

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 :

Les Antibiotiques en médecine vétérinaire

Présenté par :

REDJALA DJAOUIDA

Encadré par :

Mme MAHOUZ FATIMA

Année universitaire : 2017 – 2018

Remerciements

Je remercie ALLAH qui m'aide et me donne la patience, la volonté, le courage et la santé durant ces longues années d'étude.

J'exprime également ma gratitude à mon encadreure madame MAHOUZ FATIMA de m'avoir proposé ce sujet de recherche, s'est toujours montrer à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Et en fin j'adresse mes s'incère remerciements a mes parents, mes frères, ma sœur, et a toutes mes amies.

Dédicace

A vous mes parents

Rien n'aurait été possible sans vous

Avec tous mon amour

A mes frères et ma sœur

Tout simplement merci

Pour votre gentillesse et vos conseils

A tous mes familles

A toutes mes chers amies: Mounia , Sanaa ,

Iman .

Table des matières :

INTRODUCTION.....	7
CHAPITRE 1 : GENERALITIE SUR LES ANTIBIOTIQUES	9
1. Définitions	10
2. Découverte des antibiotiques.....	11
3. Classification des antibiotiques	13
3.1 Critères de classification.....	13
3.1.1 Classification selon l'origine.....	13
3.1.2 Classification en familles d'antibiotiques.....	13
3.1.3 Classification selon le mécanisme d'action des antibiotiques.....	15
3.1.4 Classification des antibiotiques en fonction de leur spectre d'activité.....	18
4. Propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des antibiotiques	20
4.1 Propriétés pharmacodynamiques.....	20
4.1.1 Effet antibactérien	21
4.2 Propriétés pharmacocinétiques.....	26
4.2.1 Résorption	26
4.2.2 Distribution.....	26
4.2.3 Biotransformations	27
4.2.4 Elimination	28
5. Association d'antibiotiques	30
5.1 Règles d'associations d'antibiotiques.....	30
5.2 Conséquences d'association d'antibiotiques	31
CHAPITRE 2: USAGES DES ANTIBIOTIQUES EN MEDECINE VETERINAIRE.....	33
1. Utilisation des antibiotiques chez les animaux.....	34
1.1 Traitement thérapeutique.....	34
1.2 Traitement métaphylactique	35
1.2.1 Avantages et limites	35
1.3 Traitement préventif	35
1.3.1 Règles de l'antibiothérapie.....	36
2. Principes de l'utilisation prudente	37
2.1 Etablissement du diagnostic	39
2.2 Recours à l'antibiogramme.....	39
3. Différentes voies d'administration d'un médicament antibiotique, modalités d'usage.....	39
3.1 Administration en fonction de la taille du groupe d'animaux	39
3.1.1 Traitement individuel	39
3.1.2 Traitement collectif	40

3.1.3	Voie orale	40
3.1.4	Voie parentérale.....	40
3.1.5	Voie locale.....	40
3.2	Observance	40
3.2.1	Automédication-pharmacie d'élevage.....	41
4.	Particularités liées à l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire, notamment chez l'animal destiné à l'alimentation	42
4.1	Utilisation thérapeutique	42
4.2	Utilisation zootechnique.....	44
5.	Résistance aux antibiotiques.....	44
6.	Mauvais usage des antibiotiques en pratique vétérinaire	45
7.	Différentes molécules antibiotiques et leur prescription	45
7.1	Pénicilline.....	45
7.1.1	Indication:.....	45
7.1.2	Pharmacodynamie:	46
7.1.3	Pharmacocinétique:	46
7.1.4	Contre indication:	46
7.1.5	Effets indésirables:	46
7.1.6	Interactions:	47
7.1.7	Précautions particulières:.....	47
7.1.8	Reproduction & lactation:	47
7.1.9	Formes pharmaceutiques	47
7.2	Tétracycline.....	48
7.2.1	Indication.....	48
7.2.2	Pharmacodynamie:	48
7.2.3	Pharmacocinétique:	48
7.2.4	Contre indication:	49
7.2.5	Effets indésirables:	49
7.2.6	Interactions:	49
7.2.7	Reproduction & lactation:	50
7.3	Macrolide.....	50
7.3.1	Indication:.....	50
7.3.2	Pharmacodynamie:	51
7.3.3	Pharmacocinétique:	51
7.3.4	Contre-indication:.....	51
7.3.5	Effets indésirables:	52

7.3.6	Interactions:	52
7.3.7	Précautions particulières:.....	52
7.3.8	Reproduction & lactation:	52
7.4	Sulfamide.....	52
7.4.1	Indication:.....	52
7.4.2	Pharmacodynamie:	53
7.4.3	Pharmacocinétique:	54
7.4.4	Contre-indication:.....	54
7.4.5	Effets indésirables:	54
7.4.6	Interactions:	54
7.4.7	Précautions particulières:.....	54
7.4.8	Reproduction & lactation:	54
7.5	Aminoside	55
7.5.1	Indication:.....	55
7.5.2	Pharmacodynamie:	56
7.5.3	Pharmacocinétique:	56
7.5.4	Effets indésirables:	56
7.5.5	Interactions:	56
7.5.6	Précautions particulières.....	57
7.5.7	Reproduction & lactation	57
7.6	Lincosamide	57
7.6.1	Indication:.....	57
7.6.2	Pharmacodynamie:	58
7.6.3	Pharmacocinétique:	58
7.6.4	Contre-indication:.....	59
7.6.5	Effets indésirables:	59
7.6.6	Interactions:	59
7.6.7	Reproduction & lactation:	59
CONCLUSION		60
BIBLIOGRAPHIE		62

LISTE DES TABLEAUS :

Tableau 01 : Découverte de quelques molécules antibiotiques.....	12
Tableau 02 : Principales familles d'antibiotiques..	14
Tableau 03 : Classification des antibiotiques en fonction de leur spectre	18
Tableau 04 : Spectre d'activité des antibiotiques selon la nature de la paroi bactérienne	19
Tableau 05 : Antibiotiques bactériostatiques et bactéricides.	21
Tableau 06 : Propriétés antibactériennes et indications principales des antibiotiques.....	30
Tableau 07 : Effets possibles d'une combinaison d'antibiotiques	31
Tableau 08 : Association possibles de différentes familles antibiotiques	32
Tableau 09 : Usage prudent des antibiotiques	38
Tableau 10 : Antibiotiques autorisés pour l'animal en tant que médicament	43

LISTE DES FIGURES :

Figure 01 : Principaux sites d'action des antibiotiques.....	15
Figure 02 : Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques	21
Figure 03 : Détermination de la CMI par dilution en milieu liquide	22
Figure 04 : Détermination de la CMI en µg/ml par dilution en milieu gélosé.....	23
Figure 05 : Méthode E-test.....	23
Figure 06 : Activité bactéricide et bactériostatique.....	25

INTRODUCTION

Les anti-infectieux occupent une place importante en médecine vétérinaire.

L'importance des antibiotiques et des antibactériens est considérable en médecine en raison de leur efficacité pour combattre les infections bactériennes animales, associée en général à une faible toxicité (**Merck,2008**).

Les antibiotiques sont des substances chimiques originellement produites par des micro-organismes. De nos jours, ils sont aussi obtenus par synthèse ou semi-synthèse. A faible concentration, ces molécules peuvent inhiber la croissance, voire même détruire, des bactéries (**Merck,2008**).

Leur importance est capitale dans la lutte contre les maladies infectieuses. Ces molécules sont employées dans de nombreux domaines comme principal moyen de lutte contre les infections bactériennes. Elles sont utilisées en médecine humaine mais également en médecine vétérinaire, que ce soit dans les élevages d'animaux de production ou pour soigner les animaux de compagnie. Et sont la seconde classe de médicaments utilisés en médecine vétérinaire. Ils représentent environ 20% du volume des produits pharmaceutiques vétérinaires utilisé (**Toutain, 2007**).

CHAPITRE I

GENERALITES SUR LES **ANTIBIOTIQUES**

L'avènement des anti-infectieux en médecine vétérinaire et humaine a complètement révolutionné le domaine médical et entraîné une réduction importante de la mortalité associée aux infections, il a par ailleurs contribué au développement de l'élevage, notamment l'élevage intensif.

Ces anti-infectieux sont classés en deux catégories :

- Des composés d'origine naturelle produits par des organismes : les antibiotiques.
- Des composés artificiels : les antibactériens de synthèse ou antibio-mimétiques.

1. Définitions

On distingue plusieurs définitions des antibiotiques.

Un antibiotique est un dérivé produit par le métabolisme de micro-organismes possédant une activité anti-bactérienne à faible concentration et n'ayant pas de toxicité pour l'hôte. Cette notion a été étendue aux molécules obtenues par héli synthèse (**Jacques ,1999**).

De manière simplifiée un antibiotique est dans le domaine médical, « une substance chimique organique d'origine naturelle ou synthétique inhibant ou tuant les bactéries pathogènes à faible concentration et possédant une toxicité sélective ». Par toxicité sélective, on entend que celle-ci est spécifique des bactéries et que la molécule antibiotique n'affecte pas l'hôte infecté, au moins aux doses utilisées pour le traitement.

Plus généralement, pour les microbiologistes et les chimistes , un antibiotique est une substance anti-bactérienne (**Ronald,2003**).

Il a existé des variantes dans cette définition qui diffèrent par la présence ou non des concepts de toxicité sélective, d'origine microbienne et de limitation de cible aux seules bactéries. Les antiseptiques ne sont pas des antibiotiques. Leur fonction est de tuer un maximum de germes (bactéries, champignons, virus), leur mode d'action n'est pas spécifique, ils ne s'utilisent que localement en application externe et mal employés (trop concentrés par exemple) ils peuvent provoquer des lésions et/ou retarder la cicatrisation.

Les antibiotiques ne sont généralement pas actifs contre les virus. Un produit luttant contre les virus est un antiviral. Toutefois, des études en cours tendent à démontrer une certaine efficacité de quelques antibiotiques dans des cas particuliers (**Wang,2016**).

Les antibiotiques sont des substances d'origine naturelle, produites par des micro-organismes, qui à très faible concentration, ont le pouvoir d'inhiber la croissance, voire de détruire des bactéries ou d'autres microorganismes (**Waksman,1944**).

2. Découverte des antibiotiques

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

En 1932, Gerhard Domagk met au point chez Bayer AG le Prontosil, un sulfamidé, le premier antibiotique de synthèse. C'est toutefois la découverte subséquente, à l'Institut Pasteur, dans le laboratoire de chimie thérapeutique dirigé par Ernest Fourneau, des propriétés antibiotiques du sulfanilamide, agent actif du Prontosil, (découverte publiée en 1935 par Jacques et Thérèse Tréfouel, Federico Nitti et Daniel Bovet) qui ouvrira effectivement la voie à la sulfamidothérapie (**Heather,2006**).

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

En 1944, Selman A. Waksman, Albert Schatz et E. Bugie découvrent la streptomycine, le premier antibiotique ayant un effet sur le bacille de Koch, rendant ainsi possible le traitement de la tuberculose. En 1952, commercialisation sous la marque Ilosone de l'érythromycine, premier macrolide connu, nouvellement isolée par J. M. McGuire, de la firme Eli Lilly. En 1956 est découverte la vancomycine. Suivent alors le développement des quinolones à partir de 1962 et leurs dérivés, les fluoroquinolones dans les années 1980 (**Mcdermott et Rogers ,1982**).

découverte de quelques molécules figurent dans le tableau 1.

Micro-organisme	Famille	Molécule	Date de découverte
<i>Penicillium</i>	Pénicillines	Pénicilline	1929
<i>Streptomyces</i>	Aminoglycosides	Streptomycine	1944
		Néomycine	1949
		Kanamycine	1957
		Tobramycine	1967
		Amikacine	1975
	Tétracyclines	Chlortétracycline Oxytétracycline	1948 1949
	Quinolones	Acide nalidixique	1962
<i>Cephalosporum</i>	Phénicolés	Chloramphénicol	1946
	Macrolides	Erythromycine	1952
	Céphalosporines	Céphalotine	1954

Tableau 1 : Découverte de quelques molécules antibiotiques (Maillard,2002)

Les antibiotiques peuvent donc être d'origine naturelle, semi-synthétique ou produits en totalité par synthèse chimique. Actuellement, les principaux composés antibactériens employés en médecine vétérinaire sont issus de bactéries actinomycétales du genre *Streptomyces*, de champignons ou de bacilles. Les composés les plus récents ont été produits par semi-synthèse et par synthèse (Enriquez,2002).

3. Classification des antibiotiques

Actuellement, il existe un nombre très important d'antibiotiques. Il est plus facile pour le praticien, en vue d'une prescription, d'avoir un classement rigoureux des molécules existantes.

Une famille d'antibiotiques regroupe des composés dont les structures chimiques sont proches. Les modes d'action, ainsi que les spectres d'action, sont aussi semblables. Cette famille pourra ensuite être subdivisée en groupes et en sous-groupes. Cependant, il faut noter qu'il existe des antibiotiques orphelins, n'appartenant à aucune famille tels que l'acide fusidique, la fosfomycine (**Enriquez,2002**).

3.1 Critères de classification

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères :

- Leur origine : (bio-synthétisés par des champignons, des bacilles ou des Streptomyces, artificiels).
- Leur structure chimique (dérivés d'acides aminés, hétérosidiques ou polycycliques).
- Le type de leur activité antibactérienne...etc. (**Enriquez,2002**).

3.1.1 Classification selon l'origine

On distingue trois grands groupes d'antibiotiques :

- Les antibiotiques naturels, élaborés par les micro-organismes :
 - Des champignons inférieurs : Penicillium, Cephalosporium.
 - Des bactéries : Bacillus et surtout Streptomyces (90% des antibiotiques sont produits par des Streptomyces).
- Les antibiotiques hémisynthétiques ou de ½ synthèse : ils résultent de la transformation chimique des composés naturels.
- Les antibiotiques artificiels : obtenus par synthèse chimique. (**Enriquez,2002**).

3.1.2 Classification en familles d'antibiotiques

Cette classification est la plus utilisée car fondée sur la structure chimique de base d'un chef de file, premier d'une série elle regroupe « en familles » ou « classes » des produits ayant des caractéristiques communes : de structure, de spectre d'activité, de cible moléculaire bactérienne de sensibilité à des mécanismes de résistance (résistances croisées) et d'indications cliniques. (**Enriquez,2002**).

CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES

Les principales familles d'antibiotiques sont présentées dans le Tableau 2.

Famille	Sous-famille	Origine	Molécule(s)
Bêta-Lactamines	Pénicillines	Naturelle	Pénicilline G
		Semi-Synthétique	Oxacilline et Cloxacilline (groupe M) Ampicilline et amoxicilline (groupe A)
	Céphalosporines	Naturelle ou Semi-synthétique	Céfalocone, Cefalexine (1 ^{ère} génération)
			Céfalonium (2 ^{ème} génération)
			Céfopérazone, Ceftiofur (3 ^{ème} génération)
			Cefquinome (4 ^{ème} génération)
	Polypeptides		Naturelle
Naturelle ou semi-synthétique			
	Macrolides		Naturelle ou semi-synthétique
Tétracyclines		Naturelle ou semi-Synthétique	Oxytétracycline, chlortétracycline
Phénicolés		Semi-synthétique	Florfénicol
Apparentés aux Macrolides	Lincosamides	Naturelle	Lincomycine, clindamycine
Sulfamides		Synthétique	Sulfaguanidine, sulfadimidine, sulfadiméthoxine...
Quinolones		Synthétique	Acides nalidixique et oxolinique (1 ^{ère} génération)
			Fluméquine (2 ^{ème} génération)
			Enro-, dano-, marbo-, difloxacin (3 ^{ème} génération)

Tableau 2 : Principales familles d'antibiotiques. (Enriquez et al ,2002).

3.1.3 Classification selon le mécanisme d'action des antibiotiques

Les différentes classes d'antibiotiques ont des mécanismes d'action différents et le plus souvent plusieurs effets sur une bactérie.

Les cibles d'action des antibiotiques sont variées : ribosomes, paroi bactérienne, topoisomérases, etc. avec comme conséquences l'inhibition de la synthèse protéique, l'inhibition de la synthèse de la paroi, l'altération de la structure de acides nucléiques. Ces mécanismes d'action font entrer en jeu des interactions entre antibiotique et cible d'action.

L'action de l'antibiotique sur une espèce bactérienne dépend donc de la présence de la cible au sein de la cellule bactérienne ou de la capacité d'accès à cette cible (Maillard, 2002).

Les figures 1 résume les principaux sites d'action des antibiotiques

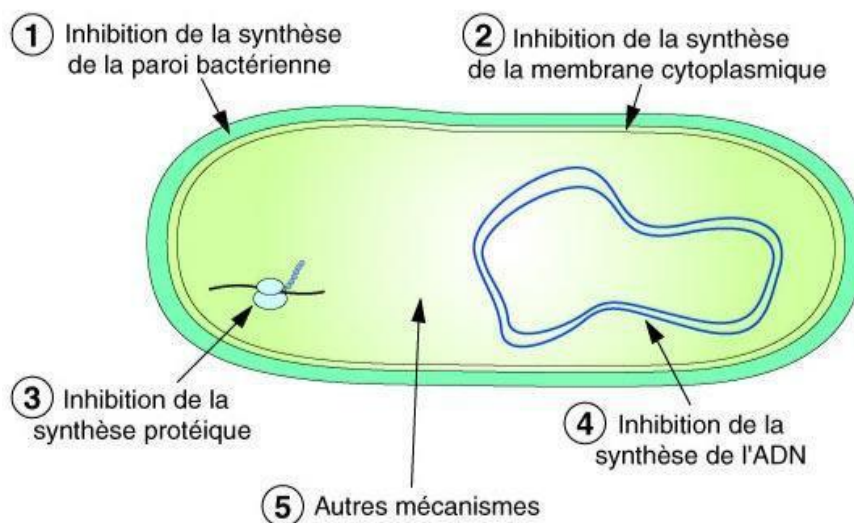


Figure 1 : Principaux sites d'action des antibiotiques (Maillard, 2002).

Les antibiotiques actuels peuvent se diviser en 5 groupes, en fonction de leur cible pharmacologique.

3.1.3.1 Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne

Dans cette catégorie, nous trouvons :

- les β -lactamines, qui inhibent la transpeptidase intervenant dans la synthèse de la paroi; ils sont actifs que sur les bactéries en croissance qui synthétisent du peptidoglycane.
- les glycopeptides (vancomycine, ristocétine et teicoplanine) qui se lient à un intermédiaire de synthèse.

- Aucune cible n'est atteinte chez les bactéries à Gram négatif car ces antibiotiques ne peuvent pas traverser la membrane externe. Ceci explique que les glycopeptides ont un spectre étroit limité aux bactéries à Gram positif (principalement streptocoques, entérocoques et staphylocoques). Chez les bactéries à Gram positif, ces antibiotiques diffusent librement à travers les mailles du peptidoglycane. En revanche, ils ne peuvent traverser la membrane cytoplasmique et leur action s'exerce sur la paroi en formation.
- La bacitracine est active uniquement sur les bactéries à Gram positif (la membrane externe des bactéries à Gram négatif est imperméable à cette molécule) .(**Kaplan,1998**)

3.1.3.2 Antibiotiques inhibiteurs de la membrane cytoplasmique

En raison de la similitude entre les membranes des cellules bactériennes et des cellules eucaryotes, les antibiotiques actifs sur la membrane sont toxiques et seul un nombre restreint de molécules a trouvé une utilisation thérapeutique.

Les polymyxines : polymyxine B et polymyxine E (colistine) sont constituées d'un polypeptide cyclique et d'un acide gras. Par leur extrémité hydrophobe, ces antibiotiques pénètrent à l'intérieur de la membrane et s'incorporent à la couche lipidique alors que l'extrémité hydrophile reste orientée vers l'extérieur. Il en résulte une désorganisation de la structure membranaire ce qui provoque la mort de la cellule.

Les polymyxines actives sur les bactéries à Gram négatif, agissent tout d'abord sur la membrane externe entraînant des modifications morphologiques comme la formation de vésicules, puis la membrane cytoplasmique est atteinte ce qui provoque la fuite de substances intracellulaires et la mort des bactéries(**Walters,1993**).

3.1.3.3 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des protéines

Ce sont les composés les plus nombreux.

Les ribosomes procaryotes ne sont pas constitués des mêmes protéines que les ribosomes eucaryotes, et ont d'ailleurs des coefficients de sédimentation différents .

Il existe des inhibiteurs :

- de la sous-unité 50 Svedberg, qui empêchent la fixation d'un nouvel acide aminé sur la chaîne en croissance (phénicolés) ou le transfert de la chaîne en croissance du site A vers le site P (macrolides, lincosamides, streptogramines).
- de la sous-unité 30 Svedberg, qui empêchent ou perturbent la liaison des aminoacyl-ARNt aux ribosomes (tétracyclines, aminoglycosides) (**Brosius,1978**).

3.1.3.4 Antibiotiques actifs sur le métabolisme des acides nucléiques et de leurs précurseurs

On distinguera les antibiotiques actifs d'une part sur la synthèse des ARN et d'autre part, sur la synthèse des ADN ou de leurs précurseurs.

- Les inhibiteurs de l'ARN polymérase sont représentés par la classe des ansamycines, tandis que les inhibiteurs des topoisomérases regroupent les quinolones.

Ces 2 familles d'antibiotiques doivent leur spécificité d'action aux différences qui existent entre les enzymes procaryotes et eucaryotes et qui permettent la reconnaissance spécifique d'un type de cible exclusivement .

- Les sulfamides agissent sur la synthèse de l'acide folique, un cofacteur de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques à incorporer dans les acides nucléiques. Leur spécificité d'action provient du fait que les eucaryotes ne synthétisent pas d'acide folique.
- Les diaminopyridines inhibent la réduction de l'acide folique en tirant parti de la différence de sensibilité de la dihydrofolate réductase bactérienne par comparaison avec l'enzyme des cellules eucaryotes (**Damase,1998**).

3.1.3.5 Antibiotiques inhibiteurs des voies métaboliques

Chez les procaryotes, le métabolisme procède de voies très variées car ils ont acquis une capacité d'adaptation à la vie dans des milieux nutritifs et des conditions de survie très différents des eucaryotes. Malgré ce fait le nombre de molécules d'antibiotiques agissant à ce niveau et utilisables en clinique est très réduit (**Baker,1998**).

3.1.3.6 Antibiotiques anti-anaérobies

Certaines bactéries sont capables de vivre en anaérobie en utilisant des voies d'oxydoréduction indépendantes de l'oxygène, et peuvent atteindre des niveaux de potentiel redox nettement plus bas que chez les eucaryotes. Ceci permet l'activation métabolique spécifique de certaines molécules, comme les nitroimidazoles, et leur confère un effet particulier sur ces organismes (et d'autres parasites anaérobies).

Les modes d'action sont très nombreux. Il est important de les connaître car ils permettent de comprendre les mécanismes de résistances naturelle et acquise des bactéries (**Baker,1998**).

3.1.4 Classification des antibiotiques en fonction de leur spectre d'activité

Le spectre d'activité d'un antibiotiques correspond à l'ensemble des espèces bactériennes qui lui sont sensibles. Lorsque le spectre d'activité est limité à un certain nombre d'espèces bactériennes, il est dit « étroit », tandis qu'un antibiotique actif sur de nombreuses bactéries est dit à spectre large. Enfin, une bactérie insensible à un antibiotique est définie comme étant résistante (**Maillard,2002**).

Un antibiotique à spectre large agit sur un grand nombre de bactéries sur les bacilles et coques gram + et gram -.

Un antibiotique à spectre étroit agit seulement sur les bacilles et coques gram + ou gram -. (**Lafont,2002**).

Gram + et Cocci Gram -	Bacille Gram -	A large spectre
Pénicilline G Pénicillines Anti-staphylococciques Cloxacilline Méthicilline en association : avec ac.clavulanique Lincomycine Clindamycine Macrolides	Ampicilline Amoxycilline Aminoglycoside s Polypeptides Furanes Quinolones	Sulfamides / TMP Céphalosporines (variable avec génération) Phénicolés Tétracyclines

Tableau 3 : Classification des antibiotiques en fonction de leur spectre (**Maillard et Lafont , 2002**)

Le tableau 4 montre la variation du spectre d'activité de quelque antibiotique selon la nature de la paroi bactérienne :

Famille	Antibiotique	Gram +	Gram -
β-lactamines	Benzylpénicilline	+	-
	Oxacilline	+	-
	Ampicilline	+	+
	Imipénème	+	+
Aminosides	Gentamicine	+	+
	Tobramycine	+	+
Phénicolés	Chloramphénicol	+	+
Tétracyclines	Doxycycline	+	+
Macrolides	Erythromycine	+	-
Glycopeptides	Vancomycine	+	-
Quinolones	Acide nalidixique	-	+
Autres	Acide fucidique	+	-

Tableau 4 : Spectre d'activité des antibiotiques selon la nature de la paroi bactérienne (Maillard et Lafont , 2002).

La distinction en antibiotiques à large spectre (céphalosporines de 3^{ème} génération) et antibiotiques à spectre étroit (pénicilline G, glycopeptides) est ancienne.

Ce concept évolue au sein d'une famille d'antibiotiques en fonction de la mise au point de « nouveaux » dérivés (pénicilline G : spectre étroit ; aminopénicillines : spectre « élargi » vers

les gram-négatifs) ; en fonction de la mise en évidence de « nouvelles » bactéries : exemple des macrolides, classés initialement à spectre étroit, reconnus aujourd'hui comme recouvrant : Chlamydia spp, Bartonella spp, Helicobacter pylo., témoignant ainsi d'un élargissement du spectre.(**Enriquez,2002**).

4. Propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des antibiotiques

La connaissance à la fois de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique est essentielle afin de comprendre les effets des antibiotiques.

La pharmacodynamie (PD) décrit ce que l'antibiotique fait à l'organisme : c'est l'étude détaillée de la façon dont les médicaments agissent.

La pharmacocinétique (PK) étudie le devenir d'un médicament dans l'organisme.

C'est l'interaction entre les propriétés pharmacocinétiques d'une part et pharmacodynamiques d'autre part, qui déterminent, in fine, le niveau d'activité de l'antibiotique.

En fonction des maladies, les bactéries pathogènes sont localisées dans différents sites d'infection (arbre respiratoire, tube digestif, méninges, etc.). L'accès à ce site d'action par l'antibiotique dépend de ses propriétés pharmacocinétiques, de la voie d'administration et de la formulation médicamenteuse.

Le devenir d'un antibiotique chez un sujet traité est décrit par sa pharmacocinétique.

L'effet d'un antibiotique sur une bactérie dépend de son mécanisme d'action, et de la concentration atteinte entraînant un effet sur la croissance et/ou la mortalité bactérienne.

L'effet d'un antibiotique sur une bactérie est décrit par sa pharmacodynamie .(**Hyatt,1995**)

La relation entre la pharmacodynamie et la pharmacocinétique est représenté dans la figure 2.

4.1 Propriétés pharmacodynamiques

Les paramètres les plus importants pour les antibiotiques sont les suivants :

- Nature de l'effet : bactéricide ou bactériostatique.
- Type de relation dose-effet : temps-dépendant ou concentration-dépendant.
- Existence ou non d'un effet post-antibiotique.

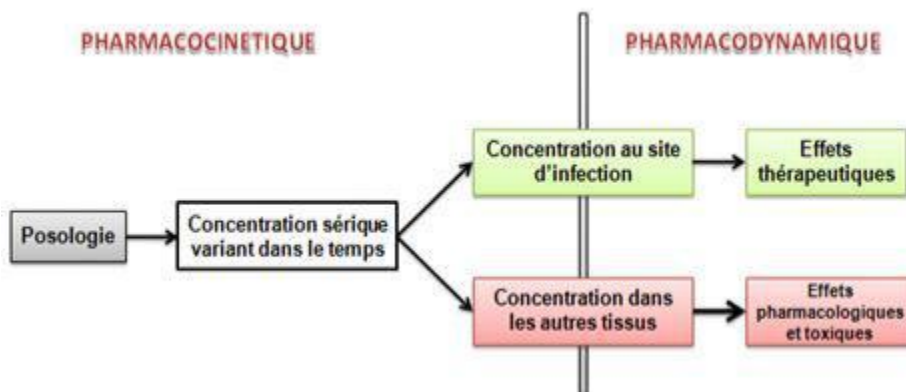


Figure 2 : Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques .(Hyatt,1995).

