

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET

INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES

Mémoire de fin d'études

en vue de l'obtention du diplôme de docteur veterinaire

THEME

Les

**LA RATIONALISATION DU TRAITEMENT DES
MAMMITES EN EXPLOITATION LAITIERE**

Présenté par :

SOFRANI amina

HEMIDA iman

Encadré par :

Mr Amar Akrmi

Année universitaire : 2018 – 2019

**LA RATIONALISATION DU
TRAITEMENT DES
MAMMITES EN
EXPLOITATION LAITIERE**

SOMMAIRE

SOMMAIRE

REMERCIEMENT

DEDICACE

INTRODUCTION7

PREMIERE PARTIE :

- ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE : IMPORTANCE D'UNE ANTI-BIOTHERAPIE RAISONNEE, BIEN APPLIQUEE ET TRANSPARENTE DANS LE TRAITEMENT DES MAMMITES LA VACHE LAITIER.....9

I) IMPORTANCE DES MAMMITES DE LA VACHE LAITIERE ET PLACE DE L'ANTI-BIOTHERAPIE DANS LEUR TRAITEMENT.....9

1) DEFINITIONS, MAMMITES CLINIQUES ET SUBCLINIQUE9

a) Définition d'une mammité.....9

b) Définition d'une mammité clinique 9

c) Définition d'une mammité subclinique9

2) IMPORTANCE DES MAMMITES9

a) Importance médicale des mammites9

b) Importance sanitaire des mammites 10

c) Importance économique des mammites10

3) PREVALENCE, ETIOPATHOGENIE ET EPIDEMIOLOGIE ACTUELLES DES MAMMITES10

a) Prévalence des mammites10

b) Etiologie des mammites11

c) Pathogénie et épidémiologie actuelles des mammites: évolution des connaissances12

4) PLACE ET REALISATION ACTUELLES DES TRAITEMENTS ANTI-BIOTIQUES DES MAMMITES13

a) Le marché des antibiotiques intramammaires.....	13
b) Aperçu de la réalisation actuelle des traitements antibiotiques des mammites.....	13
II) UNE ANTIBIOTHERAPIE RAISONNEE POUR ASSURER L'EFFICACITE DES PLANS DE TRAITEMENT DES MAMMITES A L'ECHELLE DU TROUPEAU.....	14
1) DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DES MAMMITES A L'ECHELLE DU TROUPEAU	14
a) Suspicion épidémiologique.....	14
b) Diagnostic bactériologique.....	16
2) APPRECIATION DE L'ARSENAL THERAPEUTIQUE	17
a) Etat des lieux des spécialités disponibles.....	18
b) Biodisponibilité des principes actifs au niveau de la mamelle.....	19
c) Profils de sensibilité des germes aux antibiotiques	20
d) Conclusion et conséquences pratiques vis-à-vis de l'arsenal thérapeutique disponible.....	21
3) DEMARCHE RAISONNEE DANS LE SUIVI DES CAS CLINIQUES	23
a) Critères d'évaluation de l'efficacité du traitement antibiotique d'une mammite clinique.....	23
b) Conduite à tenir en cas d'échec constaté	24
c) Causes possibles de l'échec thérapeutique.....	24
III) UNE ANTIBIOTHERAPIE RAISONNEE ET CORRECTEMENT MISE EN ŒUVRE : UNE ASSURANCE POUR LA SANTE PUBLIQUE ET LA QUALITE DES PRODUITS TRANSFORMES.....	26
1) RISQUES ENGENDRES PAR L'ANTIBIOTHERAPIE DES MAMMITES POUR LA SANTE PUBLIQUE.....	26
a) Risques attribués à la présence d'antibiotiques dans le lait.....	26
b) Risque de transmission indirecte des gènes de résistance de l'animal à l'homme..	28

2) RISQUES ENGENDRES PAR LA PRESENCE D'ANTIBIOTIQUES DANS LE LAIT POUR L'INDUSTRIE LAITIERE	29
a) Risques technologiques.....	29
b) Risques économiques.....	30
c) La détection des résidus d'antibiotiques dans le lait.....	31
3) FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES AU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DES MAMMITES	32
a) Origine de la pollution du lait par des résidus d'antibiotiques.....	32
b) Origines possibles de l'émergence d'antibiorésistances.....	34
4) MOYENS DE MAITRISE DES RISQUES ATTRIBUES AU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DES MAMMITES	36
a) Rôle et responsabilité de l'éleveur.....	36
b) Rôle et responsabilité du vétérinaire	36
IV) UNE ANTIBIOTHERAPIE RAISONNEE, BIEN APPLIQUEE ET TRANSPARENTE : UNE REPONSE AUX ATTENTES DES ACTEURS DE LA FILIERE ET A CELLE DES CONSOMMATEURS	37
1) LES DIFFERENTES ATTENTES DES ACTEURS DE LA FILIERE LAIT	37
a) Des attentes vis-à-vis de la traçabilité des prestations vétérinaires.....	37
b) Des attentes en matière de sécurité alimentaire.....	37
c) Des attentes en matière de communication.....	38
2) LES ATTENTES DES CONSOMMATEURS	38
CONCLUSION	
REFERENCE	

REMERCIEMENT

**AU MON DIEU , OMNIPOTENT, OMNISCIENT, NOUS TENONS À
EXPRIMER NOS VIFS REMERCIEMENT À DIEU POUR LA
VOLONTÉ , LA SANTÉ ET LA PUISSANCE QUI NOUS ACCORDÉ
POUR ACCOMPLIR NOTRE TACHE UNIVERSITAIRE ; NOUS
TENONS À REMERCIER EN PARTICULIER NOTRE PROMOTEUR
MS : AKERMI AMAR QUI A PRIS TOUT LE SOIN DE ORIENTER
ET NOUS FAIRE PART DE SES PRÉCIEUSES REMARQUES
SURTOUT SES ENCOURAGEMENTS ET SA DISPONIBILITÉ QUI
ONT GRANDEMENT CONTRIBUÉ À L'ÉLABORATION DE
MÉMOIRE .**

IMAN

AMINA

DÉDICACE

JE DÉDIE CE MODESTE TRAVAIL, FRUIT DE MES
ANNÉES D'ÉTUDE ET DE PATIENCE , À CELUI QUI M'À
OFFERT LA VIE ET À CE QUE JE DOIS RÉUSSIR ,
SOURCE DE SAGESSE ET DE TENDRESSE QUI
M'APPRIE LE RESPECT ET LE SENS DU DEVOIR ET QUI
À SACRIFIÉ LE TOUT POUR ME VOIRE HEUREUSE , À
TOI MON CHER PAPA : AMAR À LA PRUNELLE DE MES
YEUX CELLE QUI M'À POUSSÉ MORALEMENT ,À LA
FEMME QUI EST TOUJOURS FIÈRE DE MOI MA CHÈRE
MAMA : LAARICHI BAKHTA , MA CHÈRE GRANDE
MÈRE : MEDIUONI FATIMA, À MES SŒURS :SOUAD,
SAFIA,FATIMA ET ZAHRA. À MES FRÈRES :
MOHAMMED ET SAAD ,À MES PETITS :A ,M ,A,F,H ,B
À MES CHÈRES AMIES : AMINA, SAMAH, HIBA,
SOUMIA,

IMAN

DEDICACE

Je tien tout d'abord à remercier le DIEU le tout puissant de m'avoir accordé la foi, la puissance et le courage nécessaires pour continuer et terminer le cursus scolaires jusqu'à ce jour-ci.

Mes parents, mon cher papa IHHADJ ALK et ma maman Madani ZOHRA d'amour d'avoir mis leurs confiance en moi, aidé tout au long de mes études soit financièrement ou bien moralement, merci pour votre présence, vos conseils vos encouragement et votre soutient infassables... j'en suis reconnaissante Que DIEU vous protège.

Je dédie ce travail à mes frères Morad, Lahcen et mohamed , à mes chères neveux Amir, Imad, Morad et à ma nièce Zinouba. A mes amies d'amour, Iman, Samah, Hiba, Soumia qui m'ont toujours entouré avec leurs amour, votre présence est largement suffisante... Merci

Egalement à toute mes tantes , toutes mes sceures et à toute personne qui a contribué de loin ou de près à l'accomplissement de ce travail. Surtout ma sœur Samah.

Je vous aime toutes et tous.

AMINA

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le développement de nouvelles antibiorésistances est devenu, ces dernières années, une préoccupation majeure des instances internationales surtout depuis que l'apparition de souches multirésistantes de bactéries pathogènes pour l'Homme, causant des échecs thérapeutiques sévères, a pris une certaine ampleur épidémiologique. Dès lors, la recherche des causes des résistances affectant les bactéries humaines a conduit rapidement à sortir du cadre de la médecine humaine, pour chercher les causes dans les autres domaines d'utilisation des antibiotiques en particulier l'élevage et celui de la thérapeutique vétérinaire. Ainsi, l'usage des antibiotiques à des doses subthérapeutiques dans l'alimentation animale en tant que facteurs de croissance a largement été incriminé dans l'émergence et le développement d'antibiorésistances.

Bien que les antibiotiques ne soient généralement pas employés comme additifs alimentaires chez les vaches laitières, l'élevage de bovins laitiers ne peut cependant pas être exclu de la problématique que constitue l'émergence de nouvelles antibiorésistances. En effet, les mammites de la vache laitière représentent la pathologie dominante en élevage laitier et la principale cause d'utilisation des antibiotiques tant à des fins curatives (traitements des mammites en lactation et au tarissement) que préventives (traitements au tarissement). Par ailleurs, les antibiotiques destinés au traitement des mammites représentent également le facteur de risque principal de la présence de résidus de médicaments dans le lait. Ces résidus d'antibiotiques dans le lait constituent principalement une entrave technologique à la transformation du lait par les entreprises laitières mais peuvent aussi représenter des risques pour la santé humaine.

Ainsi, afin d'éviter l'émergence et le développement d'antibiorésistances, la pollution du lait par des résidus d'antibiotiques mais également afin d'assurer un taux de guérison élevé, il est nécessaire que le traitement des infections mammaires soit raisonné et correctement mis en œuvre.

**IMPORTANCE D'UNE ANTIBIOTHERAPIE RAISONNEE, BIEN APPLIQUEE ET
TRANSPARENTE DANS LE TRAITEMENT DES MAMMITES DE LA VACHE
LAIETIERE :**

I) IMPORTANCE DES MAMMITES DE LA VACHE LAITIÈRE ET PLACE DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE DANS LEUR TRAITEMENT :

1) Définitions, mammites cliniques et subcliniques .

a) Définition d'une mammite.

Une mammite désigne, par définition, une inflammation d'un ou de plusieurs quartiers de la mamelle due généralement à une infection bactérienne (des mammites dites « aseptiques » existent, celles-ci peuvent être dues à des désordres physiologiques ou à des traumatismes locaux mais elles restent beaucoup plus rares). Les infections mammaires peuvent être ou non associées à des signes cliniques, on distingue alors les mammites cliniques des mammites subcliniques .(POUTREL B 1985 ;SEEGRS H ,MENARD JL,FOURICHON C 1997).

b) Définition d'une mammite clinique

Les mammites cliniques sont caractérisées par la présence de symptômes fonctionnels (modifications macroscopiquement visibles de la quantité et de la qualité de l'aspect du lait), de symptômes locaux inflammatoires observés au niveau de la mamelle (douleur, chaleur, tuméfaction, etc.) et de symptômes généraux (hyperthermie, anorexie, arumination, etc.). En pratique, on considère qu'il y a mammite clinique dès qu'il y a une modification de l'aspect du lait ou de la sécrétion de la mamelle (critère le plus précoce et le plus constant). Enfin, selon la gravité et la simultanéité des symptômes, on distingue, par ordre décroissant de gravité, les mammites cliniques suraiguës, aiguës et subaiguës (POUTREL B 1985).

c) Définition d'une mammite subclinique

Contrairement aux mammites cliniques, les mammites subcliniques ne s'accompagnent d'aucun symptôme, ni général, ni local, ni fonctionnel. Elles ne sont diagnostiquées qu'à l'aide d'examens complémentaires qui mettent en évidence une augmentation du taux cellulaire du lait ou de la conductivité du lait (numération cellulaire du lait individuel, Californian Mastitis Test, mesure de la conductivité du lait, etc.) (POUTREL B 1985).

