.enteritidis (IS) > S.typhimurium (R).

Protocole thérapeutique :

- Poules pondeuses, volailles de chair
- Voie orale : traitement : 40mg/kg/jour pendant 5 à 10 jours (eau, alimentation)
- Prévention : 20mg/kg/jour pendant 5 à 10 jours (eau, aliment)
- Voie IM, SC : 10-20mg/kg/jour, en 2 injections quotidiennes pendant 3 à 5 jours
- Voie IM (formes longue action) : 2 à 3 injections de 20mg/kg à 3 jours d'intervalle

Avantage :

- **Palatabilité** : bonne
- **Stabilité dans l'eau** : bonne
- **Stabilité à la chaleur** : bonne (résiste au traitement thermique)

Inconvénient-précautions d'emploi :

- Ne pas administrer aux poules pondeuses dont les œufs sont destinés à la consommation humaine (en application des dispositions administratives françaises)
- ❖ **Incompatibilités physico-chimiques** : précipitation en présence de cations divalents (Ca, Fe), surveiller particulièrement la dureté de l'eau en cas d'administration dans l'eau de boisson, éviter l'emploi sur support de carbonate de calcium

Eviter autant que possible l'administration simultanée de calcium ou de fer (attention seaux ou abreuvoirs roillés – préférer les réceptions en plastique)

Renouveler les solutions toutes les 12 heures si canalisation en fer galvanisé (inactivation)

- ❖ **Tolérance générale** : risque de candidose digestive chez l'oie ou le canard en gavage.

Les antibiotiques

Tableau 03 : Propriétés antibiotiques : Oxytétracycline, Doxycycline (Courvalin et Philippon, 1989 ; Duval, 1989a ; Anonyme 4, 2003).^{xxvii}

Propriétés	Oxytétracycline	Doxycycline
Physico-chimie	Liposoluble, basique (pKa = 9.1)	Liposoluble, basique (pKa = 9.5)
Spectre d'activité	Large spectre, mais les résistances sont fréquentes	Large spectre, mais les résistances sont fréquentes
Mode d'action	Bactériostatique	
Association possible	Macrolides, Colistine	
Antagonisme	Bêta-lactamines, Aminosides.	
Absorption (per os)	Rapide mais incomplète (chélation par les ions divalent). Biodisponibilité +/- 10% Absorption très faible chez le poussin (1jour)	Peu sensible à l'effet de chélation du Ca ⁺⁺ . Grande lipophile permettant l'absorption et une meilleure biodisponibilité (50 %)
Distribution	Extra et intracellulaire Affinité pour le tissu osseux.	Extra et intracellulaire Bonne diffusion tissulaire
LMR	tablit Annexe I	
Délais d'attente	Viande et abats : 7 jours (voie orale) 14 jours (injection), 14 jours (pré-mélanges) Œufs : nul (voie orale)	Viande et abats : Poulet, poule (4 jours) (per os) Dinde, palmipèdes (6 jours) (per os) Interdit chez les pondeuses
Indications	MRC, stresse, sinusite, synovite, choléra	Colibacillose, MRC, Mycoplasmoses
Posologies	Per os : 20-50 mg/Kg, pendant 5-10 jours IM, SC : 10-20 mg/Kg/j, en 02 injections/j (excepté la forme retard LA : 2-3 injections, 3 jours d'intervalle)	10 mg/Kg/j (Per os) 3-5 jours dans l'eau de boisson 5-8 jours dans l'aliment
Précautions	Eviter l'eau qui contient des taux élevés en minéraux (chélation), et l'eau basique (solubilité imparfaite) Risque de candidose chez l'oie et le canard	

IV. Les β -lactamines :

Définition :

Les β -lactames constituent la famille plus diversifiée et la plus importante parmi les antibiotiques elle a un spectre d'activité d'étendue variable, centré sur les germes à Gram(+), de très faible toxicité mais de pouvoir allergène assez marqué.

Leur structure repose sur un cycle β lactame, et il existe plusieurs familles de composés, en fonction de la nature du cycle adjacent :

Cycle pénème (cycle à 5 atomes, soufré) : les pénicillines

- Cycle clavame (cycle à 5 atomes, oxygéné) : les inhibiteurs de la β -lactamases
- Cycle carbapénème (cycle à 5 atomes, insaturé) : l'impénème et autres composés apparentés
- Cycle céphème (cycle à 6 atomes, insaturé, soufré) : les céphalosporines
- Cycle oxacéphème (cycle à 6 atomes, insaturé, oxygéné) : le latamoxef. ^{xxviii}

Propriétés physico-chimiques :

❖ Pénicillines :

Les pénicillines se présentent en général sous forme de poudres blanches. Elles possèdent un **caractère acide**, de par la présence de la fonction acide carboxylique en position 2. De ce fait, elles peuvent donc se trouver sous leur forme acide ou sous forme de sel.

Elles seront donc solubles :

- Soit dans des solutions organiques apolaires
- Soit dans des solutions aqueuses

Selon la forme, acide ou sel, sous laquelle elles se trouvent.

Et pourront être facilement extraites et purifiées.

En thérapeutique, les deux formes sont utilisées :

- Sous forme **base** pour la voie orale.
- Sous forme de **sel** pour la voie injectable.
- En général sel de **sodium**.

❖ Céphalosporines :

Comme les pénicillines, les céphalosporines sont des molécules acides, qui permettent donc :

- La formation de sels utilisables pour la voie injectable
- La formation de « prodrogues », par formation d'ester sur la fonction carboxylique. Ces prodrogues permettent une utilisation par voie orale et sont hydrolysées dans l'organisme par des estérases libérant la molécule acide qui présente les propriétés antibiotiques.

Les céphalosporines sont stables en milieu acide mais présentent une instabilité en milieu alcalin supérieure à celle des pénicillines, mais conduisant de la même façon l'ouverture du cycle bêta-lactame et à la formation d'acide céphalosporoïque dénué de propriété antibiotique.^{xxix}

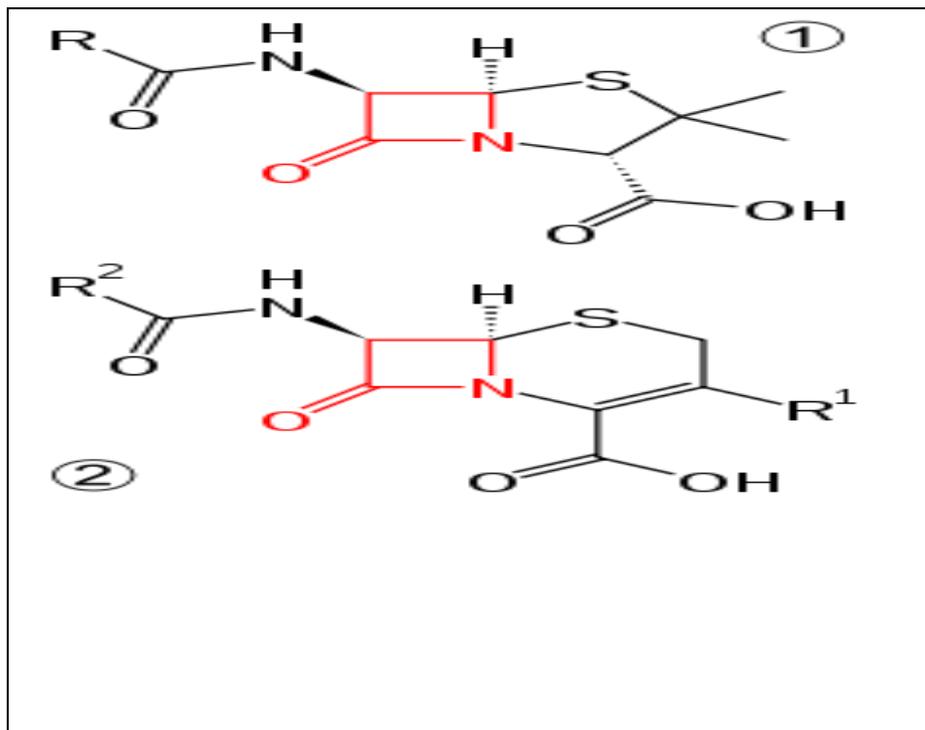


Figure 04 : Structure des pénicillines (haut) et des céphalosporines (bas), le cycle bêta-lactame est en rouge^{xxx}

Mécanisme d'action :

Ce mécanisme d'action est général pour toutes les molécules de la famille des β -lactamines.