4.1.1 Effet antibactérien

L'action d'un antibiotique se manifeste, pour une concentration déterminée, par un effet antibactérien, qui peut être :

- Un effet bactériostatique : arrêt de la croissance bactérienne.
- Un effet bactéricide : provoque la « mort des bactéries ».

Le tableau 5 présente l'effet antibactérien de quelques antibiotiques :

Bactériostatique	Bactéricide
Macrolides	β -lactames
Sulfamidés	Fluoroquinolones
Tétracyclines	Aminoglycosides
Lincosamides	Nitroimidazoles
Nitrofuranes	Glycopeptides
Phénicolés	Polymyxines
	Synergistines
	Ansamycines
	Acide fusidique

Tableau 5 : Antibiotiques bactériostatiques et bactericides (Meng,1995).

4.1.1.1 Effet bactériostatique

L'effet bactériostatique (bactériostase) consiste en un ralentissement de la croissance de la population bactérienne .

L'effet (ou activité) d'un antibiotique sur une population bactérienne est apprécié par la détermination de la CMI (concentration minimale inhibitrice).(Blaser,1987)

- **La CMI**

Définition:

La CMI est la plus faible concentration d'antibiotique capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'une bactérie donnée, appréciable à l'œil nu, après une période d'incubation donnée.

Entre bactériostase et bactéricidie existe une concentration en antibiotique pour laquelle la population bactérienne ne varie pas par rapport à celle du départ. Cette concentration correspond à la concentration minimale inhibitrice ou CMI . (Benet,1996)

- **Détermination de la CMI :**

La CMI permet d'apprécier in vitro la sensibilité d'une souche vis-à-vis d'un antibiotique mais elle ne reflète pas la réalité thérapeutique.

Déterminer la CMI, consiste à déterminer la concentration en antibiotique inhibant la croissance bactérienne. (Benet,1996)

La CMI d'un germe donné peut être mesurée par différents procédés de laboratoire :

I. Méthode de dilution en milieu liquide

En milieu liquide, la croissance bactérienne se visualise par un trouble ou un culot bactérien. On réalise une gamme d'antibiotique de concentrations décroissantes par dilutions successives (Figure.3).

La CMI correspond à la concentration en antibiotique dans le premier tube pour lequel il n'y'a pas de croissance visible après 24h à 37°C.

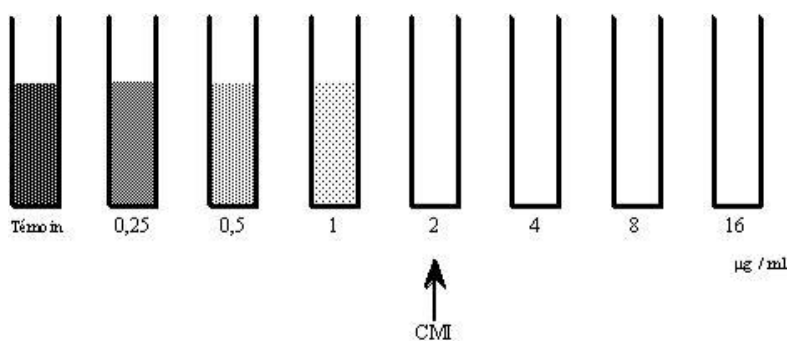


Figure 3 : Détermination de la CMI par dilution en milieu liquide (Konig,1995).

II. Méthode de dilution en milieu gélosé

Les dilutions d'antibiotique sont incorporées dans une gélose de Mueller-Hinton coulée en boîte de Pétri. Chaque boîte contient une concentration d'antibiotique différente. La surface de la gélose estensemencée par des stries de suspension de bactéries. Une dizaine de souches peuvent être testées sur une boîte (Figure.4).

La CMI correspond à la plus petite concentration en antibiotique qui inhibe la croissance bactérienne (aucune colonie sur la strie).

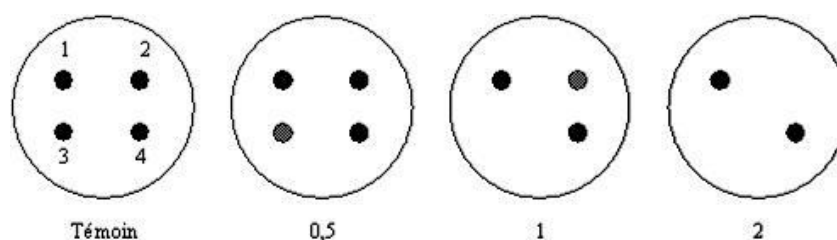


Figure 4 : Détermination de la CMI en µg/ml par dilution en milieu gélosé. (Konig,1995).

III. Méthode E-test®

Une bandelette est imprégnée de quantités croissantes d'antibiotique. Elle est placée sur une gélose pour antibiogrammeensemencée classiquement (Figure.5) :

l'antibiotique diffuse en formant un gradient de concentration : la zone d'inhibition a la forme d'une ellipse et la lecture est alors directe sur la bandelette là où celle-ci rencontre la zone d'inhibition.

Au point d'intersection entre la zone d'inhibition et la bandelette, la concentration en antibiotique correspond à la CMI de la souche étudiée.

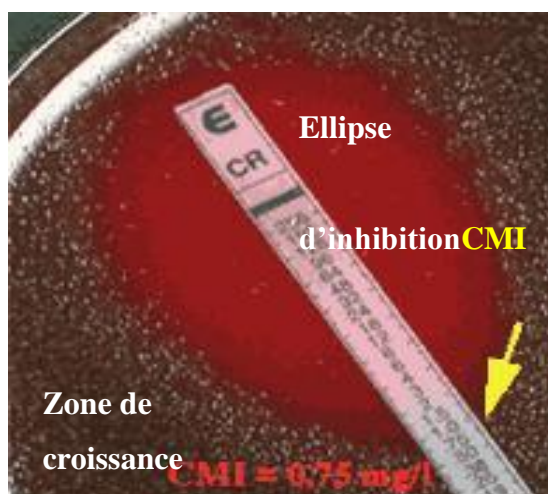


Figure 5 : Méthode E-test®(Konig,1995).

4.1.1.2 Effet bactéricide

L'effet bactéricide consiste en la destruction d'une partie de la population d'une souche bactérienne .

Pour tester le pouvoir bactéricide d'un antibiotique sur la souche isolée il faut déterminer la concentration minimale bactéricide (CMB) (cette concentration est toujours supérieure à la CMI).

- **La CMB**

Définition:

La CMB se définit comme étant la plus faible concentration d'antibiotique capable de détruire 99,99 p. cent d'un inoculum bactérien. **(Kunin,1981)**.

- **Détermination de la CMB :**

La CMB est déterminée après une recherche de CMI en milieu liquide (technique de macro-dilution ou de micro-dilution).

La technique consiste à ensemercer sur un milieu gélosé dépourvu d'antibiotique une quantité définie de tous les tubes ne présentant pas de croissance visible et à dénombrer les bactéries survivantes. Ce nombre est comparé au nombre de bactéries initialement présentes dans l'inoculum.

La CMB correspond à la concentration dans le premier tube pour lequel il n'y a pas de recroissance visible (premier tube stérilisé). **.(Kunin,1981)**.

La CMI et la CMB sont voisines pour les antibiotiques bactéricides et éloignées pour les antibiotiques bactériostatiques .

- Ces effets ne doivent pas être considérés à l'échelle d'une seule cellule bactérienne mais à l'échelle de la population.
- On pourrait croire que les antibiotiques bactériostatiques inhibent ou ralentissent la multiplication de la population bactérienne et que les antibiotiques bactéricides tuent les bactéries.
- En réalité les deux types d'antibiotiques exercent sur les bactéries prises individuellement ces deux types d'effets, ralentissement de croissance et mort de la bactérie.

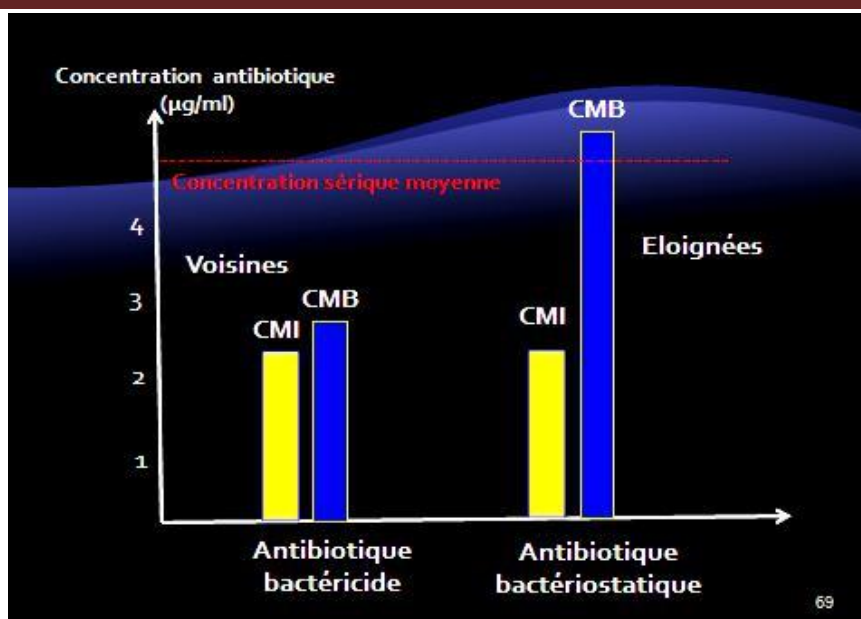


Figure 6 : Activité bactéricide et bactériostatique.(Craig,1991).

I. Type de relation dose-effet

a) Relation concentration-intensité de l'effet bactéricide :

On pourrait penser que l'effet bactéricide d'un antibiotique est simplement proportionnel à sa concentration.

L'étude expérimentale montre que ce n'est pas le cas pour toutes les classes d'antibiotiques et que celles-ci peuvent être divisées en deux groupes :

- le premier constitué par ceux dont l'activité est effectivement très fortement dépendante de leur concentration. On parlera donc d'antibiotique concentration-dépendant.
- le deuxième par ceux dont l'activité n'est pas ou peu influencé par une augmentation de la concentration dès que cette dernière a atteint un niveau seuil (le plus souvent correspondant à une valeur de 3 à 4 fois la CMI). On parlera alors d'antibiotiques temps-dépendants.(Lorian,1975).

II. Effet post-antibiotique (EPA) et effet sub-inhibiteur

L'effet post-antibiotique (bactériopause) est l'effet antibactérien observé après suppression du contact de la population bactérienne avec l'antibiotique.

Il correspond à un blocage de la multiplication bactérienne quelques heures après la fin du contact externe avec l'antibiotique.

Par exemple, les aminoglycosides qui inhibent la synthèse protéique exercent un effet post-antibiotique important vis-à-vis des bactéries qui ne sont pas tuées pendant le délai d'exposition. La durée de cet effet est proportionnelle à la concentration à laquelle ont été exposées les bactéries.

Par ailleurs, en-dessous de la CMI, tout antibiotique exerce encore des effets antibactériens non négligeables. On parle d'effet sub-inhibiteur (changements morphologiques et structuraux des bactéries, modifications fonctionnelles du développement bactérien, interférences avec les défenses immunitaires de l'hôte) .(Lorian,1975).

4.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

La pharmacocinétique (PK) consiste à l'étude qualitative et quantitative du devenir d'un médicament après son administration dans l'organisme.

La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future.

La PK correspond à l'étude de la cinétique de la résorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination des médicaments.

La distribution, le métabolisme et l'élimination d'une molécule dépendent de ses propriétés physico-chimiques et de son interaction avec l'organisme (Schumacher,1982).

4.2.1 Résorption

Dans l'organisme, l'antibiotique est résorbé pour atteindre le milieu sanguin. La voie d'administration préférentielle est celle qui aboutit à une absorption optimale. La dose administrée (dose externe) n'est pas forcément égale à la dose qui va réellement agir encore appelée dose interne.

La relation entre la dose administrée et la dose interne est donnée par le facteur de biodisponibilité. La mesure de la biodisponibilité est également informative pour les médicaments administrés localement afin d'anticiper la présence ou non d'effet systémique ou de résidus de médicaments pour la médecine vétérinaire (Schumacher,1982).

4.2.2 Distribution

A la suite de l'administration d'un médicament contenant un antibiotique, les concentrations varient dans le temps et dans les différents compartiments de l'organisme.

A partir du sang, l'ATB passe dans les compartiments interstitiels et cellulaires. La diffusion dans le compartiment interstitiel se fait rapidement à cause de la grande perméabilité de la

membrane capillaire.

Par contre, la pénétration à l'intérieur de la cellule est un phénomène beaucoup plus lent, fortement influencé par la lipo-solubilité, le degré d'ionisation et l'affinité de l'antibiotique pour les composants intracellulaires.

Ces facteurs permettent de distinguer les antibiotiques à bonne diffusion tissulaire (Macrolides, Fluoroquinolones) de ceux à diffusion médiocre (Pénicillines et Céphalosporines) ou nulle (Aminosides, Polymyxines).

Dans le sang, l'ATB se présente sous forme liée (de façon réversible) aux protéines plasmatiques, particulièrement l'Albumine.

Cette forme liée n'est pas diffusible. C'est sous forme libre que l'antibiotique diffuse à l'intérieur de la cellule donc au site d'action. La fraction liée représente une sorte de réserve qui permet de reconstituer la fraction libre dès que cette dernière diminue.

Le degré de liaison aux protéines est en fonction de l'affinité plus ou moins grande de l'antibiotique pour les protéines sériques (Exemple : Taux de liaison pour l'Oxacilline → 85 %).

On définit la demi-vie sérique comme étant le temps que met la concentration sérique pour diminuer de moitié. Plus la demi-vie est longue, plus longue est l'activité de l'antibiotique donc plus les doses peuvent être espacées).

Exemple : La pénicilline G, l'Oxacilline ont une demi-vie très courte, inférieure à 1 h ; l'Ofloxacin, la Doxycycline ont une demi-vie longue (supérieure à 7 h) (**Stone,1985**).

4.2.3 Biotransformations

Les substances actives peuvent être métabolisées par différents organes. Si toutes les cellules de l'organisme possèdent une capacité métabolique de base, certains organes ont une capacité métabolique importante (foie, rein, poumon).