2) Importance des mammites

a) Importance médicale des mammites

Toute mammite porte préjudice au bien être de l'animal. De plus, certaines mammites sont mortelles, c'est le cas des mammites gangréneuses, à *Nocardia*, ou les mammites colibacillaires (POUTREL B 1985).

b) Importance sanitaire des mammites

Les mammites portent atteinte à l'hygiène animale et potentiellement à la santé publique. Le risque zoonotique lié à la contamination du lait par certains germes fait l'objet de préoccupations de santé publique(BRADLEY AJ 2002 ;SEEGERS H,MENARD JL FOURICHON C1997) . En effet, le lait « mammitique » peut être vecteur d'agents responsables de toxi-infections alimentaires (salmonellose, listériose, etc.) (POUTREL B1985). De fait, en l'absence de pasteurisation, des germes pathogènes pour l'Homme provenant de quartiers infectés peuvent contaminer les produits laitiers (BRADLEY AJ 2002 ;SEEGERS H,MENARD JL FOURICHON C1997) .Certains sont très étudiés : *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, ou *Salmonella*. D'autres le sont moins comme *Escherichia coli* (SEEGERS H,MENARD JL FOURICHON C1997) .

c) Importance économique des mammites

Les mammites constituent le trouble sanitaire le plus fréquent et aux plus fortes répercussions économiques au sein de l'élevage de bovins laitiers(COULON JB,LESCOURRET F1997 ;GUERIN-FAUBLEE V ;CARRET G ;HOUFFSCHMITT P2003 ; SEEGERS H,MENARD JL FOURICHON C1997).Ceci tient principalement du fait de leur fréquence, des frais vétérinaires qu'elles entraînent (honoraires, coût des traitements) et de leurs répercussions néfastes tant qualitatives que quantitatives sur la production laitière. En effet, celle-ci s'en trouve réduite tandis que l'altération de la composition du lait qui en résulte (baisse du lactose, des caséines, de certains minéraux tels que le calcium et le phosphore, augmentation des protéines solubles inutilisables pour la fabrication de fromages) se répercute sur les aptitudes technologiques du lait (baisse des rendements fromagers, etc.). Ceci entraîne donc des pénalités de paiement du lait et une moindre rémunération de l'éleveur(POUTREL B1985). L'impact économique est ainsi formé par la

somme des coûts des actions de maîtrise (traitements et préventions) et des pertes (réductions de production, lait non commercialisé, pénalités sur le prix de vente, mortalités et réformes anticipées)(COULON JB ;LESCOURRET F1997 ;ZIV G1994) , (BRADLEY AJ 2002). rapporte les résultats d'une estimation du coût des mammites cliniques l'impact économique est peu connu et ne peut pas être déduit d'études étrangères à cause de différences dans les méthodes et les paramètres économiques [53]. Cependant, d'après SEEGERS et al. [53], FOURICHON et al. en moyenne à 1,14 centimes Les coûts de maîtrise représentaient 36% de l'impact économique (24% pour les traitements et préventions médicales et 12% pour les produits d'hygiène de traite et de lavettes) tandis que les pertes représentaient 64% .

3) Prévalence, étiopathogénie et épidémiologie actuelles des mammites :

a) Prévalence des mammites :

Si la prévalence des infections subcliniques a diminué depuis les années 80 pour se stabiliser à la fin des années 90, la fréquence des mammites cliniques n'a pas connu d'évolution favorable [55]. Ainsi, en Europe, pratiquement tous les pays répondant au questionnaire de l'International Dairy Federation (situation en 1993) ont observé une diminution nette de leur moyenne nationale de la concentration en cellules somatiques du lait. C'est aussi le cas en France, dont la situation apparaît favorable. De fait, en 1995, 6,5% des exploitations livraient un lait avec une teneur moyenne supérieure à 400 000 cellules/mL. Concernant les cas cliniques, il est délicat de comparer leur incidence en raison de l'hétérogénéité de leur définition et des conventions sur la durée d'évolution et la récurrence . (SEEGERS H,MENARD JL FOURICHON C1997). La situation en France est mal connue. Avec des réserves sur l'exhaustivité de collecte des données, SEEGERS et al1997. citent des résultats d'enregistrement de mammites cliniques réalisés par le Contrôle Laitier : 26, 4% de lactations atteintes dans le Sud-Ouest, 26,5 cas pour cent vaches présentes dans le Finistère et 29 cas pour cent vaches traites en Côtes d'Armor. D'après GUERIN A2003, l'enquête de BEAUDEAU et al. a donné le résultat suivant : 45 cas de mammites cliniques pour 100 vaches présentes. Ces valeurs sont élevées par rapport à l'objectif de moins de 20% de lactations atteintes . (SEEGERS H,MENARD JL FOURICHON C1997).obablement, la fréquence des cas cliniques n'a pas évolué favorablement depuis

1985. Les fréquences relevées en France sont même probablement en augmentation, vraisemblablement en liaison avec une augmentation de la sensibilité des vaches sous l'effet de la sélection sur la quantité de lait et de l'augmentation du déficit énergétique en début de lactation (SEEGERS H, MENARD JL FOURICHON C1997).

b) Etiologie des mammites :

De très nombreux micro-organismes sont susceptibles de franchir la barrière constituée par le canal du trayon et de se multiplier dans la mamelle. Bactéries, virus, levures, algues peuvent être la cause d'infections mammaires et de mammites. Cependant, ce sont les bactéries qui sont responsables de la très grande majorité des mammites (POUTREL B1985). La multiplicité des germes en cause et la résistance de certains d'entre eux aux traitements mis en œuvre rendent l'approche thérapeutique complexe. La connaissance des principales espèces bactériennes responsables de mammites, de leur fréquence actuelle ainsi que de leur pathogénie respective représente alors un intérêt réel pour aider le praticien dans ses choix thérapeutiques en les adaptant au contexte épidémiologique propre à chaque élevage (BOUVERON C2001 ; FABRE JM, MORVAN H, LBREUX B, HOUFFSCHMITT P, BERTHELOTX1997) .

Différentes études ont permis d'estimer l'importance des différentes espèces bactériennes impliquées dans l'étiologie des mammites en France. Ainsi, SEEGERS et al. (SEEGERS H, MENARD JL FOURICHON C1997). FABRE JM, MORVAN H, LBREUX B, HOUFFSCHMITT P, BERTHELOTX1997) .

(GUERIN-FAUBLEE et al2003). mettent en évidence trois espèces bactériennes dominantes responsables de mammites cliniques en France : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus uberis*. Leur fréquence respective est difficile à comparer d'une étude à l'autre du fait des différences d'échantillonnage. En effet, les bilans présentés par les laboratoires d'analyses vétérinaires ont plutôt tendance à surestimer la fréquence des germes responsables de mammites graves ou chroniques étant donné que les échantillons proviennent essentiellement de prélèvements réalisés par des vétérinaires confrontés à des mammites graves ou à des échecs cliniques. A l'inverse, les résultats provenant d'essais cliniques renseignent plutôt sur la fréquence des germes responsables de mammites ne nécessitant pas de traitement par voie générale

soit sur la fréquence de mammites bénignes FABRE JM,MORVAN H,LBREUX B,HOUFFSCHMITT P,BERTHELOTX1997) .

. La distribution des germes associés aux cas cliniques tout venant n'est connue sur de grands effectifs que par des études étrangères . Toutefois, les différents auteurs convergent vers le constat commun que les mammites cliniques dues aux entérobactéries et à *Str. uberis* semblent avoir progressé relativement ces dernières années, au détriment de celles dues à *S. aureus* (BRADELEY AJ2002 ;POUTREL B1985 ;SERIEYS F2003) . L'importance relative des espèces à réservoir d'environnement par rapport à celles à réservoir mammaire s'est accrue (SEEGERS H ,SERIEYS2002).

Concernant les mammites subcliniques, parmi les pathogènes majeurs, *S. aureus* apparaît comme l'espèce la plus prévalente, suivie par *Str. uberis*. Les espèces gram négatif sont rarement isolées de mammites subcliniques.

Enfin, FABRE et al. (FABRE JM,MORVAN H,LBREUX B,HOUFFSCHMITT P,BERTHELOTX1997) .

mettent également l'accent sur des germes pathogènes mineurs, les Staphylocoques Coagulase Négative qu'ils ont fréquemment isolés dans leurs études sur les mammites cliniques et subcliniques. Ainsi, ils représentaient 41% des cas lors de mammites subcliniques et 10% des germes isolés lors de mammites cliniques. L'importance de ces germes est discutée : certains auteurs contestent les pertes de production qu'on leur attribue, ou considèrent que ces germes permettent de prévenir l'apparition d'infections par des pathogènes majeurs (BRADLEY AJ2002 ; FABRE JM,MORVAN H,LBREUX B,HOUFFSCHMITT P,BERTHELOTX1997) .

. Il est donc difficile de conclure quant aux conséquences sanitaires et économiques résultant de fort taux d'infections par ces germes(FABRE JM,MORVAN H,LBREUX B,HOUFFSCHMITT P,BERTHELOTX1997) .

c) Pathogénie et épidémiologie actuelles des mammites :

évolution des connaissances Juste dans les années 90, les connaissances sur l'épidémiologie des infections mammaires reposaient essentiellement sur le diagnostic bactériologique avec l'identification d'espèces. Ces dernières années, le développement de nouvelles méthodes d'investigation, notamment l'identification précise des souches bactériennes par empreinte génétique et les épreuves d'adhérence et d'invasion de cellules épithéliales mammaires en culture, a constitué un saut technologique décisif à l'origine d'un rapide progrès des connaissances sur l'épidémiologie et la pathogénie des infections mammaires (SEERGERS H ,SERIEYS F2002). Ces études ont fait apparaître une variabilité des caractères des infections pour une même espèce bactérienne, plus importante qu'on ne le pensait jusqu'ici (SEERGERS H, SERIEYS F2002).

Le génotypage des souches a dans l'ensemble confirmé les grands traits des connaissances épidémiologiques antérieures. Ainsi, d'après SERIEYS et al, LAM et al. ont pu mettre en évidence le caractère oligo-clonal (petit nombre de souches) des infections à *S. aureus*, une à deux souches étant responsables de la plupart des infections dans un même élevage, ce qui coïncide avec la notion de réservoir mammaire et de contagion d'un quartier ou d'une vache à l'autre à l'occasion de la traite. De même, le caractère très multi-clonal (grand nombre de souches) des *E. coli* conforte l'idée que ces espèces ont leur réservoir essentiellement dans l'environnement avec des phénomènes de contagion limités [55]. Alors qu'il était admis que *Str. uberis* faisait partie des espèces d'environnement, le génotypage des souches a permis de mettre en évidence deux sous-populations, correspondant à deux pathotypes différents, dans l'espèce *Str. uberis*. L'une correspond à des souches qui infectent la mamelle à partir de sources environnementales. Ces infections pouvant intervenir pendant la lactation ou le tarissement sont dues à un grand nombre de souches différentes présentes dans un même troupeau. L'autre sous-population est constituée de souches de caractère monoclonal ou oligoclonal causant principalement des mammites subcliniques de type chronique. Elles se transmettent donc d'un quartier ou d'une vache à l'autre par contagion pendant la traite. Cette multiplicité des réservoirs et des modes de transfert de *Str. uberis* complique considérablement l'épidémiologie, l'importance relative des différents réservoirs pouvant varier avec le temps et les voies de contamination se modifier au sein d'un même élevage (SEEGERS H ,SERIEYS F2002) .