Les β -lactamines sont des inhibiteurs de la synthèse de paroi bactérienne (synthèse du peptidoglycane) par une inactivation des principaux enzymes impliqués dans cette construction et regroupés sous le terme de PLP (Protéines Liant les Pénicillines

Arrêt de la croissance bactérienne et mort bactérienne : **bactéricides**.^{xxxii}

Spectre d'activation :

Les bêta-lactamines ont un mécanisme d'action identique mais un spectre différent

La structure moléculaire de l'antibiotique lui permet ou non de traverser la membrane externe des bactéries Gram négatif^{xxxiii}

Mécanisme de résistance :

- Modification de la **cible**: *PLP2a* des staphylocoques méthicilline résistants, pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline
- Hydrolyse **enzymatique**: *pénicillinase, céphalosporinase, BLSE, carbapénémase*
- Diminution de la **perméabilité** de la membrane externe chez les bactéries Gram négatif
- Mécanisme d'**efflux**^{xxxiii}

Caractères pharmacocinétiques :

- **Biodisponibilité orale** : L'absorption digestive des bêta lactamines étant généralement faible, un grand nombre de molécules sont administrables uniquement par voie parentérale.
- **Diffusion** : Les bêta lactamines ont une bonne diffusion tissulaire.
- **Élimination** : La voie rénale est la principale voie d'élimination de la plupart des bêta lactamines, généralement sous forme peu ou pas métabolisée, la plupart des posologies sont à adapter à la fonction rénale^{xxxiv}

Les principales molécules d'antibiotiques utilisées^{xxxv} :

1- Amoxicilline

Pharmacologie :

- Antibiotique du groupe des β -lactamine, liposoluble, acide (pka=2,7)
- Formes chimiques hydrosolubles : sel sodique ($>1000\text{g/l}$) 24

1mg Amoxicilline-base= 1,06mg Amoxicilline Sodique= 1,15 mg Amoxicilline Trihydrate

Pharmacocinétique et résidus :

Résorption digestive	Distribution	Elimination
<ul style="list-style-type: none"> - Rapide - Partielle - Biodisponibilité orale - Dinde : 57% - Pigeon : 35% 	<ul style="list-style-type: none"> - Extracellulaire - Bonne diffusion dans les sécrétions bronchiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Biliaire - Urinaire - $T^{1/2} \beta$ pigeon $\approx 0.8\text{heure}$

A.M.M : volailles (sauf pondeuses), voie orale seulement

LMR définitives toutes espèces (muscle, foie, reins,graisse)

T.A. viande et abats $\approx 2\text{jours}$ (voie orale)

Activité antibactérienne :

- Action bactéricide (blocage de la biosynthèse de la paroi)
- Concentrations critiques inférieure et supérieures : 4 et 16 $\mu\text{g/ml}$
- Synergie avec l'acide clavulanique et les antibiotiques bactéricide (aminosides, colistines)
- Antagonisme in vitro fréquent avec les antibiotiques bactériostatiques (tétracyclines, macrolides et apparentés)

Les antibiotiques

Gram positif		Gram négatif			Bactéries sans paroi	Indications particulières
Staphylococcus	Anaerobies	E.coli	Pasteurella	Salmonella	Mycolasma	Erysipelotgrixor
HS	HS	R ou IS	HS	S*	R	nithbacteriumrhi notarcheale staphylococcus

- Sensibilité de S.enteritidis (HS) >S.typhimurium (IS)> S. St paul

Protocole thérapeutique :

- Volailles de chair
- Voie orale : 10-20mg/kg/jour pendant 3 à 5 jours en continu
- Voie IM, SC : 10mg/kg/jour, en 2 injections quotidiennes pendant 3 à 5 jours

Avantage :

- Palatabilité : bonne, quelle que soit la concentration dans l'eau de boisson
- Tolérance générale : excellente

Inconvénients-précautions d'emploi :

- Ne pas administrer aux poules pondeuses dont les œufs sont destinés à la consommation humaine(en application des dispositions administratives françaises)
- Stabilité dans l'eau : fortement décroissante plus la concentration n'augmente sel sodique-solution de 0 à 5 % : stable pendant 6 heures
- N'utiliser que des poudres a mis en solution extemporanée

Médiocre en milieu basique ou en présence d'ions minéraux

Stabilité a la chaleur : résiste mal à la granulation

2- Ampicilline

Pharmacologie :

- Antibiotique du groupe des β lactamines, liposoluble, acide (pka=2,7)
- Formes chimiques hydrosolubles : sel sodique (500g/l)

1mg Ampicilline base =1.06 mg Ampicilline sodique =1.15mg Ampicilline Trihydrate

Les antibiotiques

Pharmacocinétique et résidus :

Résorption digestive	Distribution	Elimination
<ul style="list-style-type: none"> - Rapide - T max =0.5 h (poulet) - Partielle - Biodisponibilité orale 	<ul style="list-style-type: none"> - Extracellulaire - Bonne diffusion dans les sécrétions bronchiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Urinaire - Biliaire - $T^{1/2\beta}$ poulet ≈ 0.5heure
<p>A.M.M : volailles (voie oral et injectable),poules pondeuses (voie orale seulement)</p> <p>LMR définitives toutes espèces (muscle, foie, reins,graisse)</p> <p>T.A. viande et abats $\approx 7 > 21$jours (voie orale)</p> <p>Œufs : nul (voie orale)</p>		

Activité antibactérienne :

- Action bactéricide (blocage de la biosynthèse de la paroi)
- Concentration critique inférieures et supérieures : 4 et 16 µg/ml
- Synergie avec l'acide clavulanique et les antibiotiques bactéricides (aminosides, antibiotiques polypeptidiques)
- Antagonisme in vitro fréquent avec les antibiotiques bactériostatiques (tétracyclines, macrolides et apparentés)

Gram positif		Gram négatif			Bactéries sans paroi	Indications particulières
Staphylococcus	Anaerobies	E.coli	Pasteurella	Salmonella	Mycolasma	Erysipelotgrixor
HS	HS	R ou IS	HS	IS*	R	nithbacteriumrhi notarcheale staphylococcus

- Sensibilité de S.enteritidis (HS) >S.typhimurium (IS)> S. St paul

Protocole thérapeutique :

- Voie orale : 20-40mg/kg/jour (en moyenne 20mg/kg/jour) pendant 3à5 jours en continu
- Voie IM, SC : 10-20mg/kg/jour, en 2 injections quotidiennes pendant 3à5 jours

Avantage :

- Palatabilité : bonne, quelle que soit la concentration dans l'eau de boisson

Inconvénient-précautions d'emploi :

- Ne pas administrer par injection parentérale aux poules pondeuses dont les œufs sont destinés à la consommation humaine (en application des dispositions administratives françaises)
- Stabilité dans l'eau : inversement proportionnelle à la concentration et à la température, très dépendante du pH, d'autant plus médiocre que le pH s'éloigne de la neutralité
sel sodique-solution à 1% à 5°C : perte d'activité de 10% en 7 jours
- A 5 % à 5°C : perte d'activité de 10% en 24 heures
- Stabilité à la chaleur : résiste mal à la granulation
- Peu utilisé dans les aliments en raison de son instabilité
- Incompatibilités physico-chimiques : du sel sodique avec la kanamycine (sulfate), l'erythromycine (éthylsuccinate), la lincomycine (chlorhydrate).

Les antibiotiques

Tableau 04 : Propriétés antibiotiques : Ampicilline, Amoxicilline (Courvalin et Philippon, 1989)^{xxxvi}

Propriétés	Ampicilline	Amoxycilline
Physico-chimie	Hydrosoluble. Acide (pKa = 2.53) Forme hydrosoluble : sels de sodium	Hydrosoluble. Acide (pKa = 2.67) Forme hydrosoluble : sels de sodium
Spectre d'activité	Gram +, Pasteurellas, (Salmonelles, Colibacilles)	Gram+, Pasteurellas, (Salmonelles, Colibacilles)
Mode d'action	Bactéricide sur les bactéries en voie de multiplication	Bactéricide sur les bactéries en voie de multiplication Bactéricide plus rapide que l'ampicilline
Association possible	Aminosides, Colistine, Quinolones, Sulfamides potentialisés	
Antagonisme	Tétracyclines, Macrolides.	
Absorption (per os)	Très peu absorbée par voie orale: pratiquement impossible d'atteindre le niveau thérapeutique	Absorption rapide. Sa biodisponibilité est le double de celle de l'ampicilline (50-60%)
Distribution	Extracellulaire : bonne diffusion dans les sécrétions bronchiques	Extracellulaire : bonne diffusion dans les sécrétions bronchiques.
LMR	tablit Annexe I	
Délais d'attente	Viande et abats : 7-21 jours (per os et injections) Œufs : nul (voie orale uniquement)	Viande et abats : 2 jours (per os) pour 10 mg/Kg/j. Interdit chez les pondeuses
Indications	Pasteurellose, Entérite nécrotique, Colibacillose, Salmonellose (antibiogramme recommandé)	
Posologies	Per os : 20-40 mg/Kg/j, pendant 3-5 jours IM, SC : 10-20 mg/Kg/j, en 02 injections. Pendant 3-5 jours	10-20 mg/Kg/j, pendant 3-5 jours IM, SC : 10 mg/Kg/j, en 02 injections. Pendant 3-5 jours
Précautions	Eviter l'administration dans l'eau de boisson (mauvaise solubilité et stabilité)	Eviter l'eau basique (pH>8) pour des raisons de stabilité

V. Les macrolides et apparents

Définition :

Les macrolides sont constitués par un macrocycle porteur d'une fonction lactone, sur laquelle viennent se greffer deux ou plusieurs sucres dont l'un est aminé. En raison de la présence d'une et parfois de deux amines, les macrolides sont des molécules basiques.

La famille des macrolides compte plusieurs antibiotiques intéressants :

- La spiramycine
- L'érythromycine
- La tylosine (antibiotique spécifiquement vétérinaire)
- L'oléandomycine^{xxxvii}

Propriétés physico-chimiques :

Ce sont des bases faibles (pKa de 8-9) présentées sous forme de poudre amère très peu soluble dans l'eau. Ces molécules présentent donc la possibilité de former des sels hydrosolubles. Du fait de la présence de fonctions alcools sur la génine et des oses possibilité de former des esters.

A pH acide (cad milieu gastrique) on observe une instabilité des macrocycles naturels à 14 chaînons (erythromycine) mais une stabilité des macrocycles naturels à 16 chaînons et surtout des macrolides hémisynthétiques à 14 ou 15 chaînons^{xxxviii}.

- Bactéries atypiques (Mycoplasmes, Spirochetes...)
- Mycobacteries
- *Toxoplasma gondii*
- Efficacité modérée contre les cocci GRAM –
- Résistance de certains BGN notamment Enterobacteries^{xli}.

Mécanisme de résistance :

- Résistance intrinsèque ou naturelle :

Les germes Gram négatif, en particulier les entérobactéries, les *Pseudomonas* SP. et les *Acinetobacter* sp. Sont intrinsèquement résistants aux macrolides. En effet, leur **membrane cellulaire externe est imperméable** aux composés hydrophobes que sont les macrolides, et il existe un **phénomène d'efflux physiologique des Gram(-)**. Toutefois, les ribosomes des germes à Gram négatif demeurent sensibles. A hautes concentrations, les macrolides pénètrent les parois bactériennes et exercent leur effet inhibiteur.