La transformation d'une molécule par le métabolisme dépend de la structure de la molécule et des voies métaboliques exprimées chez l'animal. Certaines molécules sont rapidement dégradées en métabolites inactifs au plan de l'activité antimicrobienne tandis que d'autres sont peu métabolisées ou que le métabolisme conduit à des métabolites actifs au plan microbiologique.

Les ATB peuvent être ou non transformés dans l'organisme, certains sont totalement ou partiellement inactivés (exemples : Céfalotine, Erythromycine). Les transformations subies sont :

- la désacétylation ou déméthylation

- la glucurono-conjugaison
- l'hydroxylation

D'autres ATB sont éliminés tels quels, sous forme active (Pénicillines, Aminosides, Céphalosporines, Polymyxines). (Stone,1985).

4.2.4 Elimination

Elle fait intervenir plusieurs voies : rénale, biliaire, lait, œufs...etc. :

- L'élimination rénale se fait par filtration glomérulaire et sécrétion au niveau du tube contourné proximal, avec parfois, possibilité de réabsorption tubulaire dépendante du pH urinaire.

Exemples d'antibiotiques éliminés par le rein : pénicillines, céphalosporines, aminosides.

- Au niveau hépatique, l'ATB est excrété par la bile avec possibilité de réabsorption intestinale par le biais du cycle entéro-hépatique. Exemples d'antibiotiques éliminés par la bile : (Ampicilline, Rifamycines, Macrolides)

La capacité d'élimination d'un principe actif, est exprimée par la clairance totale (ou clairance plasmatique) qui est la somme des différentes clairances (clairance métabolique du foie, clairance d'excrétion biliaire, clairance d'excrétion rénale...). Ces clairances peuvent présenter de grandes variabilités interspécifiques

Les antibiotiques peuvent être excrétés dans le lait après une administration générale comme à la suite d'un traitement intra-mammaire ou d'une application intra-utérine Les œufs de poules pondeuses constituent une voie d'élimination rapide et importante pour certains antibiotiques ce qui explique l'interdiction de certain ATB dont l'œufs sont destinés à la consommation humaine (Stone,1985).

Famille ou molécule(s)	Activité	Mécanisme d'action (cible)	Spectre d'activité
Pénicilline G	Bactéricide	Inhibition de la synthèse de la paroi	Etroit (Gram +), étendu aux Gram - pour les plus récentes
Pénicillines groupe M			
Pénicillines groupe A			

CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES

Céphalosporines			Large
Colistine	Bactéricide	Perturbation de la membrane plasmique	Entérobactéries
Bacitracine		Inhibition de la synthèse de la paroi	Cocci Gram + et -, bacilles Gram +, Spirochète
Aminosides sauf spectinomycine	Bactéricide	Inhibition de la synthèse protéique (ribosomes)	Etroit (Gram – et streptocoques) sauf gentamicine
Spectinomycine	Bactériostatique		
Macrolides	Bactériostatique	Inhibition de la synthèse protéique (ribosomes)	Gram + +++, Quelques Entérobactéries
Tétracyclines	Bactériostatique	Inhibition de la synthèse protéique (ribosomes)	Large
Florfénicol	Bactériostatique	Inhibition de la synthèse protéique (ribosomes)	Large
Lincosamides	Bactériostatique	Inhibition de la synthèse protéique (ribosomes)	Cocci et bacillus Gram +, mycoplasmes, Anaérobies
Sulfamides	Bactériostatique	Inhibition de la synthèse protéique (ADN)	Large
Quinolones (1ère génération)	Bactéricide	Inhibition de la synthèse protéique (ADN)	Etroit (Gram +), étendu aux
Quinolones (2ème et 3ème)			Gram - selon la

génération)		Génération
-------------	--	------------

Tableau 6 : Propriétés antibactériennes et indications principales des antibiotiques.(**Enriquez et al,2002**).

5. Association d'antibiotiques

Dans certains cas, il peut être intéressant d'associer plusieurs antibiotiques : pour élargir le spectre d'activité (cas des infections à germes multiples par exemple), bénéficier d'un effet synergique, ou encore diminuer les risques de sélectionner une souche bactérienne résistante.

Chaque molécule est alors bénéfiques : (cas de l'association de certains bactériostatiques), indifférentes, voire antagonistes (cas de l'association de certains bactéricides avec des bactériostatiques), ce qui annule les effets thérapeutiques des administrée à la posologie préconisée lors d'utilisation individuelle. Néanmoins, il faut respecter certaines règles, car toutes les associations ne sont pas molécules utilisées. L'association implique également le risque d'ajouter des toxicités propres, d'augmenter la sensibilisation de l'organisme et surtout de créer un vide bactériologique par attaque des bactéries commensales de l'animal, favorisant l'installation de colonies bactériennes résistantes à ces antimicrobiens. Pour toutes ces raisons, associer plus de deux antibiotiques n'est pas conseillé (**Enriquez, 2002**).

5.1 Règles d'associations d'antibiotiques

Le vétérinaire doit éviter au maximum le recours aux associations d'antibiotiques sinon il doit être convaincu que les avantages sont plus nombreux que les inconvénients, tout l'art du prescripteur consistant à comparer les avantages aux inconvénients (**Person,1990**).

Les situations nosologiques où il est permis d'utiliser une association d'antibiotiques sont:

1. infections sévères.
2. infections polymicrobiennes (infection de la sphère digestive, respiratoire ou cutanée).
3. afin d'élargir le spectre d'action de ces drogues si le taxon bactérien causant la maladie n'est pas connu (surinfections dues à des viroses respiratoires ou infection de la sphère digestive).
4. prévenir l'émergence de germes mutants résistants.
5. utiliser chaque antibiotique à des doses inférieures aux Concentrations Minimales Inhibitrices (C.M.I.) normales.
6. infections localisées à germes peu prolifératifs (arthrites, ostéites).

La polythérapie antimicrobienne doit se limiter à la bithérapie ; certains antibiotiques ne peuvent jamais être utilisés en monothérapie sinon il y a un risque de développement de mutants (fosfomycine, rifampicine, streptomycine et novobiocine).

Certaines associations sont proscrites quel que soit le contexte nosologique. Il ne faut jamais associer deux antibiotiques appartenant à une même famille ni deux antibiotiques ayant la même toxicité. **(Pirabot et al,1985).**

Les règles d'associations des antibiotiques qui sont connues sous le nom de Lois de Jawetz représentent la situation générale avec des exceptions fréquentes; elles sont théoriques et doivent prendre en ligne de compte le contexte épidémiologique et les résultats de laboratoire **(Person,1990).**

5.2 Conséquences d'association d'antibiotiques

Trois types d'effets sont possibles lorsque l'on combine deux antibiotiques : un effet additif, un effet synergique et un effet antagoniste (Tableau7).

Effet additif	L'effet total est égal à la somme des effets des 2 antibiotiques utilisés séparément
Effet Synergique	L'effet total est supérieur à la somme des effets des 2 antibiotiques utilisés séparément
Effet Antagoniste	L'effet total est inférieur à la somme des effets des 2 antibiotiques utilisés séparément

Tableau 7 : Effets possibles d'une combinaison d'antibiotiques **(Enriquez et al,2002).**

Les associations antibiotiques synergiques sont assez rares par rapport aux associations antagonistes. Les associations simplement additives ou indifférentes sont nombreuses. Il est à noter que de nombreuses spécialités antibiotiques disponibles associent déjà plusieurs molécules antibiotiques de familles différentes **(Pirabot et al,1985).**

Famille	Associations possibles	Associations synergiques	Associations a éviter
Tétracyclines	Phénicolés, Macrolides, Sulfamides		Pénicillines, Céphalosporines, Quinolones
Phénicolés	Bactériostatiques, Aminosides, polypeptides		Pénicillines, Céphalosporines, Macrolides, Fluoroquinolones, Tétracyclines
Macrolides	Bactériostatiques, Aminosides, polypeptides		Pénicillines, Céphalosporines, Phénicolés
Lincosamides	Idem macrolides		Idem macrolides
Sulfamides	Presque tous	Triméthop-rime	
Diaminopy-rimidines		sulfamides	Tous les autres
Pénicillines	Aminosides, polypeptides, Quinolones	Aminosides, quinolones	Bactériostatiques
Céphalosporines	Idem pénicillines		Idem pénicillines
Aminosides	Bactériostatiques, Bactéricides	Pénicillines, lincosamides	Tétracyclines, Phénicolés, Polypeptides
Polypeptides (sauf bacitracine)	Bactériostatiques, Bactéricides		Aminosides
Quinolones	Bactériostatiques, Bactéricides	Beta-lactamines	Phénicolés, Tétracyclines

Tableau 8 : Association possibles de différentes familles antibiotiques utilisées en médecine .(Enriquez et al,2002).

CHAPITRE II

USAGES DES ANTIBIOTIQUES EN **MEDECINE VETERINAIRE**

Comme tout être vivant, les animaux sont sujets à des maladies qu'il est nécessaire de prévenir ou de traiter. Dès lors qu'un animal est sujet à une infection bactérienne, il doit recevoir un antibiotique car seuls des animaux sains peuvent fournir des denrées alimentaires sans risque pour la santé du consommateur. Par ailleurs l'éthique impose de prendre en charge un animal malade, pour son bien-être. L'administration d'antibiotiques se fait sous contrôle vétérinaire et sur prescription.

Le vétérinaire doit tenir compte des résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale (DAOA) et du temps d'attente à respecter.

1. Utilisation des antibiotiques chez les animaux

Comme tout être vivant, les animaux sont sujets à des maladies qu'il est nécessaire de prévenir ou de traiter. La maîtrise de la santé animale garantit non seulement les performances éco-nomiques d'un troupeau (production de viande ou de lait en quantité et de bonne qualité, conduite d'élevage simplifiée) mais aussi le bien-être des animaux

L'utilisation des antibiotiques en élevage, d'abord limitée par son coût, se développe au début des années 50 avec la diversification des familles de molécules antibiotiques. Pendant de nombreuses années, les antibactériens employés sont exclusivement les mêmes que ceux utilisés chez l'Homme, commercialisés chez l'animal avec un décalage d'une dizaine d'années. Ce n'est qu'en 1965, avec le développement de la famille des aminoglycosides que certaines molécules sont spécifiquement dédiées aux animaux.

Pour ces raisons, des médicaments vétérinaires sont administrés si nécessaire aux animaux d'élevage. C'est en particulier le cas des antibiotiques.

En 2001, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé qu'au moins 50 % des antibiotiques produits dans le monde étaient destinés aux animaux d'élevage et de compagnie (Oms,2001).

En élevage, pour le traitement des maladies infectieuses d'origine bactérienne, les antibiotiques peuvent être administrés selon trois modes :

1.1 Traitement thérapeutique (curatif) :

les animaux sont clinique-ment malades, l'objectif est de les guérir et d'éviter leur mort. Le traitement curatif a également pour effet de réduire la souffrance des animaux et de restaurer leur production (lait et viande) (Afssa, 2006).

1.2 Traitement métaphylactique :

dans un élevage avec de grands effectifs, si une infection très contagieuse se déclare et que suffisamment d'éléments sont concordants pour incriminer une (des bactérie(s), l'ensemble des animaux sera traité dans un même temps pour une plus grande efficacité de traitement qu'ils soient ou non cliniquement malades à ce moment. La métaphylaxie est généralement mise en œuvre à partir du moment où 10 à 15 % des animaux du lot sont malades. On parle aussi de traitement de contrôle (Afssa, 2006).

1.2.1 Avantages et limites

- Traitement précoce quand charge bactérienne faible
 - Dose et durée de traitement <
 - Limite le risque d'émergence de bactéries antibiorésistantes
 - Limite le passage au statut « malade »
 - Limite l'excrétion bactérienne et la transmission
- Traitement d'animaux qui ne devraient pas l'être ?
 - Animaux non infectés
- Traitement par l'alimentation le plus souvent
 - Disparité de la dose d'antibiotique ingérée =>augmente le risque d'émergence de bactéries ABR
 - Usage fréquent dans certains élevages
 - Volailles
 - Poissons

1.3 Traitement préventif (prophylactique) :

les animaux ne sont pas cliniquement malades mais exposés à un facteur de risque (sevrage, transport, etc.), ils ont alors une forte probabilité de développer une maladie à très court terme. Un traitement préventif permet d'éviter l'expression de la maladie. À titre d'exemple, il est appliqué :

chez les vaches laitières lors du tarissement, période propice aux infections mammaires .

chez les veaux lors de l'allotement: période propice aux problèmes respiratoires et aux épisodes de diarrhée.

Malgré l'intérêt pratique évident sur le terrain de certains traitements prophylactiques, leur utilisation doit être raisonnée pour éviter la sélection de bactéries résistantes (Afssa, 2006).

1.3.1 Règles de l'antibiothérapie

Les règles de l'utilisation raisonnée pour le vétérinaire sont :

a. Frapper vite :

car plus la taille du foyer infectieux est faible, plus l'antibiotique pourra les détruire rapidement et facilement et plus le risque d'apparition d'antibiorésistances est réduit (Sanders, 2005).

b. Frapper fort :

pour réduire les risques de sélection des germes les moins sensibles et donc de développement d'antibiorésistances. On administre parfois pour cette raison en début de traitement, pendant les 12 ou 24 premières heures, une "dose d'attaque", c'est-à-dire une dose double de la dose fixée ultérieurement, la "dose d'entretien". Attention aux doses insuffisantes.

Les valeurs données par les laboratoires pharmaceutiques ne sont que des doses indicatrices. Elles doivent être adaptées selon la sensibilité présumée du germe, selon la localisation de l'infection, selon l'état des défenses immunitaires des animaux, enfin selon la toxicité éventuelle de l'antibiotique.

Il sera ainsi parfois nécessaire de doubler ou tripler les doses habituelles pour le traitement de certaines infections. On recommande traditionnellement d'administrer des doses et d'appliquer un rythme d'administration qui assurent en permanence des concentrations sériques au minimum égales aux concentrations minimales inhibitrices CMI (du moins pour les antibiotiques bactériostatiques) et si possible 4 fois supérieures pendant la plus grande partie du traitement (Sanders, 2005).

c. Frapper assez longtemps:

pour empêcher le réveil d'une infection incomplètement éliminée. Bien que cette notion doive être revue en fonction des propriétés pharmacodynamiques concentration-dépendantes ou non de l'antibiotique, il convient de respecter les posologies recommandées par les laboratoires pharmaceutiques. Le traitement d'une infection générale facilement accessible par l'antibiotique sera d'une durée minimale comprise entre 3 à 7 jours. Un traitement avec un antibiotique bactériostatique (5 à 7 jours) doit être en principe plus long qu'avec un antibiotique bactéricide (3 à 5 jours). Dans le cas d'infections localisées difficiles à atteindre (infection cutanée ou osseuse), les traitements sont beaucoup plus longs encore, de 15 jours à 1 mois, voire davantage (Sanders, 2005).

d. Frapper juste:

car l'utilisation des antibiotiques critiques doit reposer sur des résultats de laboratoire démontrant non seulement leur efficacité sur le pathogène isolé responsable des problèmes cliniques, mais aussi les résistances de ce pathogène aux autres antibiotiques utilisables (Sanders, 2005).