Les études épidémiologiques récentes apportent également de nouvelles connaissances sur les infections mammaires à entérobactéries. Ainsi (BRADLEY AJ ,GREEN MJ2000) . ont récemment montré que la moitié environ des mammites cliniques à entérobactéries qui se déclarent pendant les 100 premiers jours de la lactation correspondent à des infections qui ont été contractées pendant la période sèche. Ces auteurs ont apporté une confirmation indirecte de ces résultats par un essai de traitement au tarissement : l'utilisation d'une spécialité à très longue persistance contre les gram négatifs a entraîné une réduction de moitié de l'incidence des mammites cliniques à entérobactéries au cours des cent premiers jours de lactation (SEEGERS H ,SERIEYS F2002). Ces résultats suggèrent qu'une partie au moins des infections à entérobactéries s'installant pendant la période sèche passe par une phase de latence. Il convient d'admettre qu'il existe une forme chronique : 30% environ de l'ensemble des infections à entérobactéries et 15% de celles dues à E. coli persistent plus de trente jours sous une forme subclinique (BRADLEY AJ 2002 ;SERIEYS F2002). En fait, les infections à entérobactéries ont des caractéristiques différentes selon le moment de leur installation. Celles qui s'installent pendant la lactation sont le plus souvent de courte durée se traduisant par des mammites cliniques qui peuvent être sévères. Les infections s'installant pendant la période sèche ont un taux d'expression clinique plus faible avec une symptomatologie moins sévère. De plus, les souches d'entérobactéries qui s'installent pendant le tarissement présentent des caractéristiques spécifiques (facteurs de virulence) qui les différencient de celles qui s'installent pendant la lactation. La théorie du germe opportuniste est ainsi remise en cause. Il existe bien différents pathotypes spécifiques avec une forme chronique d'infections mammaires à entérobactéries où les germes ne restent pas cantonnés dans la sécrétion mammaire, en localisation strictement extracellulaire, mais sont vraisemblablement internalisées dans les cellules épithéliales mammaires . Enfin, d'après SERIEYS et al, WENZ et al. ont apporté la démonstration rigoureuse, grâce à l'identification génotypique des souches isolées du lait et du sang, que l'issue fatale observée dans certains cas de mammites suraiguës toxinogènes à entérobactéries, est directement liée à l'existence d'une bactériémie précoce. Celle-ci est observée dans 14% des mammites cliniques avec signes systémiques, 42% des cas suraigus et 86% des issues fatales (SEEGERS F,SERIEYS F2002 ;SERIEYS F2002).

4) Place et réalisation actuelles des traitements antibiotiques des mammites

a) Le marché des antibiotiques intramammaires

Les mammites sont la principale affection en élevage laitier. Leur traitement est de loin la première cause d'utilisation des antibiotiques, avec environ deux traitements intramammaires par vache et par an (un en lactation et un au tarissement), auxquels il convient d'ajouter des traitements par voie générale assez nombreux (SERIEYS F2004). En 1994, le chiffre d'affaires des anti-infectieux vétérinaires représentaient 35% du chiffre d'affaires total des médicaments avec autorisation de mise sur le marché (AMM), avec 191 millions d'euros. Les intramammaires représentaient 20% du chiffre d'affaires des antibiotiques, les spécialités injectables représentaient 30% et les autres formes 50%. La répartition par classes thérapeutiques des médicaments vétérinaires avec AMM montre que les spécialités intramammaires représentaient, en 1994, 6% des anti-infectieux, les injectables 31%, et les autres formes 63% (GUERIN A2003).

b) Aperçu de la réalisation actuelle des traitements antibiotiques des mammites

D'après FAROULT (FAROULT B2002)., BARNOUIN a mis en évidence, dans une enquête épidémiologique concernant 560 élevages, que le vétérinaire n'intervient que sur 5% des cas de mammites et que les difficultés de traitement vont de pair avec une qualité cellulaire mal maîtrisée et/ou une forte incidence des mammites cliniques. De fait, le vétérinaire est le plus souvent appelé que pour les cas les plus graves et ceux qui n'ont pas guéri après la mise en œuvre par l'éleveur d'un traitement pas nécessairement raisonné. La délivrance des médicaments, quant à elle, répond encore trop souvent à une demande de l'éleveur alors qu'elle devrait suivre une réelle prescription, l'ordonnance ne faisant alors que justifier a posteriori le choix de l'éleveur. Ce choix de l'éleveur résulte insuffisamment d'une analyse des problèmes de son troupeau : la rumeur, l'imitation de la conduite suivie par le vétérinaire pour un cas clinique particulier, les seules observations empiriques guident plus souvent ce choix. Le résultat est souvent un usage anarchique du médicament (FAROULT B2002). Ainsi, l'enquête de FABRE et al.(FABRE JM,BAZIN S,FAROULT B,CAIL P1996). a mis en évidence que pour les mammites cliniques, essentiellement traitées par voie locale, seulement 65,2% des éleveurs réalisent le traitement tel qu'il est indiqué par le fabricant, alors que 32,6% modulent le traitement

en fonction de la gravité et 2,2% ne font jamais le traitement complet. Enfin, seulement 48% des éleveurs de cette dernière enquête identifiaient systématiquement les vaches traitées.

Il apparaît donc bien qu'aujourd'hui le traitement des mammites, réalisé le plus souvent sans diagnostic préalable et avec une automédication très répandue, représente un maillon faible dans le développement d'une agriculture raisonnée et durable (SERIEYS F2004). La filière a besoin d'assurances quant à des pratiques d'élevage raisonnées tout particulièrement sur la question sensible du recours aux antibiotiques (FAROULT B2002).

II) UNE ANTIBIOTHERAPIE RAISONNEE POUR ASSURER L'EFFICACITE DES PLANS DE TRAITEMENT DES MAMMITES A L'ECHELLE DU TROUPEAU

Une antibiothérapie raisonnée des mammites implique un diagnostic préalable permettant de mieux justifier les traitements mis en œuvre. L'objectif final est d'élaborer des stratégies de traitement plus adaptées au statut infectieux de l'élevage conduisant à une utilisation des antibiotiques à la fois plus parcimonieuse et plus efficace sur le plan sanitaire, économique et médical (SERIEYS F2004).

1) Diagnostic étiologique des mammites à l'échelle du troupeau

Le diagnostic préalable nécessaire à la prescription et à la conduite du traitement est très souvent absent. Cette situation tient au fait qu'il est très souvent assimilé au seul examen clinique de l'animal accompagné ou pas d'examens complémentaires à l'image de la médecine humaine. En médecine vétérinaire de la vache laitière on lutte contre la pathologie au niveau du troupeau. Le diagnostic est donc épidémiologique, clinique et peut faire appel à des examens complémentaires. Ce diagnostic est pragmatique : son degré de précision doit permettre de mettre en œuvre un traitement curatif au meilleur rapport qualité/prix (FAROULT B1999). Le diagnostic étiologique à l'échelle du troupeau fait appel à deux méthodes : la suspicion épidémiologique combinée éventuellement à des diagnostics bactériologiques.

a) Suspicion épidémiologique

L'approche des infections mammaires à l'échelle du troupeau est un compromis entre celle où on se contenterait de traiter toutes les formes de mammites de la même façon et celle où on adapterait chaque traitement au cas par cas. Certes, dans le premier cas, les besoins de diagnostic seraient réduits au minimum mais impliqueraient l'existence de spécialités permettant de faire face à toutes les situations, ce qui n'est pas réaliste. Dans le deuxième cas, il faudrait disposer de tests fiables de diagnostic au pied de la vache lesquels n'existent pas actuellement. Ainsi, pour être opérationnelle, cette démarche de diagnostic à l'échelle du troupeau ne peut être que partielle et probabiliste compte tenu des limites des moyens de diagnostic et de traitement (SERIEYS F2004).

L'objectif est de caractériser la situation épidémiologique et les grands types d'infections présentes à partir de données accessibles dans l'élevage . Il est connu sur le plan épidémiologique qu'en général, une ou deux espèces bactériennes sont responsables de la grande majorité des infections du troupeau. Pour parvenir à ce diagnostic de suspicion épidémiologique, il convient de confronter les différents indicateurs épidémiologiques accessibles dans l'élevage afin d'élaborer un faisceau de présomptions destiné à cerner le profil épidémiologique de l'exploitation et de l'orienter ainsi vers un modèle contagieux ou plutôt un modèle environnemental. Des observations sur les comptages cellulaires individuels, les comptages cellulaires de tank, l'aspect des mamelles et des trayons, des conditions de traite, la sévérité des cas cliniques, permettent d'affiner la suspicion et de suspecter la présence d'un germe pathogène majeur (FAROULT B,LEPOUTRE,BROUILLET P2003 ,2004).

Les tableaux 1, 2 et 3 ci-dessous résument les différents critères permettant de poser les suspicions épidémiologiques au sein d'un élevage. Ces critères reposent sur les connaissances de la pathogénie et de l'épidémiologie actuelles des principaux germes de mammites touchant les élevages laitiers.

Une réévaluation régulière de ces critères au sein de chaque élevage est cependant indispensable étant donné que le modèle épidémiologique ainsi diagnostiqué à un moment donné n'est pas immuable.

Tableau 1. Caractérisation épidémiologique du modèle contagieux et du modèle environnemental (FAROULT B,SERIEYS F2001).

Critères	Modèle contagieux	Modèle environnemental
Comptages cellulaires	CCT>200 000 Moins de 85%CCI<300 000	CCT<200 000 Plus de 85%CCI<300 000
Incidence des cas cliniques	Faible à modérée (<30 cas/100 vaches/an)	Modérée à élevée (>30 cas/100 vaches/an)
Mammites cliniques sévères	< 15%	> 15%
Facteurs de risque	Conditions de traite favorisant les infections croisées (entrée d'air, égouttage, etc.) Hygiène de traite favorisant les transferts de contamination d'une vache à l'autre (lavette unique, mains du trayeur, etc.) Trayons crevassés Etc.	Logement défectueux Aire de couchage contaminée Défaut lavage/essuyage trayons Défaut hygiène de traitement Etc.

CCT : Comptage Cellulaire de Tank (en cellules/mL)

CCI : Comptage Cellulaire Individuel (en cellules/mL)

Tableau 2. Caractérisation épidémiologique des sous-modèles contagieux à staphylocoques ou à streptocoques (FROULT B,SERIEYS F2001).

Critères	Sous-modèle à staphylocoques dominants	Sous-modèle à streptocoques dominants
-CCI avant l'épisode clinique -Indice de guérison au tarissement* -Sévérité clinique -Rechutes -Quartiers indurés, fibrosés -Facteurs de risques	-Elevées (>300 000) - Faible (<50%) -Clinique discrète avec tendance à la chronicité -Fréquentes -Fréquents -Peau des trayons en mauvais état Défaut de trempage des trayons après la traite Réformes insuffisantes	-En augmentation - Elevé -Sans répercussion sur l'état général -Rares -Rares -Logement défectueux Perte de lait sur litière

Nb vaches CCI>300 000 avant tarissement et <300 000 après vêlage = *Indice de guérison au tarissement Nb vaches ayant un CCI>300 000 avant tarissement

Tableau 3. Caractérisation épidémiologique des sous-modèles environnementaux à E. coli ou à Str. uberis [23, 57]

Critères	Sous-modèle à E. coli	Sous-modèle à Str. uberis
-CCI° avant l'épisode clinique	-< 300 000	-< 300 000
- CCI après traitement	-< 300 000	- > 300 000
-Sévérité clinique	-Répercussion sur l'état général	-Sans répercussion sur l'état général
-Rechutes	-Rares	-Peu à assez fréquentes
-Facteurs de risque	-Défaut d'hygiène autour du vêlage	-Pertes de lait sur litière Lait de mammite aux veaux

° : Comptage cellulaire individuel (en cellules/mL)

b) Diagnostic bactériologique

Le grand intérêt de la bactériologie est de permettre de confirmer ou infirmer le diagnostic de suspicion précédemment établi, car, dans l'absolu, c'est bien l'examen complémentaire de choix pour connaître avec un très haut degré de certitude l'étiologie de la maladie. Des prélèvements sont alors réalisés sur les cas cliniques avant traitement. Certes, les résultats seront trop tardifs pour apporter une aide dans le traitement de ces cas, mais ils permettront d'indiquer la nature de la grande majorité des infections détectées (FAROULT B1998). Cependant, d'après SEEGERS et SERIEYS 2002, la principale limite des examens bactériologiques provient de leur faible valeur informative dans les conditions où ils sont réalisés habituellement, c'est-à-dire sur quelques quartiers pour ne pas entraîner des coûts excessifs. Les pourcentages ont peu de signification sur les échantillons de petite taille, de sorte que la répartition des espèces trouvées dans quelques quartiers peut être éloignée de celle qui prévaut globalement dans le troupeau. Se pose alors la question de l'échantillonnage. D'après FAROULT et al.(FROULT B,LEPOUTRE D2004) . l'examen bactériologique devient intéressant comme diagnostic de troupeau à condition de réaliser cinq à dix prélèvements sur une série de vaches à

mammite clinique en lactation ou bien, selon les cas, sur une série de vaches à comptage cellulaires élevés. Cependant, les résultats obtenus ne sont pas définitifs, la situation pouvant évoluer en quelques semaines. Les bactériologies ne sont donc qu'un élément de diagnostic complémentaire et ne dispensent pas de l'analyse des facteurs de risque présents dans l'élevage (conditions de logement, de traite et d'hygiène générale et des comptages cellulaires individuels) (LEPOUTRE D2004).