- sous-unité 50S du ribosome
- Imperméabilité (Entérobactéries)
- NB : L'azithromycine et certains antibiotiques à 16 chaînons sont actifs sur les Entérobactéries

- Résistance acquise:

Il existe 3 mécanismes de résistance acquise aux macrolides : la modification de la cible, l'inactivation et l'efflux^{xlii}.

Caractères pharmacocinétiques :

Tous utilisés par voie orale à l'officine (sauf Erythromycine et Spiromycine qui peuvent être utilisés par voie parentérale)

Absorption: Très variable, biodisponibilité d'environ 40%

Distribution :

- Très bonne diffusion dans l'organisme.
- Ils diffusent dans les tissus : sphère ORL, peau, prostate, sécrétions bronchiques
- Se concentrent dans les lieux vascularisés : poumons, foie, rein, os.
- Accumulation tissulaire importante car molécules liposolubles et basiques
- Passent mal à travers la BHM (grosses molécules) non utilisés dans les syndromes méninges

Mais concentrations plasmatiques relativement faibles

Les antibiotiques

- Diffusion cellulaire +++ : dans les macrophages (Azithromycine +++)
→ des infections intra cellulaires

Elimination : Par voie biliaire, après métabolisation hépatique^{xliii}.

Les principales molécules d'antibiotiques utilisées^{xliv} :

1- Josamycine

Pharmacologie :

- Antibiotique du groupe des macrolides, liposolubles, basique
- Formes chimiques hydrosolubles : inexistantes

1mg Josamycine-base correspond à 1000 U.L

Pharmacocinétique et résidus :

Résorption digestive	Distribution	Elimination
<ul style="list-style-type: none">- Rapide- Assez complète- Biodisponibilité orale : absence de données (volaille)	<ul style="list-style-type: none">- Intracellulaire- Concentration tissulaires jusqu'à 3-5 fois supérieures aux taux plasmatiques	<ul style="list-style-type: none">- Urinaire- Biliaire
<p>A.M.M : volailles voie orale seulement</p> <p>LMR provisoires poulet, poule (muscle, foie, reins, graisse, œufs)</p> <p>T.A. viande et abats ≈ 3 – 5 <i>jours</i> (voie orale)</p> <p>Œufs : nul (voie orale)</p>		

Activité antibactérienne :

- Action bactériostatique (blocage de la biosynthèse des protéines au niveau ribosomal)
- Plasmides de résistance croisée MLS (Macrolides-Lincosamides-Streptogramines, ces derniers étant des antibiotiques du groupe des synergistines) chez les coques à Gram positif
- Effet additif avec la plupart des antibiotiques+ et les antibactériens artificiels
- Antagonisme in vitro fréquent avec les β -lactamines

Gram positif		Gram négatif			Bactéries sans paroi	Indications particulières
Staphylococcus	Anaerobies	E.coli	Pasteurella	Salmonella	Mycolasma	Chlamydiae
HS	HS	R	MS	R	HS	HS

Protocole thérapeutique :

- Poules pondeuse, volailles de chair
- Voie orale : 10-20mg/kg/jour pendant 3 à 5 jours (eau) 5 à 8 jours (aliment)

Avantage :

- **Palatabilité** : bonne, par de refus alimentaire
- **Stabilité** : bonne en milieu aqueux
- **Tolérance générale** : excellente

Inconvénient-précautions d'emploi :

- **Solubilité** : absence de sels hydrosolubles, nécessite de recourir à des artifices galéniques
- **Incompatibilités physico-chimiques** : manque d'information
- **Interactions médicamenteuses** : absence d'information

2- Lincomycine

Pharmacologie :

- Antibiotique du groupe des macrolides, liposoluble, basique (pka=7,6)
- Formes chimique hydrosolubles : chlorhydrate ($\approx 500g/l$)

1mg lincomycine -base = 1,11 mg lincomycine-chlorhydrate

Les antibiotiques

Pharmacocinétique et résidus :

Résorption digestive	Distribution	Elimination
<ul style="list-style-type: none"> - Rapide : Tmax ≈ 1,5h - Partielle - Biodisponibilité 40-60% 	<ul style="list-style-type: none"> - Intracellulaire - Concentration tissulaires jusqu'à 8-9 fois supérieures aux taux plasmatiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Urinaire - Biliaire
<p>A.M.M : volailles (œuf poules pondeuses) voie orale et injectable</p> <p>LMR en cours d'évolution</p> <p>T.A. viande et abats ≈ 2jours (voie orale poulet)</p>		

Activité antibactérienne :

- Action bactériostatique (blocage de la biosynthèse des protéines au niveau ribosomal)
- Spectre étroit : Gram positif, anaérobies Gram positif, mycoplasme, chlamydiées
- Plasmides de résistance croisée MLS (Macrolides-Lincosamides-Streptogramines, ces derniers étant des antibiotiques du groupe des synergistines) chez les coques à Gram positif
- Association avec la plupart des antibiotiques (notamment la spectinomycine) et les antibactériens artificiels
- Antagonisme in vitro avec les β-lactamines, la spiramycine et la novobiocine

Gram positif		Gram négatif			Bactéries sans paroi	Indications particulières
Staphylococcus	Anaerobies	E.coli	Pasteurella	Salmonella	Mycolasma	Infections à clostridies
HS	HS	R	IS	R	HS	

Protocole thérapeutique :

- Poules de chair : voie orale : 3mg/kg/jour pendant 7jours (eau) : entérite à Clostridium perfringens
- 10 mg/kg/jour pendant 3-5 jours (eau) : mycoplasmes
- Voie sous-cutanée : 10mg/kg/jour pendant 3-5 jours en 2 injections quotidiennes : mycoplasmes

Avantage :

- **Palatabilité** : bonne, par de refus alimentaire
- **Stabilité** : bonne en milieu aqueux, en présence d'acidifiants ou d'alcalinisants.

Bonne après granulation ou extrusion (traitement thermique)

- **Interactions médicamenteuses** : association possible avec tous les anticoccidiens ionophores
- **Tolérance générale** : excellente (indice thérapeutique \approx 800 – 1500 selon l'âge des animaux)

Inconvénient-précautions d'emploi :

- Ne pas administrer aux poules pondeuses dont les œufs sont destinés à la consommation humaine (en application des dispositions administratives françaises)
- **Incompatibilités physico-chimiques** : manque d'information

3- Tylosine

Pharmacologie :

- Antibiotique du groupe des macrolides, liposoluble, basique (pka=7,1)
- Formes chimique hydrosolubles : tartrate

1mg Tylosine-base = 1,25 mg Tylosine-phosphate

Pharmacocinétique et résidus :

Résorption digestive	Distribution	Elimination
<ul style="list-style-type: none"> - Assez rapide - Relativement complète - Biodisponibilité orale : absence de données (volaille) 	<ul style="list-style-type: none"> - Intracellulaire - Concentration tissulaires jusqu'à 3 fois supérieures aux taux plasmatiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Urinaire - Biliaire
<p>A.M.M : volailles, par voie orale seulement</p> <p>LMR provisoires volailles (muscle, foie, rein)</p> <p>T.A. viande et abats : poulet pondeuse \approx 1jour (voie orale) dindon \approx 3jours (voie orale) œufs:5 jours (voie orale)</p>		

Activité antibactérienne :

- Action bactériostatique (blocage de la biosynthèse des protéines au niveau ribosomal
- Plasmides de résistance croisée MLS (Macrolides-Lincosamides-Streptogramines, ces derniers étant des antibiotiques du groupe des synergistines) chez les coques à Gram positif
- Effet additif avec la plupart des antibiotiques et les antibactériens artificiels (sulfamide notamment)
- Antagonisme in vitro avec les β -lactamines et les lincomycines

Gram positif		Gram négatif			Bactéries sans paroi	Indications particulières
Staphylococcus	Anaerobies	E.coli	Pasteurella	Salmonella	Mycolasma	chlamydiae
HS	HS	R	MS	R	HS	HS

Protocole thérapeutique :

- Poules pondeuses, volailles de chair
- Voie orale : 50-100mg/kg/jour pendant 3 à 5 jours (eau), 5 à 8 jours (aliment)
-

Avantage :

- **Palatabilité** : bonne, par de refus alimentaire
- **Stabilité** : bonne en milieu aqueux
- **Interactions médicamenteuses** : association possible avec tous les antibiotiques de prévention, y compris les ionophores
- **Tolérance générale** : excellente

Inconvénient-précautions d'emploi :

- **Incompatibilités physico-chimiques** : manque d'information

Tableau 05 : Propriétés antibiotiques : Tylosine, Spiramycine, Josamycine,

Erythromycine, Lincomycine, Tiamuline (Courvalin et Philippon, 1989 ; Duval, 1989a ; Anonyme 3, 1994 ; Anonyme 4, 2003)^{xlv}

Propriétés	Tylosine	Spiramycine	Josamycine
<i>Physico-chimie</i>	Liposoluble, basique (pKa = 7.1)	Liposoluble, basique (pKa = 7.7)	Liposoluble, basique (pKa = 7.1)
<i>Spectre d'activité</i>	Gram +, anaérobie, Mycoplasmes, <i>Chlamydia</i>)	Gram + <i>Chlamydia</i> , (Pasteurellas, Mycoplasmes)	Gram +, Mycoplasmes, <i>Chlamydia</i>
<i>Mode d'action</i>	Bactériostatique		
<i>Associations possibles</i>	Aminosides, Tétracyclines, Colistine		
<i>Antagonisme</i>	Lincomycine, Bêta-lactamines		
<i>Absorption (per os)</i>	Assez rapide, relativement complète	Rapide, assez complète	
<i>Distribution</i>	Intracellulaire, bonne diffusion tissulaire	Forte fixation tissulaire	Intracellulaire, Bonne diffusion tissulaire
<i>LMR</i>	tablit Annexe I	tablit (poulet).	Non (provisoire). Annexe