2. Principes de l'utilisation prudente

L'utilisation prudente repose sur un ensemble de recommandations et de mesures pratiques destinées à empêcher et/ou à réduire la sélection de micro-organismes résistants aux antimicrobiens chez les animaux dans le but de :

1. préserver l'efficacité des médicaments antibiotiques et garantir leur utilisation rationnelle chez les animaux afin de renforcer leur efficacité et leur innocuité chez les animaux en particulier ceux dont les produits sont destinés à la consommation humaine.
2. respecter l'obligation éthique et la nécessité économique de maintenir les animaux en bonne santé .
3. prévenir ou limiter, dans la mesure du possible, le transfert des micro-organismes (ainsi que leurs déterminants de résistance) au sein des populations animales ;
4. empêcher ou restreindre le transfert des micro-organismes résistants ou des déterminants de résistance des animaux vers l'homme .
5. préserver l'efficacité des médicaments antibiotiques employés en médecine humaine et prolonger dans le temps l'efficacité de chaque substance antimicrobienne .
6. préserver la santé du consommateur en garantissant la sécurité sanitaire des aliments d'origine animale et en le protégeant du risque de transmission de micro-organismes antibiorésistants et de l'exposition aux résidus de médicaments antibiotiques.

L'Académie Américaine de Pharmacologie et de Thérapie Vétérinaire a tenu en 1998 une réunion qui a rassemblé tous les acteurs s'intéressant aux antibiotiques en amont et en aval de l'acte thérapeutique (Helmuth et Protz,1997).

1	Les antibiotiques sont des outils de gestion de la santé autorisés par l'Administration et utilisés dans le cadre de l'amélioration des bonnes pratiques d'élevage pour la prévention des maladies, le traitement des maladies, l'augmentation de la production.
2	Les codes de bonne pratique, les programmes d'assurance qualité, de surveillance de la santé des troupeaux, et ceux de formation, doivent promouvoir l'utilisation responsable et prudente des antibiotiques.
3	Les antibiotiques ou les médicaments antibiotiques thérapeutiques doivent être utilisés sous contrôle vétérinaire.
4	Les antibiotiques thérapeutiques doivent être utilisés lorsque l'on connaît ou suspecte la présence d'un agent infectieux, qui sera sensible au traitement.
5	Lorsque les antibiotiques doivent être utilisés en thérapie, un diagnostic bactériologique avec des tests de sensibilité, doit, lorsque cela est possible, faire partie du jugement clinique éclairé et professionnel.
6	Les indications inscrites sur les étiquettes des boîtes de médicament doivent être respectées scrupuleusement. Une attention particulière doit être portée aux indications et contre-indications en termes d'espèce et de pathologie, à la posologie, aux délais d'attente, aux instructions de conservation du médicament.
7	Les antibiotiques utilisés en thérapie doivent être utilisés aussi longtemps que nécessaire, la période d'administration doit être aussi courte que possible, et la posologie doit être adaptée.
8	Toute administration de médicaments antibiotiques doit être consignée par écrit et archivée.
9	L'antibiorésistance doit être surveillée de façon coordonnée, et les résultats doivent être communiqués aux prescripteurs, aux vétérinaires traitants et autres parties concernées.
10	Parmi les bonnes pratiques d'élevage, il est nécessaire de disposer d'alternatives aux antibiotiques qui soient efficaces et scientifiquement prouvées.

Tableau 9: Usage prudent des antibiotiques (principes de base) (Helmuth et Protz,1997)

2.1 Etablissement du diagnostic

Pour établir son diagnostic, le vétérinaire s'appuie sur les signes cliniques ou nécropsiques, les résultats des examens complémentaires mis en œuvre, complétés nécessairement par les données épidémiologiques qu'il détient du fait de sa connaissance approfondie de l'élevage et de son environnement.

Le diagnostic bactériologique doit être réalisé aussi souvent que possible et le plus précocement possible, il fait partie des éléments qui éclairent le jugement du praticien et améliorent sa connaissance des principales bactéries sévissant dans l'élevage.

Si les symptômes et lésions, comme les connaissances épidémiologiques sur la maladie dans l'élevage, sont suffisamment pertinents, une antibiothérapie peut être entreprise. On pourra également y avoir recours dans les situations d'urgence en attente des résultats des examens bactériologiques (Enriquez,2002).

2.2 Recours à l'antibiogramme

L'antibiogramme permet de mettre en évidence d'éventuels phénomènes de résistance acquise. Il apporte de précieuses informations aux réseaux d'épidémiologie-surveillance de la résistance. Il aide le prescripteur dans ses choix, mais ne détermine pas seul le choix de l'antibiotique à utiliser.

Il peut s'avérer nécessaire, dans certaines circonstances, de traiter un groupe d'animaux exposés à des agents pathogènes en l'absence, sur l'instant, de diagnostic précis et d'informations sur la sensibilité aux molécules antibiotiques en vue de prévenir la propagation des cas cliniques de la maladie ou pour des raisons de bien-être animal (Enriquez,2002).

3. Différentes voies d'administration d'un médicament antibiotique, modalités d'usage

Selon la pathologie constatée, le type d'animaux et le mode d'élevage l'entité clinique se limite à l'individu ou plus généralement à un groupe d'animaux (Enriquez,2002).

3.1 Administration en fonction de la taille du groupe d'animaux

Les moyens mis en œuvre pour un traitement antibiotique peuvent différer notablement en fonction de la taille du groupe d'animaux. (Enriquez,2002).

3.1.1 Traitement individuel

Des traitements individuels sont généralement mis en œuvre pour les animaux de grande taille (vaches, veaux, brebis, chèvres, truies...).

3.1.2 Traitement collectif

Les traitements individuels sont inadaptés pour des larges effectifs d'animaux producteurs de denrées, comme par exemple un lot de 20 000 poulets de chair. Dans ces cas, il est préférable (et facilement justifiable) de recourir à un traitement collectif.

1.1. Voies d'administrations

Le choix se fera entre les voies orale et parentérale en fonction du statut monogastrique ou polygastrique de l'animal ainsi que du nombre d'animaux à traiter (**Enriquez,2002**).

3.1.3 Voie orale

La voie orale sera privilégiée pour les traitements collectifs. Elle peut être mise en œuvre soit par l'intermédiaire de l'eau de boisson, soit à l'aide d'un aliment médicamenteux réalisé à partir d'un prémélange bénéficiant d'une AMM.

3.1.4 Voie parentérale

La voie d'injection sera raisonnée en fonction des critères d'efficacité évoqués plus haut (rapidité d'action notamment), des objectifs poursuivis (limiter une infection digestive, générale, ou mammaire...) mais aussi en fonction de critères pratiques et économiques : coût, diminution du nombre d'interventions (limiter les stress chez l'animal, limiter les risques d'accidents...). Ainsi des formules « longue action » sont souvent privilégiées.

3.1.5 Voie locale

Des spécialités vétérinaires ont été spécifiquement développées pour les voies locales : oblets gynécologiques et surtout préparations intra-mammaires, très largement utilisées pour le traitement et la prévention des mammites des ruminants.

3.2 Observance

On entend par « observance » (en anglais « compliance »), la conformité de l'administration du traitement avec la prescription, autrement dit le respect de la dose prescrite, de la durée du traitement et de la voie d'administration. Dans le cas des animaux producteurs de denrées destinées à la consommation, il faut ajouter le respect du délai de retrait de la viande, du lait, des œufs ou du miel.

En médecine vétérinaire, l'administration du traitement est réalisée le plus souvent par l'éleveur et l'observance n'est pas toujours évidente car des erreurs sont possibles quelle que soit la voie d'administration, à la fois du fait de l'éleveur et des difficultés d'ajustement entre la dose et le poids.

La voie injectable est apparemment la plus sécurisante, car la dose peut en principe être

ajustée au poids de l'animal et les moments des administrations sont précis. Cependant, le volume de liquide injecté peut varier, l'estimation du poids n'est pas forcément facile, la voie intramusculaire n'est pas toujours respectée car les animaux bougent dès que l'injection est amorcée. Le plus gros risque est l'arrêt prématuré du traitement lorsque l'éleveur ne dispose pas de facilités pour immobiliser les animaux (couloirs de contention par exemple) si les animaux sont apparemment guéris. Cette voie est peu utilisée pour les très grands effectifs, chez les volailles et les poissons en particulier (**Merck,2008**).

Il existe quelques traitements vétérinaires injectables réalisables avec une seule ou deux injections ; le choix des molécules est encore restreint.

La voie orale permet de traiter tous les animaux, qu'ils soient malades ou en phase d'incubation. L'aliment est un vecteur particulièrement sûr en termes d'observance du traitement car l'animal consomme la dose prévue, pendant la durée prévue. Quelques incertitudes pèsent cependant sur les ingérés alimentaires en particulier pour les malades. Cette voie n'est pas bien adaptée aux animaux très sévèrement atteints qui ont totalement perdu l'appétit. Cependant, il est possible de démarrer le traitement par une préparation injectable et de le poursuivre par la voie orale avec la même molécule, dès que l'état de l'animal s'améliore et que l'appétit revient. On cumule ainsi l'intérêt de la voie parentérale avec son action immédiate, tout en réduisant les inconvénients puisque le traitement est prolongé par la voie orale, ce qui évite la répétition des injections. Lorsque les animaux ont conservé leur appétit, cette voie peut être utilisée sans restriction.

Il faut évidemment reconnaître qu'une certaine incertitude pèse sur la dose effectivement ingérée puisqu'elle est totalement liée à la consommation alimentaire et que celle-ci n'est pas rigoureusement constante d'un animal à l'autre. Par ailleurs, il existe des risques d'instabilité du principe actif dans le silo de stockage en fin de traitement.

Les éleveurs restent totalement maîtres du traitement et des erreurs sont possibles à la fois dans le dosage et le respect de la durée d'administration. (**Merck,2008**).

3.2.1 Automédication-pharmacie d'élevage

Tous les élevages disposent de médicaments conservés dans une « pharmacie d'élevage ». Cette pharmacie est approvisionnée sur prescription et en principe dans des conditions bien définies avec le vétérinaire traitant. Il est indiscutable cependant qu'elle prédispose à l'automédication et que cette dernière peut être désastreuse dans la gestion de l'antibio-résistance lorsque les traitements concernent des antibiotiques. Le registre d'élevage où sont notés tous les traitements permet de répondre au moins en partie à cette préoccupation. Il

permet en particulier de noter les prescriptions faites par les différents vétérinaires qui peuvent être amenés à intervenir dans une même exploitation ce qui évite les risques de dépassement des temps d'attente (**Johanne,1999**).

4. Particularités liées à l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire, notamment chez l'animal destiné à l'alimentation

Tout comme en médecine humaine, les antibiotiques sont utilisés de manière à enrayer les maladies infectieuses. Il existe une utilisation plus spécifique pour les animaux de rente, l'usage dit zootechnique (**Corpet,1998**).

4.1 Utilisation thérapeutique

Dans ce cas, les antibiotiques servent à éliminer un état infectieux présent (utilisation curative) ou encore à prévenir ces infections (usage prophylactique) à des moments particuliers comme le transport, le sevrage... Les antibiotiques sont utilisés ici en tant que médicaments.

Dans le but d'éradiquer une infection, ils sont utilisés à fortes doses pendant quelques jours. En revanche, pour la prophylaxie les doses d'antibiotiques sont plus faibles ; le but étant de maintenir les troupeaux en bonne santé et d'éviter au maximum les maladies. Du fait de la taille importante des élevages, les traitements prophylactiques sont administrés via l'eau de boisson ou l'alimentation (sous forme de prémélange).

Ce type d'utilisation est sous la responsabilité du vétérinaire. L'éleveur doit avoir une prescription et doit tenir un registre d'élevage pour le suivi des traitements (**Vandaële ,2006**).

<u>Familles</u>	<u>Molécules</u>
Pénicillines	pénicilline G, ampicilline, amoxicilline, cloxacilline, dicloxacilline, oxacilline, pénétacilline, nafcilline, acide clavulanique
Céphalosporines	céfalexine, céfapirine, céfalonium, céfuroxime, céfazoline, céfopérazone, ceftiofur, cefquinome
Aminosides	apramycine, framycétine, gentamicine, kanamycine, néomycine, spectinomycine, streptomycine, dihydrostreptomycine
Macrolides	érytromycine, josamycine, spiramycine, tilmicosine, tylosine
Lincosamides	clindamycine, lincomycine
Quinolones	acide oxolinique, fluméquine, danofloxacin, enrofloxacin, marboloxacin
Peptides	bacitracine, colistine, gramicidine, polymyxine B, thyrothricine, thiostrepton
Phénicolés	chloramphénicol, florfénicol, thiamphénicol
Tétracyclines	tétracycline, oxytétracycline, chlortétracycline, doxycycline
Sulfamides	22 molécules
Autres	acide fusidique, rifamixine, tiamuline, novobiocine, triméthoprime, baquiloprim

Tableau 10: Antibiotiques autorisés pour l'animal en tant que médicament (Pacot,2003).

4.2 Utilisation zootechnique

Parallèlement à l'utilisation « classique » des antibiotiques, on trouve un mode d'utilisation particulier de ces molécules. En effet, en élevage animal les antibiotiques servent aussi de facteurs de croissance (ou additifs ou antibiotiques régulateurs de flore). Ils sont incorporés par l'éleveur via l'alimentation des animaux tout au long du temps de production, à des doses 10 à 25 fois inférieures aux doses thérapeutiques (de l'ordre de 20 à 50 ppm, soit de 1 à 125 grammes par tonne d'aliment) .