Par ailleurs, demeurent également les risques de contamination des prélèvements et le problème d'interprétation des résultats, notamment des résultats faussement négatifs. De tels résultats peuvent s'expliquer de différentes façons (BOUCHOT G, CATEL J, CHIROL C, GANIERE JP, LE MENE C1995 ; FABRE JM, MORVAN H, LBREUX B, HOUFFSCHMITT P, BERTHELOT X1997) .

- l'augmentation de la concentration cellulaire n'est pas toujours synchrone de l'excrétion d'un germe ;
- l'isolement de certains germes peut être rendu plus difficile après congélation (notamment pour les streptocoques et les colibacilles) ;
- présence de résidus d'antibiotiques consécutifs à un traitement méconnu
- présence d'inhibiteurs naturels dans le lait (leur présence en cas de mammite clinique s'oppose à la multiplication du pathogène : l'inoculation du lait sur un bouillon nutritif serait utile) ;
- germes exigeants ne se multipliant pas sur les milieux habituels (c'est le cas de certains streptocoques ou entérobactéries difficiles à isoler sur gélose au sang)
- élimination naturelle du germe dans le quartier infecté (phénomène observé lors de mammite aiguë à Gram négatif) ;
- etc.

Finalement, si la caractérisation des situations épidémiocliniques rencontrées permet une précision suffisante dans la grande majorité des cas, il serait inutile de systématiser cet examen coûteux (pour l'isolement et l'identification de bactéries classiques telles que *S. aureus* ou *E. coli*), délicat à réaliser et à interpréter, à des fins de diagnostic étiologique au niveau du troupeau. (POUTREL B1985), les analyses bactériologiques doivent être

réservées aux circonstances où elle s'avèrent indispensables telles que les « flambées » de mammites cliniques, mammites récidivantes ne rétrocedant pas aux traitements, etc.

2) Appréciation de l'arsenal thérapeutique

On trouvera dans les ouvrages anciens des traitements variés pour les mammites. Peu de vétérinaires ont gardé le souvenir de ces remèdes (cataplasme, frictions, saignée, etc.). L'avènement des antibiotiques en médecine vétérinaire a procuré un moyen bien plus efficace de les traiter. Des traitements spécialisés ont été élaborés, ce qui n'exclut pas les échecs et la nécessité de raisonner les traitements (FAROULT B, LEPOUTRE D2004).

a) Etat des lieux des spécialités disponibles

Tableau 4. Antibiotiques présents dans les formulations intramammaires en lactation (Source : DMV 2003)

Famille d'antibiotiques	Principe actif (nombre de spécialités)
Bétalactamines	
pénicillines G	benzylpénicilline (2)
pénicillines A	ampicilline (2), amoxicilline (1)
pénicillines M	cloxacilline (6), dicloxacilline (1), oxacilline (1)
céphalosporines	cefalexine (1), cefazoline (1), céfopérazone (1), cefquinome (1)
Aminosides	dihydrostreptomycine (1), gentamicine (1), néomycine (3)
Tétracyclines	tétracycline (1)
Polypeptides	bacitracine (1), colistine (3)
Macrolides	lincomycine (1), pirlimycine (1)

Toutes ces spécialités partagent les caractéristiques suivantes :

- tous les antibiotiques (à l'exception de la tétracycline) possèdent une activité bactéricide contre les germes cibles.
- toutes ces spécialités sauf trois (l'une représentée par la pirlimycine, l'autre par l'oxacilline et la troisième par la cloxacilline seule) ont pour cible les germes gram + et les gram -. Les trois exceptions ont pour cible uniquement les germes gram + .
- la majorité des spécialités recommandent une durée de traitement égale ou inférieure à 3 jours, une un traitement de 5 jours, une un traitement de 8 jours.

Parmi ces dix-huit spécialités, seulement deux présentent une indication pour le traitement des mammites subcliniques en lactation.

Tableau 5. Associations d'antibiotiques présentes dans certaines spécialités intramammaires

Familles d'antibiotiques associés	Principes actifs (nombre de spécialités)
aminosides+polypeptides+tétracyclines	néomycine+bacitracine+tétracycline (1)
aminosides+macrolides	néomycine+lincomycine (1)
aminosides+pénicilline M	gentamycine+cloxacilline (1)
aminosides+pénicilline G	benzylpénicilline+dihydrostreptomycine (1) , benzylpénicilline+néomycine (1)
pénicilline M+polypeptides	cloxacilline+colistine (3)
pénicilline M+pénicilline A	ampicilline+cloxacilline (1) ampicilline+dicloxacilline (1)

b) Biodisponibilité des principes actifs au niveau de la mamelle

Les capacités d'accèsion des antibiotiques aux germes sur le site de l'infection dépendent à la fois des propriétés physico-chimiques des principes actifs et de leur voie d'administration. Lors des traitements par voie parentérale, l'antibiotique est présent dans le sang sous forme libre et liée à une concentration qui dépend de la dose administrée et du métabolisme. Son passage dans le lait et sa pénétration dans les

bactéries dépendent de son taux d'ionisation et de sa liposolubilité. Lors de l'administration par voie intramammaire, l'activité de l'antibiotique dépend de ses possibilités de diffusion dans le lait et de sa pénétration dans les bactéries (MILHAUD G19985).

La plupart des antibiotiques sont, sur le plan chimique, soit des acides faibles, soit des bases faibles. Ces molécules ont donc tendance à s'ioniser quand elles sont dans un milieu respectivement alcalin ou acide. Leur dissociation dépend du pH du milieu dans lequel les molécules se trouvent et un équilibre se réalise entre les formes non ionisées et les formes ionisées. Le pH du lait normal (6,6) est inférieur au pH plasmatique (7,4), les pourcentages des formes non ionisées et ionisées seront donc nettement différentes dans les deux milieux. Par ailleurs, ce sont les molécules non ionisées et liposolubles qui franchissent le mieux les interfaces : une fraction plus ou moins importante de la quantité d'antibiotique administrée sera donc disponible. Cependant, lors de mammite, le pH du lait est modifié et tend à se rapprocher de celui du plasma (TOUTAIN PL2002).

Ainsi, les antibiotiques acides (bétalactamines) sont davantage ionisés dans le plasma, qui est plus basique, que dans le lait normal. Le rapport des concentrations lait/plasma sera nettement inférieur à 1 (0,2 à 0,4) ce qui traduit leur difficulté à franchir la barrière hémato-mammaire et leur propension à rester dans le sang suite à une administration parentérale. Cependant, lors de mammite, ce rapport augmentera mais n'atteindra jamais des valeurs très élevées (MILHAUD G1985).

A contrario, les antibiotiques basiques (macrolides, aminosides, polypeptides) sont davantage ionisés dans le lait normal que dans le plasma, le rapport de concentration lait/plasma est nettement supérieur à 1 (4 à 8) mais diminuera lors de mammites. Ceci est bien vérifié pour les macrolides qui sont en outre lipophiles, en revanche, les rapports restent toujours inférieurs à 1 pour les aminosides et les polypeptides (MILHAUD G1985). En effet, les aminosides, comportent de nombreux groupements polaires hydrophiles et, comme les polypeptides, ont un poids moléculaire assez élevé ce qui les handicape pour franchir la barrière hématomammaire.

Administré par voie locale, l'antibiotique sera libéré et diffusera plus ou moins rapidement et facilement selon l'excipient (hydrophile ou lipophile et visqueux) dans

lequel il est inclus et la forme chimique (sel ou ester) sous laquelle il est présent dans la formulation. Cependant, à un certain niveau du processus inflammatoire, des modifications histologiques (œdème, caillots de fibrine, débris cellulaires) peuvent aussi être à l'origine d'une moindre diffusion et d'une répartition plus hétérogène des antibiotiques administrés par voie intramammaire.

Parvenu dans le lait, l'antibiotique peut rester libre dans la phase aqueuse ou se fixer à différents constituants du lait. Ainsi, les caséines peuvent fixer de façon significative certains antibiotiques comme la tétracycline ou la dihydrostreptomycine. Les tétracyclines peuvent également former des complexes avec le calcium.

Enfin, c'est l'antibiotique resté libre dans le lait qui est susceptible d'atteindre les germes. Là encore, l'antibiotique doit franchir une ou plusieurs membranes selon la localisation des bactéries (intracellulaire, à la surface des cellules ou dans la sécrétion) et des phénomènes analogues à ceux décrits pour la pénétration dans la mamelle à partir du sang vont jouer. Lors de mammites, le pH intracellulaire est plus faible que celui du lait, ce qui favorise la pénétration des bases faibles (FAROULT B2004) .

c) Profils de sensibilité des germes aux antibiotiques

La sensibilité d'un micro-organisme à un antibiotique est habituellement appréciée par la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI exprimée en $\mu\text{g/mL}$), soit par la plus petite concentration d'antibiotique capable d'inhiber, in vitro, toute croissance visible du micro-organisme étudié (LACOMBE JF1993). Plus la CMI de l'antibiotique est basse, plus cet antibiotique est potentiellement actif sur la souche bactérienne (FAROULT B1998). La CMI peut être mesurée directement par des méthodes de dilution sur gélose ou en milieu liquide, ou indirectement par la réalisation d'antibiogrammes via une méthode de diffusion sur gélose. Dans ce dernier cas, des courbes pré-établies (courbes de concordance) propres à chaque antibiotique permettent d'interpréter un diamètre d'inhibition en CMI. Les résultats pourraient donc être fournis sous forme de la CMI en $\mu\text{g/mL}$ pour chaque antibiotique, mais pour plus de simplicité le laboratoire rend les résultats au praticien en précisant seulement si la souche testée est sensible, intermédiaire ou résistante vis-à-vis de l'antibiotique testé . Cette qualification est fondée sur des critères adaptés à la médecine humaine, d'après la concentration sérique obtenue

chez l'homme suite à l'administration de l'antibiotique à posologie usuelle par voie générale. Le raisonnement qui permet de passer d'une CMI estimée à partir d'un diamètre d'inhibition, à une classification de la souche en sensible ou résistante paraît assez éloigné des conditions de la pathologie mammaire. Les résultats sont donc à interpréter avec prudence (JUERIN-FAUBLEE V2003). La présentation des résultats d'un antibiogramme sous forme de CMI présenterait sans doute plus d'intérêt pour le praticien (FROULT B1998).