Les antibiotiques

Délais d attente	Viande et abats : Poule, pondeuses : +- 1jour (<i>per os</i>). Dinde +- 3 j (<i>per os</i>) Œufs:5 jours (<i>per os</i>)	Viande et abats : +- 10 jours (<i>per os</i> et injection).	Viande et abats : 3-5 jours (<i>per os</i>). Œufs : nul
Indications	MRC, aérosacculites, sinusite infectieuse	MRC, sinusite infectieuse, Coryza,	
Posologies	<i>Per os</i> : 50-100 mg/Kg/j, pendant 3-5 jours	<i>Per os</i> : 75-150.000 UI/Kg/j, pendant 3-8 jours IM, S/C:150-300.000 UI/Kg	<i>Per os</i> : 10-20 mg/Kg/jour, pendant 3-5 jours.
Précautions	Intolérance aux injections chez les dindes		

Suite

Propriétés	Erythromycine	Lincomycine	Tiamuline
Physico-chimie	Liposoluble, basique (pKa = 8.6)	Liposoluble, basique (pKa =7.6)	Liposoluble, Basique (pKa = 7.6)
Spectre d activité	Gram+, anaérobies (Clostridies inclus), <i>Campylobacter</i> , <i>Chlamydia</i> ,	Gram+, (clostridies), <i>Chlamydia</i> , Mycoplasmes.	Gram+, anaérobies, (Clostridies inclus), <i>Campylobacter</i> , <i>Chlamydia</i> ,
Mode d action	Bactériostatique		
Associations possibles	Aminosides, Tétracyclines, Colistine		
Antagonisme	Lincomycine, Bêta-lactamines		
Absorption (<i>per os</i>)	Moyenne résorption Taux plasmatiques irréguliers (40-50%)	Rapide, résorption partielle Biodisponibilité par voie orale : 40-60%	Assez rapide Résorption complète

Les antibiotiques

<i>Distribution</i>	Intracellulaire, bonne distribution tissulaire (poumons)	Intracellulaire, bonne diffusion tissulaire	Intracellulaire, concentrations tissulaires élevées
<i>LMR</i>	tablit	tablit (poulet).	Non (provisoire).
<i>Délais d attente</i>	- Viande et abats : Poule, pondeuses : +- 1jour (<i>per os</i>) - OEufs : nul (<i>per os</i>)	- Viande et abats : Poulet : 2 jours (<i>per os</i>), 14 jours (injections) - Interdit chez les pondeuses	- Viande et abats : 3 jours (<i>per os</i>) - OEufs : nul
<i>Indications</i>	MRC, coryza infectieux, synovite infectieuse, diarrhées dues aux bactéries Gram+.		
<i>Posologies</i>	- IM, SC : 10-20 mg/Kg en 2 injections /jour - <i>Peo os</i> : 20 mg/Kg/j, pendant 3-5 jours (diarrhée : 8 mg/Kg)	- <i>Per os</i> : 10 mg/Kg/j, pendant 3-5 jours (mycoplasmes) - S/C : 10 mg/Kg/j, Pendant 3-5 jours en 2 injections/ jour	<i>Per os</i> : (poulet) 15-20 mg/Kg/jour, Pendant 3-5 jours.
<i>Précautions</i>	L'association rythromycine - Monensin induit des troubles de croissance		viter l'association avec les agents anticoccidiens ionophores

VI .Quinolones

Définition :

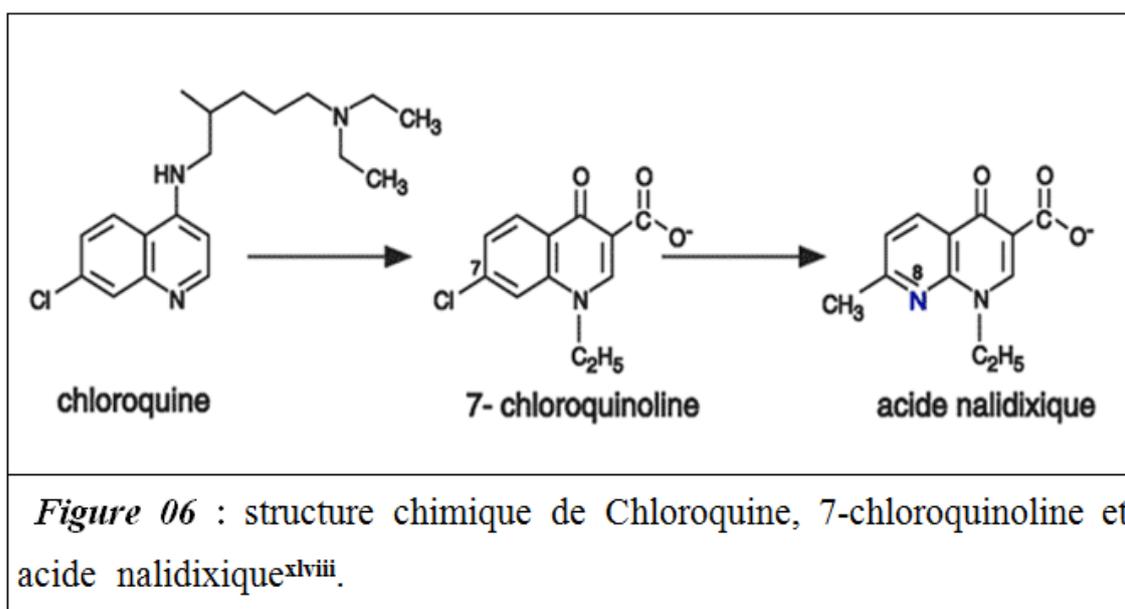
Forment une large classe d'antibactériens de synthèse qui comprend les dérivés de l'acide nalidixique découvert en 1962 et utilisé chez l'homme dès l'année suivante. Cette famille d'antibactériens a fait l'objet de recherches très importantes aboutissant au dépôt de plus de 10 000 brevets. Quinolones devenir des antibiotiques de référence pour de nombreuses infections, comme les pyélonéphrites aiguës ou les prostatites^{xlvi}.

Propriétés physico-chimiques :

Ces composés ont une fonction cétone et une fonction COOH qui ont tendance à piéger des ions divalents comme : Ca²⁺, Fe²⁺, Mg²⁺...

- Il faudra donc faire attention à ne pas les utiliser avec des topiques digestifs qui vont les transformer en chélates qui ne seront pas résorbés et donc vont diminuer l'activité de l'ATB. Or ces ATB donnent souvent des brûlures ce qui peut inciter à donner des médicaments type MAALOX® donc ATTENTION !
- Pour palier à ce problème il faut prendre ces médicaments en mangeant.

ATTENTION : autre problème : ces composés sont instables à la lumière, il faudra faire attention aux risques de photosensibilisation^{xlvi}.



Mécanisme d'action :

Ces produits agissent initialement sur des enzymes réglant la formation de l'ADN, les topoisomérases (essentiellement les topoisomérases 2 ou ADN gyrase). L'arrêt de l'activité de ces enzymes bloque tout changement de conformation de l'ADN. Et toute synthèse d'ADN. Cette inhibition de synthèse déclenche un système de réparation, le système SOS, dont les gènes nombreux ont de multiples fonctions : arrêt de la division (on observe des filaments), arrêt de la respiration, mutagenèse etc... . C'est le déclenchement de cette réaction qui entraîne la mort de la cellule^{xlviii}.

Spectre d'activation :

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques à large spectre. Cependant chacune d'entre elles possède un spectre d'activité particulier.

- **Quinolones de première génération:** entérobactéries
- **Fluoroquinolones de 2ème génération:** élargissement vers Gram+, pyocyanique, intracellulaire
- **Systémiques** : large spectre
Urinaires: même spectre mais réservées aux infections urinaires
- **Fluoroquinolones de 3ème génération:** élargissement aux streptocoques et anaérobies^{xlix}.

Mécanisme de résistance :

- Résistance intrinsèque : peu de bactéries sont naturellement résistantes. Cependant, les bactéries Gram+ et les mycoplasmes ne sont que légèrement sensibles aux quinolones de 1ère et de 2ème génération
- Résistance acquise : exclusivement par mutation chromosomique
- Les germes résistants aux quinolones de 3ème génération sont généralement résistants aux quinolones de 1ère et de 2ème génération. Au contraire, les germes résistants aux quinolones de 1ère et de 2ème génération peuvent rester sensibles aux quinolones de 3ème génération.
- La communauté structurale entre les quinolones facilite la résistance croisée entre les composés des différentes générations
- La résistance croisée avec d'autres antibiotiques (pénicillines, tétracyclines) pourrait être due aux mutations qui seront à l'origine d'une réduction de la pénétration des bactéries aux quinolones, et du phénomène d'expulsion hors de la cellule bactérienne¹.

Caractères pharmacocinétiques :

Ces molécules présentent une très bonne biodisponibilité par voie orale avec une distribution très large, distribution/Diffusion: concentrations sériques, tissulaires et intracellulaires et élimination : Hépatique et/ou rénale^{li}.