Contrairement à l'utilisation thérapeutique, l'antibiosupplémentation ne nécessite ni ordonnance ni inscription sur le registre d'élevage. Le but est la rentabilité : les animaux grossissent plus vite (le gain moyen de poids quotidien peut aller jusqu'à 10%), ont des poids plus homogènes, mangent moins. De plus, les animaux sont moins malades, il y a destruction quasi-totale des *Escherichia coli* hémolytiques ; ainsi les régulateurs de flore permettent de minimiser certaines infections. Ces molécules favorisent également l'utilisation des lipides, des glucides et des protéines, mais aussi la biodisponibilité des vitamines et autres éléments essentiels. Il en résulte alors une moindre production de déchets azotés toxiques ainsi qu'un amincissement de la paroi digestive et un ralentissement du transit.

Au final, les productions animales sont plus concurrentielles au niveau international. Les seuls élevages qui n'utilisent pas les additifs sont les productions biologiques et celles sous label (Bezoen,1999).

5. Résistance aux antibiotiques

La résistance bactérienne est le fait qu'un antibiotique ne soit pas ou plus actif pour éliminer ces bactéries. On distingue deux types de résistance :

- la résistance naturelle (ou intrinsèque) : elle existe chez toutes les bactéries d'une même espèce, la bactérie le doit à son métabolisme ou à sa structure cellulaire. C'est le cas des *Campylobacter* qui résistent naturellement aux sulfamides.

- la résistance acquise : elle n'existe que chez certaines souches bactériennes. Au début, la bactérie était sensible à l'action de l'antibiotique, puis au fil du temps, elle a acquis les moyens pour devenir résistante.

En pratique, cela est observé quand les concentrations d'antibiotiques nécessaires sont supérieures aux concentrations théoriques, ou encore quand le traitement est inefficace (Trieu,1998).

6. Mauvais usage des antibiotiques en pratique vétérinaire

Les antibiotiques sont assez souvent mal utilisés, ceci est vrai aussi bien pour le praticien que pour l'éleveur.

Nous avons relevé dans ce qui suit quelques pratiques courantes en Algérie :

- L'abus de l'utilisation des antibiotiques
- Automédication : l'éleveur peut se procurer librement des antibiotiques sous toutes leurs formes galéniques sans prescription vétérinaire.
- Le temps d'attente n'est pas respecté, d'où la commercialisation de denrées alimentaires d'origine animale (lait, viande) renfermant des résidus d'antibiotiques.
- Utilisation d'associations proscrites d'antibiotiques (tétracyclines et pénicilline, streptomycine et macrolide).
- Utilisation quasi-systématique des antibiotiques (action psychologique sur le vétérinaire prescripteur et/ou sur l'éleveur).
- Recours au laboratoire rare pour la détermination du germe et de l'antibiogramme.
- Voie d'administration recommandée par la firme pharmaceutique non respectée (exemple: la voie diathélique est utilisée avec des excipients non appropriés).
- Engouement pour le dernier antibiotique commercialisé.
- Recours systématique aux antibiotiques à large spectre, considérés comme les antibiotiques à « tout faire ».

7. Différentes molécules antibiotiques et leur prescription

7.1 Pénicilline

7.1.1 Indication:

Trois groupes de pénicillines sont utilisés en médecine vétérinaire:

- les pénicillines naturelles: les benzylpénicillines (pénicilline G) et la phénoxyéthylpénicilline (pénicilline V) dont le spectre est essentiellement limité aux bactéries GRAM+ et à certaines anaérobies. Un ester lipophile (pénéthamate) est également disponible pour le traitement systémique des mammites. La bénythamine pénicilline, une formulation longue action de la benzylpénicilline, est commercialisée en Belgique sous forme d'injecteur intramammaire

- Les aminopénicillines, dont le spectre est élargi à certaines bactéries GRAM- et,
- les pénicillines dites « résistantes aux pénicillinases » comme p. ex. la cloxacilline

Des résistances acquises aux pénicillines existent cependant chez certaines bactéries GRAM+, notamment certaines souches de *Staphylococcus aureus*, productrices de bêta-lactamases (ou pénicillinases) extracellulaires. Diverses bactéries GRAM- peuvent également acquérir des résistances vis-à-vis des aminopénicillines. **(Francois,2002)**.

7.1.2 Pharmacodynamie:

Les pénicillines, tout comme les céphalosporines, possèdent un noyau bêta-lactame qui leur confère une activité bactéricide. On les regroupe sous le terme de bêta-lactamines. Elles agissent en inhibant la synthèse des peptidoglycans de la paroi des bactéries. Leur effet bactéricide s'exerce uniquement sur les germes en croissance chez lesquels la synthèse des peptidoglycans est la plus intense. **(Francois,2002)**.

7.1.3 Pharmacocinétique:

La cinétique est très spécifique à chacune de ces substances. Elle varie d'une espèce à l'autre et est fortement influencée par la forme galénique des médicaments. Par conséquent, il est vivement conseillé d'utiliser des préparations pour lesquelles les profils pharmacocinétiques ont été optimisés et décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Leur mise en parallèle avec le niveau de sensibilité des germes visés peut être très utile pour le choix d'un antimicrobien et d'une forme pharmaceutique particulière. Ces substances dont la plupart sont éliminées par les reins grâce à un mécanisme de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire active ont une demi-vie d'élimination proche de 1 heure quelle que soit l'espèce. **(Francois,2002)**.

7.1.4 Contre indication:

Les bêta-lactamines sont à proscrire chez le lapin, le chinchilla, le cobaye et le hamster car elles provoquent, chez ces espèces, une dérive de la flore caecale qui peut être fatale. L'hypersensibilité est aussi une contre-indication majeure. **(Francois,2002)**.

7.1.5 Effets indésirables:

Les pénicillines ont une très faible toxicité, même à des posologies largement supérieures aux doses recommandées. Des réactions croisées d'hypersensibilité plus ou moins sévères, comme de l'urticaire, des œdèmes, voire un choc anaphylactique, peuvent toutefois être observées. Les autres effets toxiques dépendent de la nature chimique du principe actif utilisé.

Dans le cas des sels potassiques, les effets indésirables sont liés, en cas de surdosage, au

potassium, responsable d'arrêts cardiaques. La procaïne, entrant dans la composition de certaines préparations à base de pénicilline (pénicilline-procaïne), peut induire des symptômes nerveux centraux. Le cheval est particulièrement sensible à la procaïne. **(Francois,2002).**

7.1.6 Interactions:

Des synergies ou des interactions additives ont été constatées contre certaines bactéries lors d'associations avec d'autres antibiotiques bactéricides, comme les aminoglycosides.

On évitera les associations avec des antibiotiques bactériostatiques, comme les tétracyclines ou les phénicolés (florfénicol). **(Francois,2002).**

7.1.7 Précautions particulières:

Le cheval est particulièrement sensible à la procaïne présente dans la composition de certaines préparations à base de pénicilline (pénicilline-procaïne). Une attention toute particulière doit donc être portée au respect des posologies et aux conditions de conservation des préparations injectables. **(Francois,2002).**

7.1.8 Reproduction & lactation:

Les pénicillines pénètrent le placenta en quantité variable selon les espèces animales et le type de molécules. Leur sécurité durant la gestation étant considérée comme très élevée et aucun effet tératogène n'ayant été décrit, leur administration au cours de la gestation est envisageable. La pénicilline est excrétée par le lait et peut engendrer de la diarrhée, de la candidose ou des réactions allergiques chez les animaux allaités. **(Francois,2002).**

7.1.9 Formes pharmaceutiques

Plusieurs formes pharmaceutiques existent :

- Formes parentérales :
 - Solutions aqueuses de sels sodiques (ceftiofur) ou de lysinate (céfalexine).
 - Suspensions huileuses (céfalexine, ceftiofur).
- Formes orales :
 - Comprimés
 - Capsules
- Formes à usage local :
 - Pommades intramammaires (céfalexine, céfazoline, céfalonium, céfopérazone, cefquinome).
 - Suspension intra-utérine (céfapirine).

7.2 Tétracycline

7.2.1 Indication:

Substance active: doxycycline, oxytétracycline, chlortétracycline

Les tétracyclines sont des antibiotiques bactériostatiques dont le spectre d'activité s'étend à de nombreuses bactéries GRAM+ et GRAM-, aérobies et anaérobies, aux mycoplasmes, aux chlamydiae, aux rickettsies et à certains protozoaires (babésiose, theilériose). Des résistances se sont cependant développées chez de nombreuses bactéries aérobies et anaérobies. Les mycobactéries, et les genres *Proteus* et *Pseudomonas* sont naturellement résistants.

Les médicaments répertoriés dans cette famille d'antimicrobiens peuvent être indiqués, selon les spécialités, les germes visés et les espèces cibles, pour le traitement des rhinites atrophiques du porc, des pathologies respiratoires de nombreuses espèces, et dans quelques cas, pour le traitement des pathologies digestives du porc. Pour de nombreux médicaments, seule une liste de germes potentiellement sensibles est disponible. (Veron, 1989)

7.2.2 Pharmacodynamie:

Les tétracyclines agissent par inhibition de la synthèse protéique en interférant avec la sous-unité 30 S ribosomale.

Leur effet bactériostatique est optimal en milieu acide (Poyart, 2006).

7.2.3 Pharmacocinétique:

Les tétracyclines sont des substances amphotères faiblement solubles dans l'eau à pH 7. Elles sont disponibles sous forme orale et parentérale. Des préparations "long acting" (LA) à base d'oxytétracycline sont disponibles. La biodisponibilité orale des tétracyclines est bonne chez le chien et le chat, mais varie fortement selon la forme galénique et le type de molécule. Elle est faible chez le porc et la volaille. Sauf pour la doxycycline, l'absorption orale diminue avec le repas, notamment à base de lait. Les tétracyclines sont également chélatées par les ions divalents présents, par exemple, dans les antiacides.

La qualité de l'eau de boisson et les matériaux des auges et des abreuvoirs peuvent fortement influencer la biodisponibilité. Leur forte liposolubilité leur permet de bien diffuser à travers les barrières biologiques et atteindre des concentrations efficaces, y compris dans les milieux intracellulaires, notamment dans le placenta, les glandes mammaires, les sécrétions bronchiques et les liquides d'ascite. Seules les plus liposolubles, comme la minocycline et la doxycycline, atteignent des concentrations efficaces dans la prostate, la salive, les larmes. La liaison aux protéines de ces molécules limite leur diffusion dans le liquide céphalo-rachidien.

L'oxytétracycline est éliminée par filtration glomérulaire sous forme active et accessoirement, par la bile.

Le cycle entéro-hépatique prolonge la demi-vie d'élimination. Il peut aussi être à l'origine d'une dérivation de la flore intestinale. La doxycycline, très liposoluble, est essentiellement éliminée par voie digestive après passage du sang vers la lumière intestinale et dans une moindre mesure par la bile. L'élimination de la doxycycline est indépendante de la filtration glomérulaire ce qui permet son utilisation en cas de troubles rénaux (**Poyart,2006**).

7.2.4 Contre indication:

Leur emploi est à éviter chez le cheval, car elles peuvent induire, même par voie parentérale, une dérivation de la flore intestinale (**Poyart,2006**).

7.2.5 Effets indésirables:

Les tétracyclines sont des antibiotiques relativement peu toxiques. Elles peuvent provoquer des vomissements et de la diarrhée lors d'administration orale ou des lésions tissulaires à l'endroit d'injection, surtout avec les formes à action longue. Cette caractéristique pose le problème de la rémanence des résidus au niveau du site d'injection. De plus, ces formes «long acting» peuvent contenir de la pyrrolidone, parfois à l'origine de réactions anaphylactiques. La capacité des tétracyclines à fixer le calcium est responsable de dépôts au niveau des os et des dents en croissance, donnant à celles-ci une coloration jaune. Des troubles cardio-vasculaires et de l'hypocalcémie ont été décrits. L'administration intraveineuse augmente les risques de toxicité. A fortes doses, elles induisent également une dégénérescence rénale et hépatique. La dose doit être diminuée chez les veaux de moins de 4 semaines. Des lésions du myocarde qui pourraient être liées à l'usage de la doxycycline chez le veau ont été rapportées. Bien que davantage d'études soient nécessaires à ce sujet, la plus grande prudence s'impose dans ce domaine, à commencer par le respect de la posologie (**Poyart,2006**).

7.2.6 Interactions:

Les tétracyclines administrées par voie orale sont chélatées par les ions divalents, présents par exemple dans les antiacides, ou par des produits contenant du fer et administrés par voie orale. Le bicarbonate de soude, le kaolin et la pectine peuvent également diminuer l'absorption des tétracyclines. Les tétracyclines peuvent augmenter la biodisponibilité de la digoxine. La dose d'insuline doit éventuellement être adaptée (**Poyart,2006**).

7.2.7 **Reproduction & lactation:**

L'administration des tétracyclines pendant la gestation peut conduire à une coloration des dents et retarder le développement squelettique. Les tétracyclines sont sécrétées dans le lait (Poyart,2006).

7.3 **Macrolide**

7.3.1 **Indication:**

Substance active: gamithromycine, spiramycine, tulathromycine, tylosine, tilmicosine, tildipirosine

La spiramycine, la tylosine, la tilmicosine et les molécules plus récentes telles que la tulathromycine et la gamithromycine sont des macrolides utilisés par voie orale ou parentérale chez les animaux.

Ces antibiotiques sont actifs contre diverses bactéries aérobies et anaérobies GRAM+ (Rhodococcus equi, Bacillus, Corynebacterium, Erysipelothrix rhusiopathiae, Listeria, Staphylococcus, Streptococcus, Actinomyces, Clostridium) et quelques bactéries GRAM- (Leptospira, Campylobacter, Actinobacillus, Bacteroides).

- Les entérobactéries, les pseudomonades, les mycobactéries et les chlamydies sont naturellement résistantes. Des résistances acquises croisées avec les lincosamides ont été observées.
- La spiramycine se concentre fortement dans les tissus et peut être utilisée comme traitement alternatif aux pénicillines chez les animaux allergiques à celles-ci ou en cas d'infections causées par des germes résistants.
La spiramycine est classiquement associée au métronidazole chez les carnivores domestiques.
- La tylosine est surtout employée dans les infections à mycoplasmes chez les ruminants, le porc et la volaille.
- La tulathromycine est indiquée pour le traitement des pathologies respiratoires associées à Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida et Histophilus somni chez les bovins viandeux et à Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida et Mycoplasma hyopneumoniae chez le porc.
- La gamithromycine est rapidement résorbée et a une longue durée d'action sur le poumon. Cette substance est enregistrée pour le traitement et la prévention des maladies respiratoires bovines associées à des pathogènes bactériens (Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida et Histophilus somni), le traitement des

maladies respiratoires porcines (*Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* et *Haemophilus parasuis*) et le traitement systémique de la pododermatite infectieuse (piétin) (*Dichelobacter nodosus* (vir) et *Fusobacterium necrophorum*).