Cependant, (CONSTABLE PD et MORIN DE2003) discutent de l'intérêt que peuvent jouer les CMI dans le raisonnement des protocoles de traitement des mammites cliniques. Les milieux utilisés pour les tests de sensibilité in vitro ne simulent pas bien les conditions in vivo. De fait, les interactions biologiques de l'antibiotique avec les constituants du lait ne sont pas prises en compte, le pH des milieux de culture ne correspond pas à celui du lait. L'idéal serait de réaliser ces tests sur le lait de mammité provenant du quartier affecté. Ainsi, d'après les auteurs les valeurs de CMI déterminées in vitro ne peuvent pas présumer de l'efficacité de l'antibiothérapie instaurée par le praticien. La proposition que l'antibiogramme pourrait servir à éliminer les antibiotiques vis-à-vis desquels les souches sont résistantes (BOUCHOT MC, CATEL J1985). est aussi mise à mal car s'il est admis que des souches sensibles in vitro peuvent être résistantes in vivo, le raisonnement inverse est également possible : des souches résistantes in vitro pourraient très bien être sensibles in vivo (CONSTABLE PD2003) ! Selon GUERIN-FAUBLEE et al. Il y a un besoin urgent de développer des critères d'interprétation plus appropriés de ces tests de sensibilité. Pour ce faire, des comparaisons entre les succès thérapeutiques et les résultats des tests de susceptibilité des germes en cause dans les mammites devraient être réalisés. Jusqu'alors, dans la pratique, l'antibiogramme devrait être réservé à l'analyse d'une série de cas dans la situation d'une répétition d'échecs des traitements (CHIROL C, GANIERE JP1985).

Toutefois, à grande échelle, la détermination des CMI des germes isolés d'un grand nombre de mammites constitue des banques de données intéressantes pour les réseaux d'épidémiologie de l'antibiorésistance (CONSTABLE PD, MORIN DE2003). En effet, c'est par rapport à la distribution de l'ensemble des prélèvements et non pas toujours par

rapport à un seul résultat que s'apprécie l'émergence de sous-populations résistantes de germes pathogènes (MARTEL GL,VANDAELE E1999).

d) Conclusion et conséquences pratiques vis-à-vis de l'arsenal thérapeutique disponible

De l'état des lieux établi concernant les spécialités disponibles pour le traitement des mammites cliniques, il semble se dégager une certaine confusion quant à l'arsenal thérapeutique disponible face à laquelle le vétérinaire praticien doit faire face pour établir une prescription raisonnée et pertinente. En effet, il se trouve en présence d'un nombre non négligeable de spécialités intramammaires (18 formulations pour les mammites en lactation et autant pour le traitement au tarissement), lesquelles a fortiori présentent toutes (sauf trois) le même spectre d'action. De fait, excepté trois spécialités dont le spectre est restreint aux gram +, toutes les spécialités pour le traitement en lactation ont pour cible les germes gram + et gram – , et notamment les quatre principaux germes responsables des mammites (*S. aureus*, *Str. uberis*, *E. coli* et *Str. dysgalactiae*). Les spectres d'activité des spécialités disponibles sur le marché ne peuvent donc pas constituer un critère de choix pour le vétérinaire. Comme nous l'avons vu, ces formulations sont principalement soit composées d'associations d'antibiotiques, soit commercialisées en monothérapie mais, le plus souvent, à large spectre d'action (céphalosporines). Ceci pourrait tenter certains praticiens de s'affranchir des contraintes du diagnostic ! Or, d'après SERIEYS , l'élargissement du spectre d'activité se fait généralement au détriment des concentrations minimales inhibitrices (CMI) vis-à-vis des espèces initialement ciblées. Le schéma posologique des spécialités à large spectre, qu'elles comportent un seul principe actif ou plusieurs en association, ne peut généralement pas être optimisé vis-à-vis des espèces incluses dans le spectre, notamment en raison des écarts importants entre leurs différentes CMI. Le choix doit donc plutôt se raisonner en fonction de l'activité pharmacocinétique des molécules sur l'espèce bactérienne suspectée et/ou diagnostiquée.

La confusion semble toucher aussi les régimes de traitement. En effet, si en France, la majorité des spécialités, pour les mammites en lactation recommandent une posologie de trois à quatre seringues intramammaires à 12 heures d'intervalle soit une application deux fois par jour, certains schémas thérapeutiques se distinguent curieusement en préconisant un seul tube pour tout le traitement (Pathozone®), ou trois tubes sur six jours (Orbenin®LA), soit encore deux tubes (Stapenor®lactation) ou même huit tubes (Pirsue®) à 24 heures d'intervalle. Par ailleurs, (HILLERTON , KLIEM2002) le régime de traitement classique au Royaume-Uni recommande quant à lui un tube par jour pendant trois jours. Il apparaît donc bien des divergences sur les schémas thérapeutiques : il n'existe pas de traitement type, et tous les traitements proposés ne peuvent donc pas être évalués les uns par rapport aux autres. Tous les traitements proposés sont empiriques et leur validité repose sur des essais cliniques d'efficacité qui sont un des passages obligés pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Par ailleurs, les firmes pharmaceutiques réalisent de nombreux essais terrain qui font l'objet d'informations et de publications dont la qualité doit cependant être évaluée par le prescripteur de façon critique (FAROULT B1998). Seuls les résultats d'essais cliniques peuvent rendre compte de la réelle efficacité in vivo d'une spécialité : le praticien devrait examiner consciencieusement les données par espèce bactérienne en terme de guérison clinique et bactériologique pour constituer son arsenal thérapeutique(FAROULT B1994).

Enfin, les voies de traitement des mammites sont également discutées : faut-il associer la voie générale à la voie intramammaire, et ce malgré le fait que l'arsenal thérapeutique français dispose de peu de formulations injectables agréées pour les mammites ? D'après FAROULT , dans la mesure où le choix des antibiotiques est raisonné en fonction de leurs caractéristiques pharmacocinétiques, le recours à la voie parentérale en complément de la voie locale peut augmenter l'efficacité du traitement. Cependant, les essais qui comparent l'efficacité des voies locales et générales sont peu nombreux et les conclusions le plus souvent incertaines(SERIEYS F2004). Il n'y a pas aujourd'hui de justification à ce que la voie parentérale soit systématiquement associée à la voie locale , et ce d'autant plus si l'on considère les aspects économiques. De fait, traiter par voie parentérale revient environ deux à trois fois plus cher que par voie locale, et si le traitement par voie générale vient en complément d'un traitement intramammaire le coût total est donc multiplié par

trois ou quatre . L'antibiothérapie par voie générale apparaît justifiée surtout dans le cas d'infections anciennes pour lesquelles une diffusion de molécules faiblement ionisées (macrolides, tétracyclines) dans le parenchyme est nécessaire (FAROULT B1999). Enfin, la mise en évidence d'une bactériémie précoce dans de nombreux cas de mammites colibacillaires entraînant une forte mortalité conduit également à préconiser la voie générale. Dans ce cas, le but du traitement systémique n'est plus d'obtenir une diffusion de l'antibiotique dans la mamelle, mais de lutter contre la bactériémie (SERIEYS F2002). Finalement, considérant les avantages et les inconvénients des deux voies de traitement (cf. tableau 6), la voie intramammaire reste la voie de choix pour les traitements de première intention.

Finalement, il ne peut y avoir d'appréciation pertinente de l'arsenal thérapeutique sans diagnostic préalable. Le choix des spécialités pourra alors se raisonner en fonction des résultats des essais cliniques et de l'activité pharmacocinétique connue des molécules sur l'espèce bactérienne en cause dont la localisation ainsi que l'ancienneté de l'infection conditionneront la ou les voies d'administration.

Tableau 6 : Avantages/Inconvénients des voies de traitement locales versus générale (DUREL L2003).

	VOIE INTRAMAMMAIRE	VOIE GENERALE
+	<ul style="list-style-type: none"> * Administré directement in situ ; * Petite quantité d'antibiotique (mg) ; * Facile à réaliser par l'éleveur ; * Traitement bref et bon marché ; * Essais cliniques nombreux et validés ; 	<ul style="list-style-type: none"> * Moins de risques inhibiteurs ; * Meilleure diffusion dans le parenchyme mammaire ; * Lutte contre bactériémie.
-	<ul style="list-style-type: none"> * Obstacles à la diffusion (œdème, caillots...) ; * Risques de contaminations/traumatismes (canal du trayon) ; * Risque inhibiteur. 	<ul style="list-style-type: none"> * Franchissement de plusieurs barrières avant d'arriver sur le site de l'infection (exigences pharmacocinétiques) ; * Beaucoup d'antibiotiques (g) ; * Injections parfois plus difficiles à réaliser ;

	<p>* Traitement long et cher * Risques d'écoulements d'antibiorésistances ;</p> <p>* Manque de données techniques.</p>
--	--

3) Démarche raisonnée dans le suivi des cas cliniques

D'après FAROULT, la pratique des essais cliniques d'efficacité a montré une grande hétérogénéité des pratiques des éleveurs et des vétérinaires ce qui a suscité l'envie de proposer une conduite à tenir pour le suivi des cas cliniques et l'appréciation de l'efficacité du traitement prescrit en première intention par le praticien.

a) Critères d'évaluation de l'efficacité du traitement antibiotique d'une mammite clinique

L'infection n'est que le facteur déclenchant d'une réaction inflammatoire se traduisant par l'expression de symptômes cliniques. En cas de succès du traitement antibiotique mis en œuvre (guérison bactériologique du quartier), la réaction inflammatoire disparaîtra de façon progressive dans des délais de temps variables (plusieurs semaines ou mois) qui dépendent à la fois de l'animal et du pathogène en cause. Dès lors, contrairement à ce que préconisent(FABRE JM1997). Utiliser les comptages cellulaires individuels pour apprécier les résultats d'un traitement serait source de nombreuses erreurs et ne permettrait pas de distinguer les échecs de guérison bactériologique des nouvelles infections. En pratique, l'éleveur et le vétérinaire ne disposent que de la clinique dans les jours qui suivent la mise en œuvre du traitement pour apprécier son efficacité .

L'expérience acquise dans les essais cliniques d'efficacité au cours desquels les observations cliniques et les examens bactériologiques sont répétés, a permis de proposer un arbre décisionnel simple et fiable (FAROULT B,SERIEYS F2001). Quel que soit le schéma thérapeutique appliqué, il y a lieu d'observer l'état clinique de l'animal et du quartier traité :

- à 48 heures après le début du traitement,
- et le 5ème jour après le début du traitement, ce quelle que soit la durée du traitement.

On peut parler d'échec et conclure à une non guérison bactériologique :

- dès 48 heures après le début du traitement, s'il n'y a pas de nette amélioration de la clinique indiquant une certaine activité du traitement antibactérien,
- dès le 5ème jour après le début du traitement s'il n'y a pas de guérison clinique complète (aspects du lait et du quartier revenus à la normale).

Si la guérison clinique est obtenue avant la fin du traitement, il n'y a pas lieu de raccourcir la durée du traitement faute de quoi l'on s'exposerait à un risque de non guérison bactériologique et de rechute clinique (FAROULT B, SERIEYS F2001).

b) Conduite à tenir en cas d'échec constaté

En cas d'échec constaté, il convient d'entreprendre un traitement de seconde intention qui se traduira soit par le choix d'une spécialité plus adaptée, soit par un traitement de plus longue durée.