Les principales molécules d'antibiotiques utilisées^{lii} :

1- Acide Oxolinique

Pharmacologie :

- Anti-infectieux artificiel du groupe des quinolones, liposoluble, acide
- Formes chimique hydrosolubles : sel sodique

1mg acide oxolinique= 1,5 mg d'oxolinate sodium

Pharmacocinétique et résidus :

Résorption digestive	Distribution	Élimination
<ul style="list-style-type: none">- Rapide T max =3,7 h (poulet)- Assez complète- Biodisponibilité Orale : 20% (poulet)	<ul style="list-style-type: none">- Extracellulaire	<ul style="list-style-type: none">- Urinaire

A.M.M : volailles (sauf poules pondeuses) voie orale seulement

LMR : non évaluées ou en cours d'évaluation

T.A. viande et abats \approx 3 – 7 jours (voie orale)

Activité antibactérienne :

- Action bactéricide (blocage de la transcription de l'ADN-gyrase bactérienne)
- Concentration critique inférieures et supérieures : 2 et 4µg/ml
- Résistances plasmiques inexistantes, résistances uniquement chromosomiques (20% des souches d'E.colirésistent aux quinolones)
- Association avec la plupart des antibiotiques et antibactériens artificiels
- Synergie avec la colistine et triméthoprim

Gram positif		Gram négatif			Bactéries sans paroi	Indications particulières
Staphylococcus	Anaerobies	E.coli	Pasteurella	Salmonella	Mycolasma	Infections digestives
MS	R	IS 80%	HS*	HS 100%	R	

- Pasteurella haemolytica (40% de souches sensibles), P.multocida, P. gallinarum (100%)
- Sensibilité de S. enteritidis (HS) >S. St Paul (R)

Protocole thérapeutique :

- Volaille de chair voie oral : 10-20 mg/kg/jour pendant 5 jours.

Avantage :

- **Stabilité** : bonne

Inconvénients-précaution d'emploi :

- Ne pas administrer aux poules pondeuses dont les œufs sont destinés à la consommation humaine (en application des dispositions administratives françaises)
- **Solubilité dans l'eau** : occasionnellement médiocre en fonction du ph et de la durée de l'eau, où des risques de sous consommation par suite de l'obstruction des pipettes d'abreuvement nécessité de surveiller la consommation d'eau.
- **Incompatibilités physicochimiques** : inactivation partielle possible dans l'eau de boisson par les hypochlorites (à fortes concentrations)
- **Palatabilité** : risque de sous consommation chez la poule de reproduction
- **Tolérance générale** : risque de photosensibilisation (chez les animaux de plein air) absence de trouble articulaire décrits chez la volaille, à la différence d'autres espèces.

2- ENROFLOXACINE

Pharmacologie :

- Anti-infectieux artificiel du groupe des quinolones, liposoluble, acide.
- Formes chimiques hydrosolubles : sel sodique

1mg enrofloxacin = 1.09 mg sel sodium

Pharmacocinétique et résidus :

Résorption digestive	Distribution	Elimination
<ul style="list-style-type: none"> - Assez rapide T max ≈ 2 h poulet T max ≈ 1.4h dindon - Biodisponibilité orale =64% (poulet) 	<ul style="list-style-type: none"> - Bonne diffusion tissulaire Vol. distribution (Vds) : (poulet) =2.8 l/kg 	<ul style="list-style-type: none"> - Urinaire $T^{1/2\beta}$ poulet ≈ 10.2heure Dindon ≈ 1.3h pigeon ≈ 1.4h

A.M.M : volailles (sauf poules pondeuses) voie orale seulement

LMR définitives volaille (muscle, foie, reins)

T.A. viande et abats, poule ≈ 10 jours (voie orale)

Dinde (voie orale)

Activitéantibactérienne :

- Action bactéricide (blocage de réplication et de la transcription de l'ADN par inhibition de l'ADN-gyrase)
- Résistances plasmiques inexistantes, résistances uniquement chromosomiques par paliers successifs
- Risque d'antibiorésistance en cas de sous-dosage ou traitements trop courts
- Associations possibles avec la plupart des antibiotiques et antibactériens artificiels

Gram positif		Gram négatif			Bactéries sans paroi	Indications particulières
Staphylococcus	Anaerobies	E.coli*	Pasteurella	Salmonella	Mycolasma	
HS	R	HS 98-100%	HS100%	HS	HS	

- Sensibilité d'E.Coli O78K80 : des souches aviaires sensibles (IS)
- Sauf Pasteurella heamolytica : 80% de souches sensibles (IS)

Protocole thérapeutique :

- Volaille de chair
- Voie orale : 10 mg/kg/jour pendant 5 jours (eau boisson)
- Voie injectable : 10 mg/kg/jour en une seule injection quotidienne pendant 5 jours
- Ou en une seule injection poursuivie par voie oral pendant 5 jours

(N'utiliser que les formes injectables disponibles)

Avantage :

- **Stabilité** : bonne en milieu aqueux et à la chaleur

Inconvénients-précautions d'emploi :

- Ne pas administrer aux poules pondeuses dont les œufs sont destinés à la consommation humaine (en application des dispositions administratives françaises)
- **Palatabilité** : manque d'information
- **Stabilité** : légère instabilité ç la lumière
- **Incompatibilités physicochimique** : inactivation partielle possible dans l'eau de boisson par les hydro-chlorites (à des concentrations supérieurs à 5mg/l)
- **Interactions médicamenteuse** : méconnues

Tableau 06 : Propriétés antibiotiques : Acide-oxolinique, Fluméquine, Enrofloxacin

(Courvalin et Philippon, 1989 ; Duval, 1989 ; Anonyme 3, 1994 ; Anonyme 4, 2003)^{liii}

Les antibiotiques

Propriétés	Acide oxolinique	Fluméquinol	Enrofloxacin
<i>Physico-chimie</i>	Liposoluble, basique	Liposoluble, basique	Liposoluble, basique
<i>Spectre d'activité</i>	Gram (-)	Gram (-)	Gram(-) Staphylocoques, Mycoplasmes
<i>Mode d'action</i>	Bactéricide sur les bactéries en voie de multiplication ou au repos		
<i>Associations possibles</i>	Aminosides		
<i>Antagonisme</i>	Tétracyclines		
<i>Absorption (per os)</i>	Résorption rapide, assez complète (80%)	Résorption rapide, très bonne Biodisponibilité par voie orale (70 %)	Très bonne Biodisponibilité par voie orale (60-80 %)
<i>Distribution</i>	Extracellulaire	Bonne diffusion tissulaire Diffusion intracellulaire moyenne (30 %)	Très bonne diffusion Tissulaire Extra et intracellulaire
<i>LMR</i>	Non	tablit Annexe I	tablit Annexe I
<i>Délais d'attente</i>	- Viande et abats : 3-7 jours (<i>per os</i>) - Interdit chez les pondeuses	- Viande et abats : 2 jours - Interdit chez les pondeuses	- Viande et abats : 4 jours - Interdit chez les pondeuses
<i>Indications</i>	Colibacillose, Salmonellose sinusite infectieuse	Colibacillose, Salmonellose, Pasteurellose	Colibacillose, Salmonellose, MRC
<i>Posologies</i>	Poulets et dindes : 10-20 mg/Kg pendant 3 à 5 jours	Voie orale : 12 mg/Kg pendant 3 à 5 jours	Voie orale : 10mg/Kg/d, pendant 5 jours Injections : 10mg/Kg/j en 1 injection, pendant 5jours
<i>Précautions</i>	Solubilité irrégulière dans l'eau (pH et TH) Surveillez l'abreuvement (reproducteurs notamment)	Surveillez l'abreuvement chez les reproducteurs dinde	Surveillez l'abreuvement chez les reproducteurs dinde

VII : Les polypeptides :

Définition :

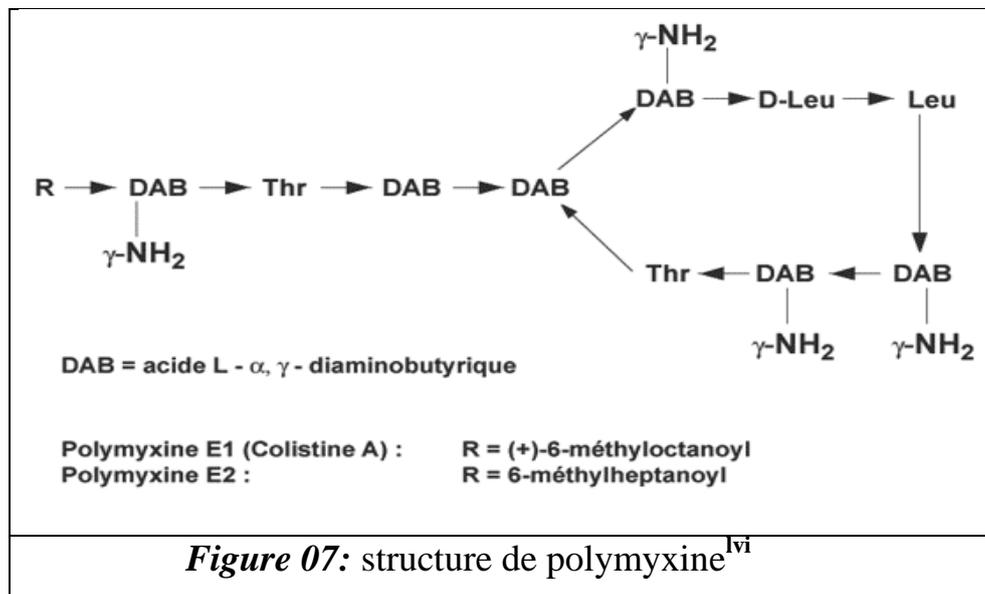
Les polypeptides sont des antibiotiques généralement utilisés localement, par voie cutanée, en instillations auriculaire ou oculaire, en application vaginale ou sous forme de pâte dans leurs indications en pathologie dentaire. Ces médicaments sont indiqués contre certaines souches de staphylocoques, et certaines infections ophtalmologiques^{liv}.

Propriété physicochimique :

Les polypeptides sont formés d'acide aminé particuliers reliés par des liaisons peptidiques (d'où leur nom), formant de grosses molécules (poids moléculaire de l'ordre de 1000)

En peut les groupés en deux grandes groupes distinctes, tant par leur structure que par leurs propriétés biologique :

- Le groupe contient : bacitracine, tyrothricine
- Et 2eme contient : colistine (polymixine E), polymixine B^{lv}.



Mécanisme d'action :

Les polypeptides ont une action d'inhibition de la paroi cellulaire de la bactérie. Comme ils provoquent la mort de la cellule, ces antibiotiques sont qualifiés de bactéricides^{lvii}.