- La tildipirosine est indiquée dans le traitement des maladies respiratoires porcines (*Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* et *Haemophilus parasuis*) et bovines (*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni*).
- Les médicaments répertoriés dans cette famille d'antimicrobiens sont principalement indiqués pour le traitement des pathologies respiratoires infectieuses. Selon les spécialités, les germes visés et les espèces cibles, ils peuvent aussi être recommandés pour le traitement du piétin et des mammites chez le mouton, de la kératoconjonctivite chez le bovin et des pathologies digestives. Les germes impliqués dans ces pathologies et potentiellement sensibles à ces antimicrobiens sont le plus souvent rappelés dans les RCP. Des données cinétiques sont disponibles selon les cas (**Leclercq,2006**).

7.3.2 Pharmacodynamie:

Les macrolides agissent au niveau de la sous-unité 50 S ribosomale et inhibent ainsi la synthèse protéique du pathogène. La tulathromycine et la tildipirosine se distinguent de beaucoup d'autres macrolides par leur longue durée d'action en partie expliquée par leurs groupes aminés (sous-classe des triamilides) (**Leclercq,2006**).

7.3.3 Pharmacocinétique:

Les propriétés cinétiques des macrolides sont semblables à celles des lincosamides. Elles se concentrent dans les milieux plus acides que le plasma et atteignent des concentrations particulièrement importantes dans les poumons mais aussi dans la bile, les fluides prostatiques, pleuraux et péritonéaux.

La résorption des macrolides est bonne et rapide, aussi bien au niveau intestinal qu'au niveau des sites d'injection. Les macrolides ont une bonne distribution tissulaire, en particulier vers les poumons. L'élimination se fait principalement par les fèces (**Leclercq,2006**).

7.3.4 Contre-indication:

Ne pas administrer par voie intraveineuse (**Leclercq,2006**).

7.3.5 Effets indésirables:

Tous les macrolides sont irritants, ce qui peut provoquer, à des degrés divers, de la douleur lors d'injection IM ou des phlébites en cas d'injection IV. Leur effet stimulant sur le muscle lisse peut induire de la diarrhée, qui reste bénigne chez la plupart des espèces, sauf chez le cheval et le lapin. Des cas de mortalité liés à la cardio-toxicité de la tilmicosine ont été décrits chez l'homme suite à une auto-injection (**Leclercq,2006**).

7.3.6 Interactions:

Pour éviter une résistance croisée, ne pas administrer simultanément avec d'autres antibactériens ayant un mode d'action similaire, tels que les autres macrolides ou les lincosamides (**Leclercq,2006**).

7.3.7 Précautions particulières:

Une attention particulière est recommandée afin d'éviter toute auto-injection accidentelle. Des études toxicologiques chez des animaux de laboratoire ont révélé des effets cardio-vasculaires après administration intramusculaire des différents macrolides. L'injection de tilmicosine peut s'avérer fatale chez l'homme.

En cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquetage. N'utilisez pas de seringues automatiques dépourvues d'un système de protection complémentaire. Les macrolides peuvent entraîner une sensibilisation par contact cutané et en cas d'exposition oculaire (**Leclercq,2006**).

7.3.8 Reproduction & lactation:

En raison du manque de données disponibles, il est conseillé de ne pas utiliser ces substances pendant la gestation ou la lactation sauf si les bénéfices s'avèrent plus importants que les risques (**Leclercq,2006**).

7.4 Sulfamide

7.4.1 Indication:

Les sulfamidés sont des substances bactériostatiques dont le spectre comprend les bactéries GRAM+ et GRAM- aérobies et anaérobies, les chlamydies, les toxoplasmes et les coccidies. Les pseudomonades, les mycoplasmes et les spirochètes sont naturellement résistants.

Les sulfamidés sont surtout utilisés dans le traitement des coccidioses (volaille, ruminants) ou des infections urinaires et digestives chez les carnivores.

Les résistances acquises assez fréquentes limitent cependant leur usage clinique.

Le triméthoprime est aussi une substance bactériostatique active contre les bactéries GRAM- et +, mais pas contre les bactéries anaérobies.

Les pseudomonades, les mycoplasmes et les chlamydies sont aussi naturellement résistants. Actuellement, les sulfamidés sont souvent associés au triméthoprime en raison d'effets synergiques. Ces combinaisons, souvent dans un rapport de 5/1, deviennent bactéricides.

Les médicaments répertoriés dans cette famille d'antimicrobiens peuvent être indiqués, selon les spécialités, les germes visés et les espèces cibles, pour le traitement des pathologies cutanées et du tractus urinaire, digestif, respiratoire ainsi que de la rhinite atrophique et du syndrome MMA du porc.

Pour de nombreux médicaments, seule une liste de germes potentiellement sensibles est disponible. Lorsqu'une analyse PK/PD est nécessaire pour justifier un autre choix thérapeutique, il est conseillé de sélectionner d'abord les médicaments dont la pharmacocinétique est la plus détaillée.

Les polymyxines, en désorganisant les membranes, agissent en synergie avec les sulfamidés et le triméthoprime contre certaines entérobactéries résistantes et les pseudomonades.

Pour les sulfamidés utilisées comme antiparasitaires, voir Sulfamidés anti-protozoaires **(Adam,2003)**.

7.4.2 Pharmacodynamie:

Les sulfamidés agissent par inhibition compétitive de l'incorporation de l'acide para-aminobenzoïque (PABA) dans la chaîne de synthèse d'acide folique par l'enzyme dihydroptéroate synthétase.

Les sulfamidés sont des agents bactériostatiques. Le maintien de concentrations effectives pendant toute la durée du traitement est indispensable.

La présence d'un excès de PABA, dans les tissus nécrosés, le pus et certaines préparations pharmaceutiques, peut donc entraver leur action.

Le triméthoprime est une substance bactériostatique inhibant aussi la synthèse de l'acide folique, dont la cible enzymatique, l'enzyme dihydrofolate réductase, est différente de celle des sulfamidés.

Cette double activité sur deux enzymes différents d'une même chaîne métabolique est à la base de la synergie entre les sulfamidés et le triméthoprime **(Adam,2003)**.

7.4.3 Pharmacocinétique:

Les sulfamidés sont des acides faibles. Ils sont en général bien absorbés par voie orale et se distribuent largement dans tous les tissus, y compris dans le liquide céphalo-rachidien et synovial.

La distribution tissulaire est cependant variable d'une molécule à l'autre. Le volume de distribution de la sulfadiazine est assez faible en comparaison d'autres sulfamidés.

Leur concentration dans le lait est souvent trop faible pour le traitement de la mammite. Leur élimination rénale est facilitée à pH alcalin. La cristallurie peut être réduite grâce à un apport hydrique adéquat et à l'alcalinisation des urines.

La diffusion tissulaire du triméthoprime est bonne, notamment dans la prostate.

Il est en partie métabolisé par le foie et éliminé par les reins (**Adam,2003**).

7.4.4 Contre-indication:

Pathologies hépatiques, troubles sanguins et hypersensibilité (**Goldstein,2006**).

7.4.5 Effets indésirables:

Les sulfamidés peuvent provoquer des troubles rénaux (hématurie, cristallurie, blocage) ,des troubles de l'hématopoïèse (thrombocytopénie, anémie) , des allergies , de la kératoconjonctivite sèche et des réactions idiosyncrasiques en particulier chez les chiens Dobermann pinscher, les Schnauzers nains, les chiens Samoyèdes et quelques autres races à pelage blanc (fièvre, urticaire, polyarthrite,...) (**Goldstein,2006**).

7.4.6 Interactions:

L'élimination des sulfamidés peut être ralentie par interaction avec d'autres médicaments (phénylbutazone, antibiotiques ionophores, hormones androgènes) (**Goldstein,2006**).

7.4.7 Précautions particulières:

Utiliser ces substances avec précaution chez les chiens dont l'anamnèse révèle une urolithiase (**Goldstein,2006**).

7.4.8 Reproduction & lactation:

A doses élevées, des effets tératogènes ont été observés chez les animaux de laboratoire (**Goldstein,2006**).

7.5 Aminocide

7.5.1 Indication:

Substance active: paromomycine, gentamicine, apramycine, spectinomycine, néomycine

Leur action bactéricide s'exerce surtout sur les bactéries aérobies GRAM- ainsi que sur certains mycoplasmes et mycobactéries. Leur efficacité diminue en milieu anaérobie, acide et/ou purulent.

Les aminocides comprennent les principes actifs suivants :

- La streptomycine possède un spectre d'activité étendu aux mycobactéries ainsi qu'à certains mycoplasmes et staphylocoques, mais elle est inactive contre les genres *Pseudomonas* et *Proteus*.
- Les néomycines regroupent la néomycine, la kanamycine et la paromomycine. Elles sont plus actives que la streptomycine sur les staphylocoques et dans une moindre mesure sur les streptocoques. De nombreux *pseudomonas* sont sensibles à la néomycine, mais pas *Pseudomonas aeruginosa*.
- La gentamicine et l'apramycine sont les aminocides les plus actifs. Leur spectre s'étend à de nombreuses bactéries GRAM+, GRAM- (*E. coli* et les salmonelles notamment), aux mycoplasmes et à *Pseudomonas aeruginosa*.

Le spectre d'action de la spectinomycine se rapproche de celui de la streptomycine. Les *pseudomonas* y sont résistants. La spectinomycine est utilisée pour le traitement des infections par les mycoplasmes et certaines bactéries GRAM- comme les germes coliformes, les salmonelles et les pasteurelles.

Elle est également utilisée en association avec la lincomycine.

Ces médicaments sont indiqués pour le traitement d'infections intestinales chez le veau et le porc et pour le traitement des infections des voies respiratoires inférieures chez le cheval provoquées par des bactéries sensibles.

L'association de la lincomycine et de la spectinomycine est courante et exerce des effets additifs ou synergiques, permettant d'améliorer leur activité contre les mycoplasmes en particulier pour le traitement de certaines pathologies articulaires, pulmonaires, cutanées, urinaires et digestives..

La synergie, par désorganisation de la paroi bactérienne, entre les pénicillines et les aminocides contre les bactéries GRAM+ est connue depuis longtemps (**Yala,2001**).

7.5.2 Pharmacodynamie:

Les aminosides ou aminoglycosides sont des antibiotiques à effet bactéricide qui, après pénétration à travers la paroi bactérienne, interfèrent avec la sous-unité 30 S des ribosomes pour inhiber la synthèse protéique (**Francois,2003**).

7.5.3 Pharmacocinétique:

Les aminosides sont utilisés per os ou par voie parentérale. Leur absorption est très faible si le tube digestif est intact, mais la voie orale peut être conseillée en cas d'infection localisée du tube digestif par des GRAM-. Les préparations à usage oral sont répertoriées dans le chapitre des médicaments du tube digestif .

Après une administration parentérale, la distribution des aminosides se limite aux fluides extracellulaires. Les aminosides franchissent difficilement les barrières biologiques et n'atteignent que de faibles concentrations dans le lait, les sécrétions bronchiques ou le liquide cébrospinal. Ils sont éliminés par filtration glomérulaire.

L'insuffisance rénale et la déshydratation provoquent une augmentation des concentrations sériques du fait de l'impact de ces pathologies sur la clairance et le volume de distribution. En cas d'obésité, une posologie rapportée au poids corporel réel aboutit au même résultat. Vu la faible marge de sécurité, les élévations de concentration sont rapidement associées à des signes toxiques (**Francois,2003**).

7.5.4 Effets indésirables:

Tous les aminosides peuvent causer, à des degrés variables, de l'ototoxicité, particulièrement chez le chat, et de la néphrotoxicité. Les jeunes animaux sont plus sensibles. Les aminosides peuvent également produire un blocage neuromusculaire allant jusqu'à la paralysie et l'apnée, surtout lors d'anesthésie et en cas d'association avec des myorelaxants.

Ce blocage peut être levé par l'administration de néostigmine ou de gluconate de calcium. L'administration IV peut également donner lieu à un effet cardiopresseur consécutif à l'hypocalcémie. La spectinomycine, un aminocyclitol, de structure chimique différente des aminosides, ne semble pas aussi toxique (**Francois,2003**).

7.5.5 Interactions:

La combinaison avec les diurétiques (furosémide, mannitol) accroît la néphrotoxicité des aminosides. L'ototoxicité est aggravée par l'administration de diurétiques comme le furosémide. De la synergie avec des antibiotiques bactéricides, comme les bêta-lactamines, existe vis-à-vis de certaines bactéries (**Francois,2003**).

7.5.6 Précautions particulières:

Une surveillance de la fonction rénale est conseillée. La marge de sécurité étant faible, il est indispensable de diminuer la posologie des aminosides chez les patients obèses, déshydratés ou atteints de troubles rénaux.

L'administration IV peut également donner lieu à un effet cardiodépresseur consécutif à l'hypocalcémie. La néomycine, en raison de sa toxicité très prononcée, devrait être réservée aux traitements oraux des infections digestives ou à un usage local. La plus grande prudence s'impose lorsque cet antibiotique est administré par voie parentérale, d'autant plus que des alternatives thérapeutiques existent au sein de ce groupe pharmacothérapeutique (Francois,2003).

7.5.7 Reproduction & lactation:

Les aminosides diffusent à travers le placenta et dans de rares cas, peuvent engendrer des symptômes neurologiques (toxicité du nerf crânien VIII) ou néphrologiques chez le fœtus. Les quantités excrétées dans le lait semblent minimales et le risque pour les animaux allaités semble donc minime.

7.6 Lincosamide

7.6.1 Indication:

Substance active: clindamycine, lincomycine.

Les macrolides, les lincosamides et les streptogramines forment ensemble un groupe appelé "antibiotiques MLS", auquel se rattachent les pleuromutilines à usage strictement vétérinaire.

A l'exception de la virginiamycine non commercialisée actuellement en médecine vétérinaire et exclusivement à usage topique, les streptogramines ne s'emploient pas en thérapeutique.