Lors d'absence d'amélioration à 48 heures après le début du traitement, ou en cas d'aggravation de la clinique, l'absence d'activité de l'antibiotique administré est manifeste. Dans ce cas, un diagnostic bactériologique peut être envisagé. Malgré la présence de l'antibiotique dans le prélèvement, il est généralement possible d'isoler la bactérie responsable de l'infection si celle-ci n'est pas sensible à l'antibiotique utilisé. En revanche, un résultat négatif ne sera pas significatif. La prescription du traitement de seconde intention se fera selon le résultat de l'examen bactériologique et éventuellement de l'antibiogramme si celui-ci a été demandé. En l'absence d'analyse bactériologique ou en présence d'un résultat ininterprétable, le traitement de seconde intention fera appel à une famille d'antibiotiques différente de celle utilisée en première intention. Si l'échec est constaté au 5ème jour après le début du traitement, c'est que le traitement de première intention a montré une certaine activité mais insuffisante pour permettre la guérison bactériologique. Ce n'est donc pas une absence d'activité pharmacodynamique qui est suspectée mais une concentration de l'antibiotique insuffisante et/ou pendant un temps trop court au contact du germe. Les schémas thérapeutiques longs doivent donc être privilégiés. Pour le traitement par voie locale, il est recommandé de choisir une autre spécialité plus adaptée sur le plan pharmacocinétique et pour laquelle le schéma

thérapeutique est plus long. Mais en cas d'impossibilité, il est suggéré de prescrire la même spécialité qu'en première intention en augmentant la durée du traitement. Cependant, en dérogeant ainsi au schéma thérapeutique validé par l'autorisation de mise sur le marché, le temps d'attente indiqué devient caduc. Il est alors indispensable de le réévaluer en prenant une marge de sécurité. Enfin, le recours à la voie générale, en plus de la voie locale est recommandé (FAROULT B1999).

c) Causes possibles de l'échec thérapeutique

Malgré une antibiothérapie raisonnée et appropriée, des échecs thérapeutiques ou la non guérison bactériologique ne sont pas rares (DU PREEZ JH2000). Ainsi, d'après FAROULT, les taux de guérison bactériologique suite au traitement, pendant la lactation, des infections à *Staphylococcus aureus* sont le plus souvent inférieurs à 50% voire 40%. Concernant les infections à *Streptococcus uberis*, les taux de guérison bactériologique habituellement cités sont de l'ordre de 80% : certes, ils sont beaucoup plus élevés par rapport à ceux obtenus avec *S. aureus*, toutefois, ces résultats ne sont pas aussi élevés qu'avec d'autres espèces de streptocoques (SERIEYS F2003).

Rappelons que pour être efficaces les antibiotiques administrés lors d'un traitement doivent atteindre les bactéries responsables de l'infection en concentration suffisante et pendant un temps suffisant. L'efficacité de l'antibiothérapie repose sur la qualité de la dynamique « bactérie-antibiotique-milieu/hôte ».

Les échecs de l'antibiothérapie des mammites peuvent être expliqués par un ou plusieurs des phénomènes suivants (DU PREEZ JH2000) :

- Les antibiotiques n'atteignent pas le site de l'infection à une concentration adéquate :
 - problèmes de maintien de la concentration suffisante pendant la période de temps requise, dose trop faible, intervalle trop grand entre deux injections, durée du traitement trop courte (les schémas thérapeutiques recommandés par les fabricants et validés par l'AMM étant un compromis entre l'efficacité recherchée et la nécessité de minorer les pertes économiques dues au lait non commercialisable);

- limites pharmacocinétiques :
 - ✓ absorption, disponibilité, élimination,
 - ✓ séquestration due à l'ionisation,
 - ✓ interactions biologiques avec les constituants du lait (protéines, Ca⁺⁺),
 - ✓ obstacles à la diffusion pendant les traitements intramammaires (oedèmes, formation d'abcès, fibrose).

➤ Facteurs liés aux bactéries :

- latence bactérienne : les bactéries ne se multipliant pas ne sont pas sensibles à la plupart des antibiotiques ;

- localisation des bactéries : la localisation intracellulaire et l'invasion tissulaire de certaines bactéries (notamment *S. aureus*) peuvent constituer un obstacle à leur atteinte par les antibiotiques ;

- résistance intrinsèque assurée par les gènes chromosomiques, ce type de résistance existait avant même l'usage des antibiotiques, (due à la forme et à la constitution de la paroi de certaines bactéries constituant un obstacle à la pénétration d'antibiotiques, ou encore à l'existence d'enzymes comme les bêtalactamases dégradant « naturellement » les bêtalactamines) ;

- résistance acquise ou émergence de nouvelles résistances aux antibiotiques, résultat de l'adaptation des bactéries suite aux traitements ou résultat de mutations faites au hasard, inhérentes à la biodiversité des aptitudes microbiennes. L'usage des antibiotiques est un des facteurs qui crée une pression de sélection exercée sur les bactéries laquelle est responsable de l'émergence de nouvelles résistances et/ou de leur possible diffusion.

Cependant, de récentes études (ERSKIN RJ, WALKER RD, BOLIN CA 2002) menées sur les caractères de sensibilité ou de résistance des principaux germes responsables d'infections mammaires ont montré que ceux-ci demeurent majoritairement sensibles aux principaux antibiotiques utilisés pour le traitement des mammites. (PENGOV A, CERU S 2003) arrivent à la conclusion que l'antibiorésistance ne peut expliquer les échecs thérapeutiques des mammites dues notamment aux souches de *S. aureus* dont les

infections mammaires restent les plus difficiles à guérir. De même, (SANDERS P1999) ; (MARTEL, VANDAELE1999) affirment que les staphylocoques de la glande mammaire sont des bactéries très peu résistantes malgré l'usage fréquent des antibiotiques intramammaires. Alors qu'en milieu hospitalier, les staphylocoques dorés multirésistants constituent les bactéries les plus préoccupantes dans les infections nosocomiales, une explication écologique peut être proposée dans le cas des mammites bovines. La mamelle normale étant stérile, aucune flore résidente ne permet de pérenniser des facteurs de résistance dans cet organe, contrairement à ce qui est observé dans la flore intestinale (MARTEL JL1999).

Finalement, l'antibiorésistance n'apparaît pas être la cause principale des échecs thérapeutiques des mammites bovines mais ceux-ci devraient plutôt être imputés à des facteurs d'ordre pharmacologique, à la localisation intracellulaire de certains germes ou encore à la constitution, provoquée par certaines bactéries (S. aureus notamment), de microabcès difficilement curables (DU PREEZ JH2000).

Néanmoins, le risque de développement et d'émergence d'antibiorésistances reste une préoccupation majeure des instances internationales. Si l'antibiorésistance semble ne pas expliquer, aujourd'hui, les échecs thérapeutiques liés aux mammites, il n'en demeure pas moins que l'utilisation importante des antibiotiques pour le traitement et la prévention des infections mammaires en élevage de bovins laitiers peut constituer un risque potentiel pour le développement et l'émergence d'antibiorésistances . Les facteurs de risque associés aux traitements antibiotiques des mammites sont discutés dans le troisième paragraphe (3)) de la prochaine partie (III)).

III) UNE ANTIBIOTHERAPIE RAISONNEE ET CORRECTEMENT MISE EN ŒUVRE : UNE ASSURANCE POUR LA SANTE PUBLIQUE ET LA QUALITE DES PRODUITS TRANSFORMES

1) Risques engendrés par l'antibiothérapie des mammites pour la santé publique

a) Risques attribués à la présence d'antibiotiques dans le lait

Les risques attribués à la présence d'antibiotiques dans le lait peuvent être classés en trois catégories :

Le risque de toxicité directe : qui, par définition, est provoqué par le médicament lui-même ou l'un de ses métabolites lors d'un contact unique. Les manifestations de cette toxicité dépendent de la dose administrée et de la voie d'administration. Ce risque est inexistant en ce qui concerne les résidus d'antibiotiques dans le lait car les quantités retrouvées dans le lait sont toujours trop faibles (GAUDIN P1999 ; LABIE CH1981). Il faut, cependant, faire une exception pour le chloramphénicol, car la littérature médicale comprend quelques rares observations d'accidents d'anémie grave par aplasie médullaire, à la suite de traitements médicaux par de faibles doses de cet antibiotique, pendant un temps bref. Toutefois, depuis l'interdiction en 1994 du chloramphénicol chez les animaux producteurs de denrées alimentaires, ce risque est désormais exclus.

Le risque allergique : les résidus antibiotiques utilisés en thérapeutique animale sont parfois incriminés en allergologie humaine. Les antibiotiques le plus souvent incriminés sont les pénicillines, suivis des sulfamides et, dans une moindre mesure les tétracyclines ou la spiramycine. Cette liste repose sur les molécules utilisées en médecine humaine impliquées dans la majorité des cas d'allergie médicamenteuse. En l'absence de données relatives aux accidents allergiques liés aux résidus antibiotiques dans les denrées alimentaires, il paraît vraisemblable de considérer que leur implication dans les allergies suit une classification similaire (FORM G2003). Pour qu'une allergie se déclare, il faut que l'organisme ait été en contact au moins deux fois avec l'allergène. Un premier contact sensibilisant, généralement asymptomatique, permettant à l'organisme de reconnaître l'allergène, et un deuxième contact déclenchant qui va provoquer la crise allergique, et ce pour des doses d'allergène même très inférieures à celles ayant provoqué la sensibilisation (GAUDIN P1999). Les résidus d'antibiotiques présents dans le lait ne peuvent intervenir qu'en tant qu'éléments déclenchants, compte tenu des faibles quantités incriminées et également du fait que la voie digestive est nettement moins allergisante qu'un contact cutané ou respiratoire (FORM G2003). Ce risque apparaît donc beaucoup plus théorique que réel : quelques cas seulement d'allergies à la pénicilline, suite à la

consommation de produits laitiers, ont été déclarés dans le monde en plusieurs décennies (FEDERICCI-MATHIEU C2000). Cependant, devant la difficulté d'éliminer formellement tout contact antérieur avec un antibiotique (crise allergique alors qu'a priori aucun contact antérieur n'a eu lieu), il convient de rester prudent.

Le risque bactériologique : lié à la consommation de denrées alimentaires contenant des résidus d'antibiotiques peut être attribué à deux phénomènes : la modification de la flore digestive pouvant entraîner des troubles et une symptomatologie indésirables, et la sélection chez l'homme de souches de germes pathogènes résistantes à ces antibiotiques.

La microflore intestinale est un écosystème complexe où cohabitent différentes espèces bactériennes selon un équilibre biologique. Chez l'homme, cet équilibre est constitué par une flore anaérobie stricte (clostridies, Eubacterium, etc.) dite dominante laquelle, de par sa propre croissance régule et limite le développement du reste de la flore (lactobacilles, entérobactéries, etc.) dite subdominante. La perturbation de cet équilibre entraîne inévitablement des désordres plus ou moins graves. La présence d'un antibiotique dans le milieu intestinal peut conduire à une modification de la composition de la flore : un antibiotique particulièrement actif contre les germes anaérobies et les gram + va détruire une partie importante de la flore digestive. Le vide ainsi créé pourra être rempli par d'autres micro-organismes qui pourront alors proliférer et devenir pathogènes. Ces micro-organismes peuvent être soit des germes de la flore subdominante (E. coli...), soit des germes en transit (Candida albicans, Salmonella sp. ...) . Ce même phénomène peut aussi entraîner la sélection et le développement de germes résistants : une bactérie présente initialement dans l'écosystème digestif et plus ou moins résistante vis-à-vis de l'antibiotique, de passage dans le tube digestif, pourra se multiplier et occuper les niches écologiques laissées vacantes par les autres bactéries sensibles éliminées par l'antibiotique (SANDHOLM M, LOUHI M1991). Enfin, l'antibiotique parvenu dans le système digestif de l'homme pourrait exercer une pression de sélection : l'exposition soutenue à des concentrations sub-inhibitrices d'antibiotiques pourra sélectionner des bactéries résistantes. En général, les concentrations inférieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) tendent à être plus sélective pour faciliter l'émergence de la

résistance. De fait, les concentrations sub-inhibitrices diminuent la vitesse de croissance de la population sensible qui se maintient à un taux élevé dans l'écosystème. Cette taille de population multipliée par le taux de mutation entraîne l'accroissement du risque d'émergence de mutants résistants lesquels pourront se développer d'autant plus vite que leur vitesse de croissance en présence d'antibiotiques est supérieure à celle de la population sensible. Cependant, cette différence de croissance ne sera favorable à la sous-population résistante que si la durée de l'exposition à l'antibiotique est longue ce qui n'est pas le cas lors d'ingestion occasionnelle et à faible dose de résidus d'antibiotiques (LABIE CH1981).