Spectre d'activation :

Ces antibiotiques ont large spectre, il existe deux grandes séries :

Des polypeptides à spectre d'activité à gram (+) non utilisés par voie générale car trop toxique

Des polypeptides à spectre d'activité à gram (-) pouvant être utilisés par voie générale bien que relativement toxique^{lviii}.

Mécanisme de résistance :

- Pratiquement aucune résistance bactérienne acquise
- Résistances uniquement chromosomiques^{lix}

Caractères Pharmacocinétique :

Résorption :

- Résorption orale : nulle
- Du fait de leur hydro solubilité
- Aussi par voie orale, ces antibiotiques ne sont utilisés que pour des indications locales
- Contrairement à ce que l'on pourrait imaginer, ils ne sont pratiquement pas dégradés dans le tractus digestif ; ils résistent bien aux hydrolyses enzymatiques du fait de leurs acides aminés de série D.
- Résorption parentérale :(Sulfates en solution aqueuse)
- En solution aqueuse, la résorption parentérale des antibiotiques polypeptidiques est en revanche assez rapide et complète.

Distribution :

Extracellulaire

- Au pH sanguin, ils sont ionisés à plus de 99,9 % (vu leur pKa de 10).
- Incapables de franchir les membranes biologiques, restent uniquement dans les liquides extracellulaires (liquides interstitiels). Ils présentent des affinités tissulaires spécifiques importantes pour : les phospholipides membranaires, le tissu musculaire, le rein
- Leur volume de distribution (Vd) est important malgré leur distribution extracellulaire Biotransformations : - Très peu de biotransformations du fait de leur stabilité et de leur défaut de solubilité dans les solvants organiques

Élimination

- Voie rénale (95 %), principalement en nature sous forme inchangée du fait de leur affinité pour les phospholipides membranaires, une partie s'élimine plus lentement en 1 à 3 jours
- Tendence à s'accumuler dans l'organisme, notamment dans le rein ce qui impose toujours des traitements de courte durée^{lx}.

Les principales molécules d'antibiotiques utilisées^{lxi} :

1- Colistine

Pharmacologie :

- Antibactérien du groupe des polymixines, hydrosoluble, basique (pka=10.4)
- Formes chimiques hydrosoluble s : sulfate (>500 g/l), méthanesulfonate sodique (>500 g/l)

1mg colistine-sulfate doit avoir une activité minimum de 19000 U (normes pharmacopée française)

(Soit à environ 95% de pureté par rapport à l'échantillon de référence international),

NB : la colistine n'existe pas en base pure

Pharmacocinétique et résidus :

Résorption digestive	Distribution	Élimination
Pratiquement nulle Biodisponibilité Orale : absence de données (volailles)	Tractus digestive (Voie orale)	Digestive (fécale) (Voie orale)
<p>A.M.M : volailles, voie orale et parentérale</p> <p>LMR : provisoires poulet, poule (muscle, foie, reins, graisse, œufs)</p> <p>T.A. viande et abats ≈ 7jours (voie orale) 21 jours (injection)</p> <p>Œufs ≈ nul (voie orale)</p>		

Activité antibactérienne :

- Action bactéricide (désorganisation de la membrane cytoplasmique bactérienne)
- Résistances bactériennes peu nombreuses et lentes à apparaître car uniquement chromosomique
- Association avec la plupart des antibiotiques et les antibactériens artificiels – effet additif ou synergie avec les β -lactamines, effet additif avec les antibiotiques bactériostatiques (tétracycline, macrolides)

Gram positif		Gram négatif			Bactéries sans paroi	Indications particulières
Staphylococcus	Anaerobies	E.coli	Pasteurella	Salmonella	Mycolasma	Pseudomonas
R	R	HS 100%	HS100%	HS \approx 100%	R	HS

Protocole thérapeutique :

- Poules pondeuses, volaille de chair
- Voie orale : 50 000-100000 UI/kg/jour pendant 3-5 jours
- Voies S/C, I.M : 50000 UI/kg/jour en 2 injections quotidiennes pendant 3 jours maximum

Avantage :

- **Palatabilité :** bonne, pas de refus alimentaire
- **Solubilité dans l'eau :** excellente
- **Stabilité :** bonne en milieu aqueux
- **Tolérance générale ou digestive:**excellent par voie orale
- **Inconvénients précautions d'emploi :**
- **Incompatibilités physicochimiques :** en solution aqueuse avec l'ampicilline
- **Tolérances générales :** médiocre par voie générale (indice thérapeutique \approx 2)

Toxicité générale élevé (néphrotoxicité) si traitement par injection supérieurs à 3jours

Meilleure tolérance générale du méthane sulfonate

Attention au surdosage par voie injectable : tester la sensibilité du lot d'animaux sur quelques individus avant de poursuivre les injections

NB : Contre-indication absolue chez les palmipèdes par voie parentérale (risque mortel)

Tableau 07 : Propriétés antibiotiques : Colistine (Courvalin et Philippon, 1989 ; Duval, 1989a ; Anonyme 4, 2003)^{lxii}.

Propriétés	Colistine
<i>Physico-chimie</i>	Hydrosoluble. basique (pKa = 10.4)
<i>Spectre d activité</i>	Colibacilles, Pasteurelles, Salmonelles, <i>Pseudomonas</i>
<i>Mode d action</i>	Bactéricide sur les bactéries en voie de multiplication ou au repos
<i>Associations possibles</i>	Bêta-lactamines, Macrolides, Tétracyclines, Sulfamides, Triméthoprim, Quinolones
<i>Antagonisme</i>	
<i>Absorption (per os)</i>	Résorption digestive pratiquement nulle
<i>Distribution</i>	Voie orale : tractus digestif Voie IM, SC : extracellulaire
<i>LMR</i>	Non (provisoire)
<i>Délais d attente</i>	- Viande et abats : 7 jours (<i>per os</i>) 21 jours (injections) - Œufs : nul (<i>per os</i>)
<i>Indications</i>	Colibacilloses, Salmonellose
<i>Posologies</i>	50 à 100.000 UI/Kg/j, pendant 3-5 jours SC, IM : 50.000 UI/Kg/j en 2 injections / j, 3 jours au maximum
<i>Précautions</i>	Les injections sont contre-indiquées chez les palmipèdes (néphrotoxicité)

VIII : Les phénicoles

Définition :

Les phénicoles plus précisément le chloramphécol a été probablement l'antibiotique le plus utilisé en médecine vétérinaire, du fait de son large spectre notamment pour les Gram(-) et de son prix de revient intéressant. Malheureusement, ses potentialités basiques nécessitent des temps d'attente longs et stricts et son utilisation n'est pas commode en raison de la nécessité de répétition des administrations dans un même jour pour être efficace, d'où vient

sa toxicité .Actuellement leur utilisation est limitée du fais de leur toxicité surtout médullaire.

Les phénicolés sont des dérivés de l'acide dichloroacétique, porteurs aussi d'un phényle substitué. Le groupement dichloroacétamide est certainement important pour activité l'antibiotique.

Deux molécules seulement sont utilisées en clinique : le chloramphénicol, réservé à l'usage topique en raison de sa toxicité ; et le thiamphénicol^{lxiii}.

Propriétés physico-chimiques :

Ils sont des molécules très simples contiennent une fonction phénylpropanoïde.Ces molécules sont aujourd'hui synthétisées par les chimistes organiciens. Il s'agit principalement du chloramphénicol, Florphenicol, et du thiamphénicol. Le chloramphénicol est une molécule fortement soluble dans les lipides ; c'est une molécule de faible poids moléculaire et qui se lie peu aux protéines^{lxiv}.

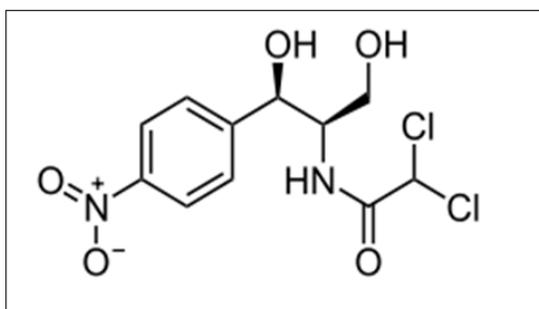


Figure 08: structure chimique de phénicole^{lxv}

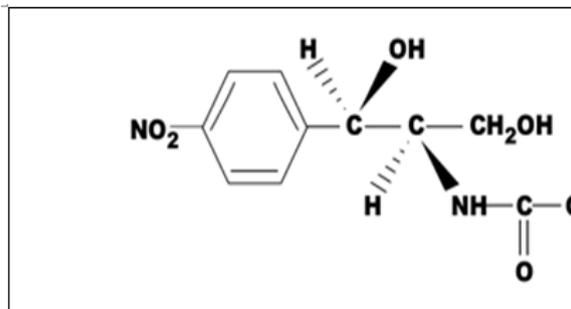


Figure 09: structure chimique de Chloramphénicol^{lxiv}

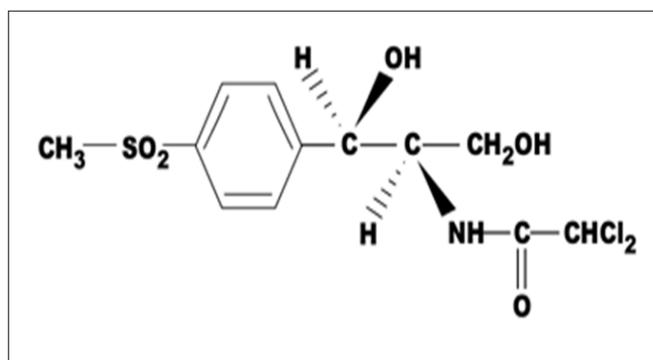


Figure10 : structure chimique Thiamphénicol^{lxv}

Mécanisme d'action :

Sont des antibiotiques agissent sur la synthèse protéique, se fixent sur le ribosome au niveau de site aminoacyl. Ils inhibent l'élongation de la chaîne peptidique et ceci arrête le mouvement des ribosomes le long de l'ARN Messager. Dans le seul cas d' *Haemophilus influenzae* le chloramphénicol est bactéricide par un autre mécanisme encore inconnu. En dehors de ce cas les phénicolés sont des antibiotiques bactériostatiques. A doses plus élevées, le florphénicol est bactéricide contre certaines bactéries^{lxv}.