Ces molécules, bien que structurellement distinctes, possèdent de nombreuses propriétés communes. En effet, toutes sont des antibiotiques bactéricides ou bactériostatiques selon la dose, agissant au niveau de la sous-unité 50 S ribosomale, caractérisés par une forte liposolubilité et une très bonne distribution tissulaire et intracellulaire.

Ce groupe comprend la lincomycine et la clindamycine. Ces deux substances sont surtout actives contre les bactéries GRAM+ aérobies et anaérobies et les mycoplasmes, mais de nombreuses bactéries GRAM- y sont naturellement résistantes.

Des résistances acquises sont aussi signalées. La clindamycine est particulièrement active contre les bactéries anaérobies et agit également contre les toxoplasmes.

Les lincosamides restent intéressantes à utiliser dans le traitement des infections situées dans

des territoires difficilement accessibles sur le plan cinétique (abcès, prostatite, arthrite, ostéomyélite, pyodermites...) et provoquées par des bactéries GRAM+, notamment anaérobies.

Les médicaments répertoriés dans cette famille d'antimicrobiens peuvent être indiqués, selon les spécialités, les germes visés et les espèces cibles, pour le traitement des maladies cutanées, respiratoires, articulaires et digestives.

Les germes impliqués dans ces pathologies et potentiellement sensibles à ces antimicrobiens sont le plus souvent rappelés dans les RCP.

De la même manière, les données pharmacocinétiques sont disponibles pour de nombreux médicaments.

L'association de la lincomycine et de la spectinomycine est courante et exerce des effets additifs ou synergiques, permettant d'améliorer leur activité contre les mycoplasmes. Le spectre d'activité est ainsi élargi aux mycoplasmes.

Ces médicaments sont indiqués pour le traitement de certaines infections auriculaires, pulmonaires, urinaires, gastro-intestinales et cutanées (**Leclercq,2006**).

7.6.2 Pharmacodynamie:

Les lincosamides agissent au niveau de la sous-unité 50 S ribosomale (**Leclercq,2006**).

7.6.3 Pharmacocinétique:

La lincomycine et surtout la clindamycine sont bien absorbées par voie orale chez les monogastriques.

Cette absorption est cependant ralentie par la prise de nourriture et de kaolin. Les lincosamides sont surtout métabolisés par le foie et éliminés dans une moindre mesure par voie rénale, sous forme active.

Ils traversent bien les barrières cellulaires et atteignent des concentrations tissulaires supérieures aux concentrations plasmatiques, particulièrement au niveau du foie, des reins, des poumons, des os, des articulations, du système nerveux central, de la prostate et du tissu mammaire.

Le caractère basique de ces molécules contribue à leur concentration dans ces compartiments. Les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien restent faibles.

La clindamycine diffuse suffisamment au niveau du tissu osseux pour atteindre des concentrations efficaces en cas d'ostéomyélite. De plus, elle peut se concentrer dans les macrophages.

7.6.4 Contre-indication:

Les lincosamides sont à proscrire chez les lapins, cobayes et hamsters, chevaux et ruminants (**Leclercq,2006**).

7.6.5 Effets indésirables:

Le principal effet toxique des lincosamides est la propension à induire une diarrhée sévère, parfois mortelle, chez l'homme et les herbivores.

Chez la vache laitière, cette diarrhée peut s'accompagner d'acétonémie et d'une chute de la production.

Chez les carnivores, les lincosamides sont bien tolérés. D'autres effets toxiques moins fréquents incluent un blocage neuromusculaire avec paralysie post-anesthésique, une dépression cardiaque après injection IV trop rapide, des allergies et une dégénérescence hépatique modérée (**Leclercq,2006**).

7.6.6 Interactions:

Les lincosamides sont antagonistes du chloramphénicol et des macrolides. L'absorption de la lincomycine est réduite par l'administration de kaolin. L'administration simultanée avec des inhibiteurs neuromusculaires doit être envisagée avec prudence (**Leclercq,2006**).

7.6.7 Reproduction & lactation:

En raison du manque de données disponibles, il est conseillé de ne pas utiliser ces substances pendant la gestation ou la lactation sauf si les bénéfices s'avèrent plus importants que les risques (**Leclercq,2006**).

Conclusion

Comme tout être vivant, les animaux sont sujets à des maladies qu'il est nécessaire de prévenir ou de traiter. Dès lors qu'un animal est sujet à une infection bactérienne, il doit recevoir un antibiotique car seuls des animaux sains peuvent fournir des denrées alimentaires sans risque pour la santé du consommateur. Par ailleurs, l'éthique impose de prendre en charge un animal malade, pour son bien-être. L'administration d'antibiotiques se fait sous contrôle vétérinaire et sur prescription.

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

Les antibiotiques sont des médicaments qui doivent être perçus comme un véritable bien public faisant partie du patrimoine de santé. Pour cette raison, leur utilisation doit se faire de manière prudente et raisonnée.

Il sont des médicaments capables d'entraîner la destruction (effet bactéricide) ou l'arrêt de la multiplication (effet bactériostatique) des micro-organismes.

A partir d'une certaine concentration ou au bout d'un certain temps, les antibiotiques permettent d'assurer efficacement et en toute sécurité, le contrôle de nombreuses bactéries pathogènes à l'origine des maladies dites infectieuses humaines et animales. Ils n'ont en revanche aucune action contre les virus.

Bibliographie

-
- **Adam.F , Drouillard.I.** Sulfamides et associations. *Encycl Méd Chir , Maladies infectieuses*,8-004-A-10, 2003 , p9.
 - **Andremont.A , Corpet.D , Courvalin.P** , (1997). La résistance des bactéries aux antibiotiques. *Pour la science*, 232, p 66–73.
 - **Baker.T.A , Bell.S.P,** « Polymerases and the replisome: machines within machines. », *Cell*, vol. 92, 1998, p 295-305.
 - **Benet.L.Z , KroetzD.L , Sheiner.B.** Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution and elimination. *In* J.G. HARDMAN, L.E.LIMBIRD, P.B. MOLINOFF, R.W. RUDDON, and A. GOODMAN GILMAN (ed) *The pharmacological basis of therapeutics*, , McGraw-Hill, New York, NY, USA, 1996. p3-28.
 - **Bezoen.A , Van Haren.W , Hanekamp. JC** ;Emergence of a debate : AGPs and public health, 1999, p19-110.
 - **Bingen.E , Leclercq.R,**ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, Chloramphénicol, fosfomycine, acide fusidique et polymyxines.*In* : 2ème édition, 2006 ,P349-364.
 - **Blaser.J., Stone.B , Zinner.S.H.** - Comparativestudy with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1987 p1054-1060.
 - **Brosius.J. , M. L. Palmer, P. J. Kennedy et H. F. Noller,** « Complete nucleotide sequence of a 16S ribosomal RNA gene from *Escherichia coli* », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 75, 1^{er} octobre 1978, p 4801– 4805.
 - **Corpet D** : Après les hormones, les antibiotiques ?, dossier : antibiotiques la résistance des bactéries *La recherche*, 1998, p8-10.
 - **Craig.W.A , Ebert.S.C.** - Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis* 74 (Suppl.), 1991, p 63-70.
 - **Cuot P , Poyart C** Visite guidée au cœur de l’arsenal antibactérien, dossier : antibiotiques la résistance des bactéries *La recherche*, 1998, p11-15.
 - **Damase Michel , revue Prescrire**, août 1998; Volume 18, 186; ISSN 0247-7750; pages 530-534.
 - **Enriquez.B.** Les antibiotiques en médecine vétérinaire. *Pharmacie et Toxicologie expérimentales et cliniques : notions générales sur les antibiotiques, les antibiotiques antibactériens, les antibiotiques antifongiques.* Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d’Alfort, Unité Pédagogique de Pharmacie et Toxicologie. 2002, p 157.

-
- **Enriquez.B** . Sulfamides, quinolones, nitrofuranes et nitroimidazolés à propriétés antibactériennes. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique de Pharmacie et Toxicologie. 2002, p 70.
 - **Fedesa**. Antibiotics for animals. A FEDESA perspective on Antibiotics, Animal Health and the Resistance Debate. 1999, p 8.
 - **Francois.J , Chomarar.M , Weber.M , Gerard.A**:De l'antibiogramme à la prescription. BIOMERIEUX, 2ème édition, 2003 , p8-22.
 - **Goldstein.F**. Sulfamides et triméthoprime In : ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E 2ème édition, 2006 , P341-348.
 - **Heather L. Van Epps, René Dubos**: unearthing antibiotics, J. Exp. Med.2006 , p 203.
 - **Helmuth R , D. Protz** 1997. How to modify conditions limiting resistance in bacteria in animal and other reservoirs ? *Clin. Infect. Dis.* 24: (Suppl. 1) p, 136 – 138.
 - **Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J et al** , CMAJ Open,. doi:10.9778 /cmajo. 2014, p 162 -75.
 - **Hyatt.J.M.** - The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 28: 1995, p143-160.
 - **jacques acar**, 1999, antibiotiques agents antibactériens et antiifongiques. vol1, p 1216.
 - **Johanne Collin** ; Rationalité et irrationalité à l'origine du mésusage des médicaments. Médicament et société. Par. Adsp n° 27 juin 1999, P 57.
 - **Kaplan SL, Mason EO Jr**, « Management of infections due to antibiotic-resistant », *ClinMicrobiol Rev*, vol. 11, n° 4, 1998, p 628-44.
 - **Konig.C , Blaser.J** ; Once-daily dosing of aminoglycosides. *Eur J Microbiol Infect Dis* 14, 1995, p1029-1038.
 - **Kunin.C.M.** - Dosage schedules of antimicrobial agents: a historical review. *Rev Infect Dis* 3, 1981, p 4-11.
 - **Lafont.J-P , Martel.J-L , Maillard.R , Vade-Mecum** thérapeutique. In : Antibiothérapie bovine. Acquis et consensus. Pfizer. Maisons-Alfort : les Editions du Point vétérinaire, 2002, p 17-34.
 - **Leclercq.R**;Macrolides lincosamides streptogramines In : ANTIBIOGRAMME COURVALAIN P., LECLERCQ R., BINGEN E. 2ème édition, 2006 , P299-324.
 - **Lorian.V , Atkinson.B.** - Abnormal forms of bacteria produced by antibiotics. *Am J Clin Pathol* 64:, 1975, p678-688.
 - **Maillard.R**. Les principales familles d'antibiotiques. *La dépêche technique*, 2002, 80 (Suppl), p 3-9.

-
- **Maillard.R.** L'âge d'or des antibiotiques : la légende du siècle passé. In : LAFONT J-P., MARTEL J-L., MAILLARD R. *et al.* Antibiothérapie bovine. Acquis et consensus. Pfizer. Maisons-Alfort : les Editions du Point vétérinaire, 2002, p 37-46.
 - **Mcdermott.M ,Rogers.D.E,** « Social ramifications of control of microbial disease », The Johns Hopkins Medical journal , vol. 151, 1982, p 302-312.
 - **Meng.X , Nightingale.C.H , Quintiliani.R.** -Determination of the in vivo post-antibiotic effect of ciprofloxacin and rifampicin. J Antimicrob Chemother 36: 1995 ,p 987-996.
 - **Merck Veterinary Manual, (2008).** Résistance des micro-organismes aux agents antibactériens. In Le Manuel Vétérinaire Merck. 3rd ed française, Edition d'Après, Paris, p 2053–2054
 - Oms , 2001.** WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance.
 - **Pacot C** Thèse « Influence des traitements anti-infectieux sur l'apparition et la persistance d'E.coli résistants aux antibiotiques dans la flore fécale du porc », 2003, p13-15 et p21-42.
 - **Palumbi Stephen,** « Humans as the world's greatest evolutionary force », Science, vol. 293, 2001, p 1786-1790.
 - **Person .J. M.** 1990. Les associations d'antibiotiques en thérapeutique des carnivores. Rec. Méd. Vét. - Numéro Spécial: anti-infectieux. 166: 3, p 251 - 257.
 - **Pirabot M.L , N. Brion , C. Carbon** 1985. Les principes généraux de la prescription d'une antibio-thérapie. *Rev. du Praticien.* 35: 15, p821 - 825.
 - **Poyart.C.**Tétracyclines In : ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E 2ème édition, 2006 , P 325-334.
 - **Ronald Bentley , J.W. Bennett,** « What Is an Antibiotic? Revisited », Advances in Applied Microbiology, vol. 52, 2003, p 303-331 .
 - **Sanders .p** 2005. L'antibiorésistance en médecine vétérinaire : enjeux de santé publique et de santé animale. Bull. Acad. Vét. France. Tome 158, p 137-143.
 - **Schumacher .G.E.** - Pharmacokinetic and microbiologic evaluation of antibiotic dosage regimens. *Clin Pharm* 1, 1982, p 66-75.
 - **Schwarz.S , Chaslus-dancla.E.** 2001: Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. Vet. Res 32, p 201-225.
 - **Stone.B., Bliaser.J, Zinner.S.H.** - Impact of netilmicin regimens on the activities of ceftazidimenetilmicin combinations against *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacokinetic model. Antimicrob Agents Chemother 28, 1985:p 64-68.

-
- **Toutain.PL**, Le médicament vétérinaire et le médicament humain : similitudes, différences et enjeux de santé publique. In Congrès de physiologie, pharmacologie et thérapeutique. [Ne ligne] Toulouse, p 11-13 .
 - **Vandaële E** ; Les antibiotiques-additifs interdits en 2006, les coccidiostatiques en 2012 La Semaine Vétérinaire, 2003, p1106, p36.
 - **Veron.M , Le Menor ;**. Bactériologie Médicale, 1989, Flammarion , p1107 .
 - **Waksman** ,1944 ,Albin Michel, Les savants et le monde, 1964, p 349.
 - **Walters KA, Bialik W, Brain KR**, The effects of surfactants on penetration across the skin, Int. J. Cosmet. Sci., décembre 1993, 15(6), p 260-71.
 - **Wang Yizhuo, Rui Cui, Guiming Li , Qianqian Gao**, « Teicoplanin inhibits Ebola pseudovirus infection in cell culture », Antiviral Research, vol. 125, 2016, p 1–7 .
 - **Yala.D, Merad.A.S, Mohamedi.D, Ouar-kprichi.M.N** ; Médecine du Maghreb 2001, n°91 , p5-12.