Finalement, d'après MARTEL et VANDAELE , il faut exclure la possibilité de sélectionner des résistances directement chez l'homme par la consommation de denrées animales qui contiendraient des résidus d'antibiotiques en quantités inférieures ou égales aux limites maximales de résidus (LMR). Enfin, on peut considérer qu'il n'y a pas de risque de modification de la flore du tube digestif si la concentration en antibiotique reste inférieure à la CMI du germe le plus sensible du tube digestif. A titre d'exemple, on sait qu'une dose de 2mg/jour d'oxytétracycline, comparable à celle que l'on peut ingérer avec des aliments contenant des résidus, ne modifie en rien la microflore fécale, ni dans sa composition ni dans son profil de résistance à la tétracycline. A 20 mg/jour, les entérobactéries sensibles disparaissent mais la flore dominante n'est pas affectée dans sa composition. A 2g/jour la flore anaérobie dominante est fortement perturbée, les entérobactéries résistantes et les levures se développent. Les concentrations en antibiotiques, très faibles quand ils sont à l'état de résidus, diminuent encore par dilution dans le chyle digestif ce qui suggère qu'il faut modérer très fortement le risque théorique de toxicité indirecte d'éventuels résidus inhibiteurs dans les denrées alimentaires d'origine animale même s'il ne faut pas sous-estimer la fragilité de l'écosystème intestinal de certaines catégories d'individus (enfants, personnes âgées, convalescents, immunodéprimés).

b) Risque de transmission indirecte des gènes de résistance de l'animal à l'homme

Il est bien admis aujourd'hui que l'usage des antibiotiques est le facteur de risque le plus important qui conduit à la sélection et au développement, aussi bien chez

l'animal que chez l'homme, de souches bactériennes résistantes et que le taux de développement de ces résistances est étroitement associé à la quantité d'antibiotiques utilisés (KRUSE1999). C'est ce processus d'apparition de résistances qui a jalonné la découverte de nouveaux antibiotiques et leur introduction en thérapeutique. Ce processus gênant du point de vue thérapeutique a pendant longtemps été pallié par l'apparition de nouveaux principes actifs. Mais la question des résistances a connu un regain d'intérêt dès l'instant où l'apparition de souches multirésistantes de bactéries pathogènes pour l'homme a pris une certaine ampleur épidémiologique. Dès lors, la recherche des causes d'apparition des résistances affectant les bactéries humaines a conduit à sortir du cadre du milieu hospitalier ou du cabinet de ville pour les rechercher dans les autres domaines d'utilisation d'antibiotiques, en particulier le domaine de l'élevage et de la thérapeutique vétérinaire.

Concernant les zoonoses, les bactéries pathogènes et parfois résistantes chez l'animal infectent l'homme. Le problème principal est celui des salmonelles dont le monde animal constitue le principal réservoir. L'utilisation d'antibiotiques en médecine vétérinaire exerce indéniablement une pression de sélection favorable aux souches résistantes (MARTE JL ,VANDELE E1999). Celles-ci peuvent alors infecter l'homme, soit directement, soit par l'environnement, soit par des aliments d'origine animale. En l'état actuel des connaissances, la transmission des bactéries résistantes constitue même la seule option possible pour la transmission de résistances par mutation. Cependant, il existe une autre possibilité qui est l'échange de plasmides entre une bactérie d'origine animale et un germe pathogène ou commensal de l'homme. Il s'agit là d'un type de transmission indirecte de l'animal à l'homme, non plus des bactéries mais des gènes de résistance. Dans ce cas théorique, des facteurs de résistance pourraient circuler via une ou plusieurs bactéries et les écosystèmes entre les animaux et l'homme (MILHAUD G1985). En fait, un certain nombre d'études a déjà révélé le fait qu'une résistance créée chez l'animal peut se retrouver dans des bactéries humaines. Ainsi, une étude norvégienne, menée en 1993, a démontré la transmission de plasmides de multirésistances entre des bactéries pathogènes de diverses origines dans des microenvironnements naturels simulés. Après avoir déposé des bactéries animales E. coli de porc ou E. coli de mammite bovine et des bactéries animales de salmonidés sur des objets d'usage courant (planches à découper,

serviette de toilette), on a suivi leurs gènes de résistance par des méthodes de biologie moléculaire (Polymerase Chain Reaction) lesquels ont bien été retrouvés chez les bactéries E. coli affectant l'homme. Ceci montre que le transfert de résistances appartient à l'environnement, quelle que soit l'appartenance systématique de l'espèce bactérienne en cause. Ainsi, l'usage d'antibiotiques dans une niche écologique donnée et le développement de résistances qui peut lui être associée peut influencer l'apparition de résistances bactériennes dans d'autres niches écologiques (KRUSE H1999).

Finalement, en théorie, toutes les utilisations d'antibiotiques peuvent donc être mises en cause dans l'apparition d'antibiorésistances et leur possible transmission à l'homme. Dès lors, l'usage des antibiotiques, aussi bien à titre curatif que préventif, pour les mammites n'y échappe pas. Cependant, le risque d'apparition de bactéries antibiorésistantes suite à un traitement antibiotique par voie intramammaire semble quasi nul. En effet, la mamelle, normalement stérile, est dépourvue de flore résidente laquelle permettrait de pérenniser des facteurs de résistance (MARTEL JL1999).

2) Risques engendrés par la présence d'antibiotiques dans le lait pour l'industrie laitière

a) Risques technologiques

Pour les industries laitières, les résidus antimicrobiens ont des conséquences néfastes au niveau technique pour la transformation du lait en produits laitiers, notamment pour la fabrication de fromages et de beurres. Elles résultent essentiellement de l'inhibition totale ou partielle des phénomènes fermentaires d'origine bactérienne (LABIE CH1981). Ainsi, toutes les étapes de la transformation du lait en fromage peuvent être perturbées : il y a défaut de coagulation du lait et le caillé ressort de mauvaise qualité, une insuffisance de l'égouttage et le rendement de fabrication est diminué ; il y a une mauvaise maturation du fromage (consistance, couleur, odeur, goût modifiés) ainsi qu'une prolifération anarchique des bactéries coliformes insensibles aux antibiotiques et dont la multiplication n'est plus inhibée par les ferments lactiques. Concernant la fabrication du beurre, il y a une mauvaise acidification, une diminution du développement des germes d'arôme d'où pertes de goût et d'arôme, ainsi qu'une diminution du rendement de fabrication. Pour ces productions, les manifestations dues aux inhibiteurs sont diverses

mais toutes ciblées sur les phénomènes liés aux bactéries et ferments lactiques. Ces conséquences technologiques dépendent essentiellement de la dose résiduelle d'inhibiteurs dans le lait collecté et la sensibilité des germes lactiques utilisés aux antibiotiques (GAUDIN P1999).

On comprend dès lors que les résidus inhibiteurs soient une préoccupation constante des industriels de la filière laitière, la dépréciation qualitative et quantitative qu'ils provoquent constituant un véritable fléau :

- 200 à 400 mL de lait d'une vache sous traitement à base de pénicillines peuvent rendre plus de 1000 litres de lait inaptes à la transformation ;
- le contenu de certaines seringues intramammaires de tarissement, à base de cloxacilline (les plus utilisées), peut contaminer 50 000 litres de lait (au seuil des LMR).

Même si ces accidents semblent devenir moins fréquents depuis quelques années, grâce à une diminution de sensibilité aux antibiotiques des souches de bactéries lactiques, leur incidence économique reste telle (mauvaise qualité des produits finis, difficultés à l'exportation) qu'ils justifient le refus des industries laitières de traiter des laits contenant de tels résidus d'antibiotiques (LABIE CH1981).

b) Risques économiques

Les pertes subies, chaque année, par les industries laitières sont estimées à des centaines de millions de dollars (LABIE CH1981). A cause de la présence de résidus inhibiteurs dans le lait, c'est environ 0,5% de la production annuelle nationale qui est perdue, impropre à la transformation et à la consommation (FORM G2003), source Comité National Interprofessionnel de l'Economie Laitière – CNIEL). En laiterie, une citerne contaminée par des résidus d'antibiotiques (soit jusqu'à 25 000 litres de lait) entraîne un manque à gagner correspondant à environ 11 450 euros, soit la valeur des produits finis (environ 0,46 euros par litre de lait transformé, compte tenu du paiement du lait, des frais de collecte et de transformation). Le lait impropre est alors dirigé vers les industries qui en font un usage non alimentaire, vendu environ 0,15 euros par litre : la laiterie perd donc 7750 euros par citerne contaminée. Depuis le 1er janvier 2003, cette pénalité est

ramenée à 10 euros pour 1000 litres de lait pour les producteurs adhérents à la Charte des Bonnes Pratiques en Elevage Laitier (FORM G2003).

Certes, des alternatives existent. Différentes méthodes permettent d'assainir le lait en éliminant les résidus :

- Le traitement thermique : le chauffage du lait permet d'éliminer une partie des résidus, mais tous les antibiotiques n'ont pas la même thermolabilité et ils ne sont pas tous détruits par les procédés de diminution de charge microbienne mis en œuvre dans les industries laitières (pasteurisation, stérilisation). Des paramètres plus élevés augmenteraient fortement le prix de revient et modifieraient les propriétés technologiques du lait.
- Le traitement enzymatique : l'utilisation de pénicillinases a été envisagée, mais elle est très coûteuse et n'est efficace que sur les résidus de pénicillines.
- L'utilisation de bactéries sélectionnées pour leur antibiorésistance : l'augmentation de la résistance d'une bactérie à un antibiotique donné, ou à une autre famille d'antibiotiques donnée, s'accompagne inévitablement de la détérioration d'autres de ses qualités, par ailleurs, cette méthode ne supprime pas le risque de santé publique posé par les inhibiteurs.

Finalement, ces techniques sont onéreuses, pas toujours très fiables, et de ce fait sont rarement mises en œuvre par les industries laitières.

c) La détection des résidus d'antibiotiques dans le lait

la recherche des résidus inhibiteurs relève de la responsabilité de l'interprofession laitière. Dans les laboratoires interprofessionnels laitiers, la détection des inhibiteurs de croissance bactérienne est effectuée grâce à une technique microbiologique qui révèle sur des microplaques la baisse du pH du lait, grâce à la fermentation lactique. Plusieurs milliers de prélèvements peuvent ainsi être analysés en une seule journée. Cette méthode est similaire à celle de référence dans l'Union européenne [66], la méthode officielle se réalise en deux étapes : une première phase de dépistage qui s'appuie sur une acidification en tube par une souche de *Streptococcus thermophilus*, suivie d'une seconde phase de confirmation sur gélose fondée sur l'inhibition de croissance de *Bacillus*

stearothermophilus, Bacillus subtilis et Bacillus megaterium. La souche Bacillus stearothermophilus permet de détecter plus particulièrement les pénicillines et les tétracyclines. La souche Bacillus subtilis détecte préférentiellement les aminosides et les macrolides, tandis que la souche Bacillus megaterium détecte plus particulièrement certains sulfamides et antibiotiques dont le chloramphénicol. La positivité à la première étape et à au moins l'un des trois tests de confirmation entraîne la pénalisation de l'éleveur [30, 31]. Cette méthode officielle est efficace et sensible, mais néanmoins assez difficile à reproduire dans des conditions normales de laboratoire d'un cabinet vétérinaire ou d'une laiterie. D'autres méthodes rapides ont été mises au point par des industriels pharmaceutiques ou chimiques. Plus rapides et plus simples d'exécution que la méthode de référence, elles sont en revanche beaucoup plus onéreuses. depuis le 1er janvier 2002, les laboratoires interprofessionnels ont ainsi adopté Delvotest®MCS en dépistage, qui utilise Bacillus stearothermophilus. Les échantillons douteux et positifs sont ensuite confirmés par la méthode officielle française (étape de confirmation) (VERHNES R, VANDELE E2002). Cette nouvelle méthode possède une plus grande sensibilité et un spectre plus large que la méthode officielle (GURERIN A2003).