Spectre d'activation :

Le thiamphénicol est un antibiotique à large spectre, similaire au chloramphénicol sur le plan structural, Il exerce un effet bactériostatique à la fois sur les bactéries à Gram positif et sur les bactéries à Gram négatif^{lxvi}.

Mécanisme de résistance :

Le mécanisme de résistance au thiamphénicol le plus fréquemment observé est acquis par les Microorganismes via une acétyl-transférase (codée par des plasmides), qui inactive le médicament. Les bactéries qui possèdent des chloramphénicol acétyl-transférases (CAT) présentent une résistance croisée complète au thiamphénicol et au chloramphénicol.

L'acétylation des groupes hydroxyles par les CAT empêche le médicament de se lier à la sous-unité ribosomale 50S. Il existe également d'autres mécanismes de résistance, tels que les systèmes d'efflux, l'inactivation par les phosphotransférases et la mutation du site cible ou des barrières de perméabilité. Les plasmides contiennent fréquemment des gènes de CAT, et la plupart des plasmides sont porteurs d'un ou de plusieurs gènes de résistance supplémentaires^{lxvii}.

Caractères pharmacocinétiques :

L'absorption de thiamphénicol à la suite d'une administration cutanée est négligeable (Solution pour pulvérisation cutanée, Solution jaune, transparente).

Le chloramphénicol est une molécule fortement soluble dans les lipides ; c'est une molécule de faible poids moléculaire et qui se lie peu aux protéines. Elle pénètre efficacement dans tous les tissus du corps, y compris le cerveau^{lxviii}.

NB : Interdits en élevage selon la législation algérienne

IX. Les nitro-imidazoles^{lxix}

Metronidazole

Spectre limité aux anaérobies surtout les bacilles Gram – et les Gram + sporulés en association avec la spiramycine

Dimetridazole

- traitement de l'histomonose (dindon),
de la trichomonose (pigeon)

Ronidazole

- Produit actif sur les anaérobies stricts
- Actifs sur certains parasites (protozoaires)
- Potentiellement mutagène et carcinogène (Ronidazole)

Action sur l'ADN:

Ex: les nitro-imidazolés → Dérivés l'hydroxylamine formation d'un complexe avec l'ADN ou provoquant une coupure. *Effet bactéricide.*

X. Dérivés des nitrofuranes^{lxx}

Nitrofurantoïne

1. Furazolidone
2. Furaltidone

Large spectre (Gram + et surtout Gram -) surtout utilisés dans les infections intestinales et urinaires.

- Développement lent des résistances.

NB : Interdits en élevage selon la législation algérienne

XI. Dérivés du noyau Benzyl-pyrimidine^{lxxi}

1. Triméthoprim
2. Baquiloprim

Spectre large

Associés aux sulfamides ; L'association sulfamides - TMP est à spectre large

❖ Les probiotiques

Le terme « probiotique » désigne des espèces bactériennes utilisées à hauteur de l'intestin pour contrer des bactéries pathogènes. Ce moyen a été préconisé dans un but prophylactique ou thérapeutique pour combattre l'installation de bactéries pathogènes ou pour rétablir une flore intestinale dite « normale et équilibrée » lors de dysbactériose. Bien que des succès soient rapportés dans des cas individuels, l'application de ce principe n'a jamais dépassé le seuil empirique. Il faudrait, pour lui donner une base scientifique qui permettrait une utilisation à grande échelle, des résultats d'enquêtes cas-témoins dans des conditions définies et standardisées et des connaissances moléculaires sur les mécanismes impliqués. A ce jour, des travaux dans ce deuxième domaine indiquent que les probiotiques agiraient le plus fréquemment par production de bactériocines toxiques pour d'autres espèces bactériennes^{lxxii}.

- Les micro-organismes probiotiques autorisés aujourd'hui en alimentation avicole :

De nombreuses espèces microbiennes ont été utilisées en tant qu'agents probiotiques. Ces micro-organismes appartiennent aux bactéries du genre *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, et aux levures du genre *Saccharomyces*. Les micro-organismes utilisés en alimentation animale diffèrent sensiblement de ceux utilisés en alimentation humaine. Ces variantes intègrent les différences rencontrées au niveau des objectifs d'efficacité, des aspects sécuritaires, des fréquences d'ingestion, des contraintes de fabrication ou encore de stockage ou encore de la réglementation

Les additifs probiotiques sont principalement mono-souche (85%), seuls quelques additifs contiennent deux souches (15%). Cette tendance tient vraisemblablement du fait que la préparation des dossiers scientifiques et le processus d'homologation sont longs et difficiles. Cependant, là encore, la situation évolue et plusieurs produits contenant deux ou plusieurs souches sont actuellement examinés par l'EFSA^{lxxiii}.

Tableau 07 : micro-organismes probiotiques autorisés en Europe pour la volaille (liste publiée par L'AFCA-CLAL, dernière mise à jour Mars 2009)^{lxxiv}.

Les antibiotiques

	Espèces animales	Souches avec appellation commerciale	N° Enr
Stabilisante de la flore	Poulets d'engraissement	<i>Bacillus subtilis</i> C-3120-DSM 15544 – CALSPORIN – Calpisco.Ltd – ORFFA	4b1720
		<i>Bacillus subtilis</i> DSM 17299 – O35/ Chr.Hansen	4b1821
		<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> CECT 5940 – ECOBIAL/ norel SA	4b1822
		<i>Enterococcus faecium</i> DSM 3530 BIOMIN IMB52 / Biomin GmbH	4b1850
	Dindes engraissement	<i>Bacillus cereus var. toyoi</i> NCIMB 40112/CNCM I-1012 TOYOCERIN/ Rubinum	4b1701
Micro-organismes	Dindons engraissement	<i>Bacillus licheniformis</i> DSM5749 et <i>Bacillus subtilis</i> DSM5750 BIOPLUS2B	E1700
		<i>Enterococcus faecium</i> DSM 10663/ NCIMB 10415- Oralin	E1707
		<i>Lactobacillus farciminis</i> CNCM MA 67/4R - BIACTION	12
	Poulets engraissement	<i>Bacillus cereus var. toyoi</i> NCIMB 40112/CNCM I61012 – TOYOCERIN	E1701
		<i>Enterococcus faecium</i> NCIMB 10415-CYLACTIN	E1705
		<i>Enterococcus faecium</i> DSM 10663/NCIMB 10415- ORALIN	E1707
		<i>Enterococcus faecium</i> NCIMB 11181-LACTIFERM	15
		<i>Enterococcus faecium</i> ATCC 59519 et <i>Enterococcus faecium</i> ATCC 55593- PROPIOS-PDFM	E1709
		<i>Enterococcus faecium</i> CECT 4515-FECINOR	18
		<i>Pediococcus acidilacti</i> CNCM MA18/5M-Bactocell- FERMAID	E1712
		<i>Lactobacillus farciminis</i> CNCM MA 67/4R-BIACTON	12
	Poulets pondeuses	<i>Lactobacillus farciminis</i> CNCM MA 67/4R-BIACTON	12
		<i>Lactobacillus acidophilus</i> D2/CLS CECT 4529	E1715

Jusqu'à présent, les additifs microbiens selon cette réglementation, peuvent revendiquer des propriétés zootechniques (relatives aux performances de croissance des animaux), digestives et stabilisatrices de la microflore intestinale. Cependant force est de constater qu'en élevage, les propriétés des microorganismes dépassent les seuls effets « croissance », qui doivent plutôt être considérés comme une résultante de l'amélioration de l'état de santé général de l'animal. Ces dernières années, des études scientifiquement ont ainsi élargi le potentiel d'utilisation des souches probiotiques. Des applications préventives de pathologies digestives ou immunostimulantes ont ainsi été démontrées aussi bien en élevage porcin qu'avicole. Dans un contexte d'assainissement des pratiques d'élevage vers une stratégie plus naturelle et respectueuse de l'environnement et du bien-être animal, les microorganismes probiotiques présentent donc un réel potentiel de développement commercial.

Tableau 08 : principaux critères de sélection des probiotiques. Adapté de (Klaenhammer and Kullen 1999 ; Saarela, Mogensen et al. 2000 ; Ouwehand, Salminen et al. 2002 ; Gueimonde and Salminen 2006)^{lxxv}.

Critère de sécurité	<ul style="list-style-type: none"> • Identification taxonomique précise • Origine humaine pour utilisation chez l'humain • Souche caractérisée par des techniques phénotypiques et génotypiques • Historique de non pathogénicité et non invasion de l'épithélium intestinal • Pas de transmission possible de gènes de résistance aux antibiotiques
Critères fonctionnels	<ul style="list-style-type: none"> • Tolérance l'acidité, la bile et aux enzymes digestives • Adhésion aux cellules intestinales et persistance dans le tractus intestinale • Production de substances antimicrobiennes (bactériocines, acides organiques, peroxyde d'hydrogène ou autres composés inhibiteurs et antagonisme envers les pathogènes • Immunomodulation • Aptitude produire des effets bénéfiques sur la santé
Critères technologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Stabilité au cours des procédés de production et dans le produit fini • Conservation des propriétés probiotiques après production • Non modification des propriétés organoleptiques du produit fini

Les prébiotiques :

Par définition les prébiotiques sont des ingrédients des aliments indigestibles, qui ont un effet bénéfique sur l'animal par le biais d'une stimulation de la croissance et/ou de l'activité d'un nombre restreint d'espèces bactériennes déjà résidente dans la flore digestive de l'animal ce qui peut contribuer à l'amélioration de la santé de l'animal (Gibson et Roberfroi, 1995 ; Piva,1999 ; Schrezenmeir et De Vreseal, 2001 ; Rastall et Gibson, 2004 ; Cummings et Kong,2004 ; Fao/Who, 2004). Par conséquent, un produit sera classé comme prébiotique des qu'il répond aux trois conditions suivantes : (Suskovic et al, 2001 ; Ferket, 2002 ; Fooks et Gibson, 2002 ; Gibson et al, 2004).

- Etre ni hydrolysé, ni absorbé dans le tractus gastro-intestinal.
- Etre sélectif pour un nombre limité de bactéries endogènes.
- Modifier la microflore intestinale en améliorant sa composition.
- Tout ceci doit nécessairement induire une modification de la composition de la flore, amélioration ainsi l'état de la santé de l'hôte.

Compte tenu de ces critères particuliers, on constate que la plupart des prébiotiques sont des hydrates de carbones non digestibles pour l'hôte^{lxxvi}.

Différentes classes des prébiotiques :

On distingue différentes classes de prébiotiques, selon la taille de la molécule ou suivant leur origine, naturelle ou synthétique (Van immerseel al,2003 ; Gibson et al,2004).

1- **Les hexoses**, telles que le fructose, glucose, galactose et mannose, et les pentoses tels que le ribose, xylose et arabinose sont les monosaccharides prébiotiques les plus importants. Le galactose est disponible sous forme de disaccharides tels que le lactose. Cependant le monosaccharide le plus couramment utilisé comme prébiotique est certainement le mannose.

2- Les disaccharides naturels

Les plus couramment utilisés sont le sucrose, le lactose et le maltose.

3- Les oligosaccharides (Conway, 2001)

Sont produits la plupart du temps par synthèse ou par hydrolyse enzymatique, soit à partir des hexoses monosaccharidiques, soit à partir de la paroi de cellules microbiennes ou par fermentation de polysaccharides. Parmi les oligosaccharides, les fructo-oligosaccharides (FOS) occupent certainement une place importante^{lxxvii}.

conclusion

Conclusion

L'antibiothérapie a pour but de lutter contre les infections bactériennes (traitement curatif) ou de prévenir ces infections (traitement préventif). L'efficacité des antibiotiques disponibles a trop fait placer la bactérie au cœur de l'infection et l'antibiotique au centre du traitement en négligeant la prise en compte des différentes composantes de l'infection bactérienne. Elle a banalisé leur prescription et a entraîné une utilisation non raisonnée des antibiotiques. Tant en médecine humaine que vétérinaire, une telle utilisation, non contrôlée, peut entraîner des phénomènes de résistance, et donc d'inefficacité. Dans certains cas, notamment chez l'homme, l'ampleur des résistances est préoccupante. Par ailleurs, on constate un très net ralentissement de la découverte de nouvelles molécules. Cette nouvelle situation oblige les médecins et les vétérinaires à davantage de réflexions dans leur prescription et à de nouvelles pratiques de l'antibiothérapie.

Référence

-
- ⁱ Benkhonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »
- ⁱⁱ Dr Adnene toumi service des maladies infectieuses CHU Fattouma Bourguiba
- ⁱⁱⁱ <https://fr.wikipedia.org/wiki/Aminoside>
- ^{iv} Benkhonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »
- ^v Site de college nationale de pharmacologie medicale
«[https://pharmacomedicale.org/Medicament%20\(pour%20sp%C3%A9cialites/ite%20/Aminosides\)](https://pharmacomedicale.org/Medicament%20(pour%20sp%C3%A9cialites/ite%20/Aminosides)) »
- ^{vi} Benkhonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »
- ^{vii} Site de college nationale de pharmacologie medicale
«[https://pharmacomedicale.org/Medicament%20\(pour%20sp%C3%A9cialites/ite%20/Aminosides\)](https://pharmacomedicale.org/Medicament%20(pour%20sp%C3%A9cialites/ite%20/Aminosides)) »
- ^{viii} Benkhonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »
- ^{ix} (Courvalin et Philippon, 1989 ; Duval, 1989a ; Anonyme 4, 2003).
- ^x Benkhonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »
- ^{xi} Scrigroup www.scrigroup.com/limba/franceza/153
- ^{xii} <https://fr.wikipedia.org/wiki/sulfamide>
- ^{xiii} www.pharmaetudes.com/ressource/cour%20internat/section5/23_sulfamides.association
[PDF](#)
- ^{xiv} www.pharmaetudes.com/ressource/cour%20internat/section5/23_sulfamides.association
[PDF](#)
- ^{xv} www.pharmaetudes.com/ressource/cour%20internat/section5/23_sulfamides.association
[PDF](#)
- ^{xvi} www.pharmaetudes.com/ressource/cour%20internat/section5/23_sulfamides.association
[PDF](#)
- ^{xvii} Benkhonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »

-
- ^{xviii} (CourvalinetPhilippon, 1989 ; Duval, 1989a ; Anonyme 3, 1994 ; Anonyme 4, 2003).
- ^{xix} Benkhdonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »
- ^{xx} « Sovietik67.free.fr/ pdf »
- ^{xxi} <https://fr.wikipedia.org/wiki/tétracyclines>
- ^{xxii} Benkhdonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »
- ^{xxiii} « Pr Agrégé Samir Benyoussef ENMVST 2011 »
- ^{xxiv}
- ^{xxv} « Sovietik67.free.fr/ pdf »
- ^{xxvi} Benkhdonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »
- ^{xxvii} (Courvalin et Philippon, 1989 ; Duval, 1989a ; Anonyme 4, 2003).
- ^{xxviii} Benkhdonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »
- ^{xxix} « Unt_Ori2.crihan.fr/unspf/2014.Besancon.Girard_thernier_Betalactame/co/b_5html »
- ^{xxx} <https://fr.wikipedia.org/wiki/bétalactame>
- ^{xxxi} Benkhdonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »
- ^{xxxii} « CHAL centre hospitalier alpes léman pdf »
- ^{xxxiii} « CHAL centre hospitalier alpes léman pdf »
- ^{xxxiv} Pharmacomédicale.org (Site du collège national de pharmacologie médicale)
- ^{xxxv} Benkhdonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »
- ^{xxxvi} (Courvalin et Philippon, 1989)
- ^{xxxvii} Benkhdonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »
- ^{xxxviii} « Unt_Ori2.crihan.fr »
- ^{xxxix} <https://fr.wikipedia.org/wiki/macrolides>
- ^{xl} www.pharmaetude.com
- ^{xli} Benkhdonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »

-
- xlii www.pharmaetude.com(pdf)
- xliii www.pharmaetude.com(pdf)
- xliv Benkhdonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »
- xlv (Courvalin et Philippon, 1989 ; Duval, 1989a ; Anonyme 3, 1994 ; Anonyme 4, 2003)
- xlvi <http://fr.wikipedia.org>
- xlvii www.pharmaetude.com
- xlviii Benkhdonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »
- xlix Pharmacomedicale.org/médicaments
- ¹ www.membio.fr/html/bact/ba_an_atbp.html
- li www.pharmaétudes.com
- lii Benkhdonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »
- liii (Courvalin et Philippon, 1989 ; Duval, 1989 ; Anonyme 3, 1994 ; Anonyme 4, 2003)
- liv www.futura.sciences.com/santé/définitions/médecine.polypeptide
- lv Benkhdonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »
- lvi <https://fr.wikipedia.org/wiki/polypeptide>
- lvii www.futura.sciences.com/santé/définitions/médecine.polypeptide
- lviii Benkhdonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »
- lix « pharmatox.files.wordpress.com »
- lx « pharmatox.files.wordpress.com »
- lxi Benkhdonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »
- lxii (Courvalin et Philippon, 1989 ; Duval, 1989a ; Anonyme 4, 2003)
- lxiii Benkhdonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »
- lxiv <https://fr.wikipedia.org>
- lxv Benkhdonda Maaamar et Borradjaj Faysal «L'utilisation des anti-infectieux en aviculture et réalité en médecine vétérinaire thèse 2007 »

-
- ^{lxvi} « Résumé des caractéristiques du produit pdf »
- ^{lxvii} « Résumé des caractéristiques du produit pdf »
- ^{lxviii} « Résumé des caractéristiques du produit / [fmed.13.weebly.com/classification d'ATB pdf](http://fmed.13.weebly.com/classification-d-ATB-pdf) »
- ^{lxix} AB familles ppt (cours, prof Hammoudi abdelhamid)
- ^{lxx} AB familles ppt (cours, prof Hammoudi abdelhamid)
- ^{lxxi} AB familles ppt (cours, prof Hammoudi abdelhamid)
- ^{lxxii} Larouci Saliha « contribution à l'étude des probiotiques et prébiotiques comme alternatives aux antibiotiques en aviculture : MFE en vue de l'obtention du diplôme de magister 2012_2013 »
- ^{lxxiii} Larouci Saliha « contribution à l'étude des probiotiques et prébiotiques comme alternatives aux antibiotiques en aviculture : MFE en vue de l'obtention du diplôme de magister 2012_2013 »
- ^{lxxiv} (Liste publiée par L'AFCA-CLAL, dernière mise à jour Mars 2009)
- ^{lxxv} (Klaenhammer and Kullen 1999 ; Saarela, Mogensen et al. 2000 ; Ouwehand, Salminen et al. 2002 ; Gueimonde and Salminen 2006)
- ^{lxxvi} Larouci Saliha « contribution à l'étude des probiotiques et prébiotiques comme alternatives aux antibiotiques en aviculture : MFE en vue de l'obtention du diplôme de magister 2012_2013 »
- ^{lxxvii} Larouci Saliha « contribution à l'étude des probiotiques et prébiotiques comme alternatives aux antibiotiques en aviculture : MFE en vue de l'obtention du diplôme de magister 2012_2013 »