Une demi-douzaine d'autres tests rapides ont été développés grâce aux moyens biotechnologiques modernes. Ils reposent sur des méthodes immunologiques qui exploitent les réactions antigène-anticorps dont la liaison est révélée par des réactions soit immunoenzymatiques (Snap®, Penzym®), soit immunochromatographiques (Béta-Star®, Delvotest®-X-Press, Rosa®, Charm®), ou encore radio-immunologiques. Rapidité et facilité de réalisation, sensibilité et spécificité élevées vis-à-vis des principaux antibiotiques nuisibles à la transformation du lait (bétalactamines, tétracyclines), font de ces tests des outils de choix pour les industriels. Ainsi, pour sécuriser leurs approvisionnements et éviter la mise à la transformation d'un lait « pollué », les entreprises laitières réalisent presque toutes des tests rapides soit sur le camion-citerne qui revient de tournée, soit sur des échantillons individuels collectés par les chauffeurs, soit directement à la ferme avant de prendre livraison du produit. Mis à part le test Charm® qui, malgré le fait que ce soit le test actuel le plus sensible et le plus spécifique donnant des indications quantitatives, de par son prix reste plutôt réservé aux industriels, ces tests rapides d'inhibiteurs sont accessibles aux vétérinaires praticiens. Ils ont ainsi à

disposition des moyens supplémentaires pour conseiller leurs éleveurs laitiers, éviter de retrouver des inhibiteurs dans le lait, mais aussi analyser l'origine médicamenteuse. Cependant, n'étant pas toujours bien corrélés aux LMR, et a fortiori aux temps d'attente, ces tests ne devraient pas être utilisés systématiquement mais plutôt en cas de doute (usage hors AMM intentionnel ou accidentel, mauvaise identification d'un animal, etc.) (VERHNES R2002).

Beaucoup de pays disposent d'une législation sur les résidus de médicaments dans le lait et de méthode d'analyse pour la recherche des résidus antibiotiques. Malheureusement, la livraison de lait contaminé est un accident banal (FAROULT B2004). Seuls les résultats des éleveurs officiellement pénalisés par les laboratoires interprofessionnels sont disponibles. deux à quatre %. cent des producteurs laitiers sont pénalisés chaque année pour la présence de résidus inhibiteurs dans le lait livré (FABRE JM1996 ;LEPOTRE D,PETIT C2000). Rapporté au nombre de producteurs.

3) Facteurs de risque associés au traitement antibiotique des mammites

a) Origine de la pollution du lait par des résidus d'antibiotiques

Depuis plusieurs années, des enquêtes sont menées dans les élevages où des inhibiteurs ont été détectés. De plus, une initiative privée anime un réseau de surveillance (NOVI : nouvel observatoire Virbac des inhibiteurs) qui collecte auprès d'entreprises volontaires les résultats d'enquêtes effectuées, à l'échelle nationale, chez des producteurs pénalisés (FAROULT B2004).

Le traitement antibiotique des mammites représente la principale cause de pollution du lait par des résidus d'antibiotiques(FABR JM1996 ;FEDERICCI-MATHIEU C2000). C'est l'administration d'antibiotiques par voie diathélique qui théoriquement semble présenter le plus de risque. Ainsi, comme le montre le tableau 7, la quantité de lait potentiellement contaminée après une administration, à posologie standard, varie dans un rapport de un à vingt-cinq entre la voie intramusculaire et la voie intramammaire.

Tableau 7. Volumes théoriques de lait contenant une concentration d'amoxicilline supérieure à la LMR après infusion intramammaire ou intramusculaire de deux

spécialités à base d'amoxicilline + acide clavulanique pour le traitement d'une mammité (Données du service technique de Pfizer).

Posologie et voie d'administration	Quantité dans une traite de 10 L de lait	Calcul	Volume de lait pollué détectable avec une traite
200 mg intramammaire	200 mg	$(200\text{mg})/(0,004\text{mg/L})$ =	50 000 L
4,2g intramusculaire	7,6 mg	$(7,6\text{mg})/0,004\text{mg/L}$ =	1 900 L

La LMR de l'amoxicilline est de 4 ppb, soit 4ng/mL ou encore 0,004mg/L.

L'importance de la voie systémique dans l'origine des problèmes d'inhibiteurs est en général surestimée. La pollution d'une grande quantité de lait nécessite une quantité d'antibiotique importante, d'autant plus grande que la LMR est élevée. La recherche d'une contamination directe d'origine mammaire doit être privilégiée (FAROULT B2004).

D'après l'enquête réalisée par FABRE et al. (FABRE JM1996) dans 625 élevages pénalisés répartis dans les principaux bassins laitiers français, le traitement des mammites cliniques était incriminé dans 64% des cas et le traitement au tarissement dans 24% des cas ; ces chiffres concordent avec ceux d'autres auteurs : respectivement 52% et 19% (LEPOTRE D,PETIT C2000), respectivement 42% et 24% (VERHNES R,VANDELE E2002). Bien entendu, les chiffres varient inévitablement d'une enquête à l'autre, mais on retrouve invariablement les mêmes pratiques à risque à l'origine des résidus inhibiteurs dans le lait. Les pratiques à risque le plus souvent invoquées peuvent être classées dans les trois catégories suivantes :

- risques accidentels liés au non-respect des règles d'identification des animaux
- risques liés au non-respect des règles d'utilisation du médicament ;
- risques liés au non-respect des règles de traite des vaches sous délais d'attente.

Ainsi, dans les deux tiers des cas, l'éleveur invoque le passage accidentel à la traite d'une vache dont le lait n'aurait pas dû être livré. Ces accidents sont en rapport avec une

mauvaise logistique au sein du troupeau. Très souvent, les vaches sous traitement ou sous délai d'attente ne sont pas distinctement identifiées, les vaches « fraîchement vêlées » ne sont pas non plus distinguées. De même, l'enregistrement des traitements administrés fait souvent défaut. Ces facteurs de risque sont amplifiés si plusieurs trayeurs sont impliqués : une mauvaise transmission des consignes, en l'absence de registre des traitements, est à craindre, et ce d'autant plus que le nombre d'intervenants est grand. D'après FORM, l'enquête NOVI réalisée en 2002 montre clairement qu'un déficit de communication est la principale source des accidents rencontrés : dans 60% des élevages, des trayeurs différents interviennent en fonction des traites, notamment durant les week-end.

Le non-respect des protocoles de traitement des produits administrés par voie intramammaire est fréquemment mis en cause, dans 38% des cas selon l'enquête de FABRE et al. Dans la plupart des cas, il s'agit du non-respect du délai d'attente souvent minoré, par ignorance ou volontairement pour écarter le moins de lait possible. Le non-respect des posologies (augmentation/diminution des doses et/ou rythme d'administration) est également invoqué traduisant, entre autres, un manque de sensibilisation au fait que toute modification des protocoles de traitement induit une modification des délais d'attente. L'usage anormal et hors AMM des médicaments, comme l'administration par voie intramammaire de suspensions destinées à la voie intramusculaire (IM) pour traiter des mammites en lactation (5% des éleveurs d'après FORM), est également recensé. Outre le risque inhibiteur, l'efficacité de cette méthode n'est pas prouvée sans parler du risque de surinfection, l'administration intramammaire étant réalisée avec du matériel souvent malpropre. Le délai d'attente est inconnu mais il est fréquent qu'on applique le délai prévu pour la voie IM, ce qui est tout à fait inadéquat. De même, l'emploi de spécialités destinées au tarissement pendant la lactation a été rencontré (FAROULT B2004 ;FORM G2003). Enfin, les traitements au tarissement sont incriminés en cas de raccourcissement de la période colostrale et/ou de la période sèche. En fait, si le délai d'attente postpartum classique de 7 jours semble de mieux en mieux connu, le nonrespect des 14 jours de délais d'attente en cas de période sèche raccourcie est responsable d'un nombre élevé de cas. Malgré une bonne utilisation des médicaments et un respect des délais, la pollution du tank par le lait résiduel dans la

griffe (8% des cas selon NOVI semble une possibilité souvent négligée par les éleveurs (FABRE J1996). Le principe de traire en dernier les animaux sous délai d'attente est rarement appliqué . L'emploi de certains bidons de dérivation trop petits est également invoqué (7% des cas selon NOVI (FORM G2003) : une contenance de 20L paraît trop juste pour les vaches hautes productrices, le lait ainsi dévié risque de déborder en fin de traite, provoquant alors un reflux de lait, via la griffe, vers les canalisations principales et le tank (FORM G2003).

Enfin, la mauvaise connaissance des règles d'utilisation des produits intramammaires et des antibiotiques en général, voire, parfois, le non-respect de ces règles en toute connaissance de cause, constitue le risque de présence d'inhibiteurs dans le lait le plus direct et peut-être le plus dangereux. Le nombre d'élevages ne possédant pas ou peu d'ordonnances (39% des cas laisse supposer beaucoup d'automédication. Un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) et du Comité Permanent de Coopération des Inspections (COPERCI), corps d'inspection respectivement des ministères de la Santé et de l'Agriculture, met en évidence la grande fréquence de délivrance des médicaments sans prescription, d'où un usage anarchique et inapproprié de ceux-ci. Il estime que la fonction de protection de la santé publique, supportée par l'ordonnance, n'est pas respectée. Sa revalorisation, en application du Code de la Santé Publique (articles L5194 et L5195) doit permettre de constituer un des principaux signes de la qualité de la filière lait.

b) Origines possibles de l'émergence d'antibiorésistances

Malgré la fréquence des infections mammaires en élevage laitier, et donc des traitements antibiotiques mis en place pour les traiter, ceux-ci ne s'avèrent pas être vraiment mis en cause dans l'apparition ou la diffusion d'antibiorésistances. En effet, les traitements des mammites sont pour beaucoup des traitements locaux, par voie intramammaire. Or, la mamelle normale est un organe stérile. Elle ne constitue donc pas un environnement propice à l'émergence et à la diffusion de caractères de résistance puisqu'elle est dépourvue de flore résidente, contrairement à ce qui est observé dans d'autres milieux tels que le système digestif. La pression de sélection étant définie par l'ensemble des facteurs qui créent un environnement favorable à la survie et à la

prolifération de souches mutantes ayant une sensibilité diminuée à un antibiotique (SANDERS P1999), l'environnement et la nature de l'écosystème bactérien dans lesquels va agir l'antibiotique sont à prendre en considération pour jauger le risque d'émergence et de diffusion de facteurs d'antibiorésistance. Ainsi, ce sont dans les milieux très contaminés, comme le tube digestif, qui constituent des réservoirs importants de bactéries, que les antibiotiques risquent de sélectionner et pérenniser de nouveaux mécanismes de résistance. La flore intestinale fournit une extraordinaire opportunité pour la circulation des informations génétiques entre bactéries (MARTEL JL, VANDELE E1990). Finalement, concernant le traitement des mammites en lactation, un risque potentiel d'émergence ou de diffusion d'antibiorésistances existerait plutôt en cas de traitement par voie systémique : les antibiotiques subissant un cycle entérohépatique (macrolides, fluoroquinolones) seraient alors excrétés par voie biliaire soumettant les bactéries intestinales à un stress antimicrobien et à une pression de sélection. Le principal risque semble être représenté par les fluoroquinolones, actives contre les gram + et les gram -, et dont les concentrations dans le contenu colique peuvent être 25 fois supérieures à celles atteintes dans le plasma (SERIEYS F2004).

Le traitement antibiotique au tarissement est également évoqué comme facteur de risque probable d'émergence d'antibiorésistances (BERGHASH SR1983 ;BERRY EA2002). Il se permet de mettre en œuvre une mesure à la fois curative et préventive, grâce à l'utilisation d'excipients assurant une longue rémanence de l'antibiotique dans la mamelle, limitant ainsi les nouvelles infections pendant la période de tarissement. Deux périodes augmentent particulièrement les risques de contamination de la mamelle par le milieu extérieur : les trois premières semaines de tarissement lesquelles correspondent à l'involution de la mamelle (le canal du trayon ne sera bien hermétique que pendant la période sèche proprement dite qui succède à ces trois premières semaines d'involution [40]), et les quinze jours précédant le vêlage (la diminution de la concentration en lactoferrine augmente le risque infectieux vis-à-vis des germes colibacillaires). C'est cette longue rémanence des anti-infectieux dans la mamelle qui est incriminée. D'après BERGHASH et al. la longue persistance des antibiotiques dans la mamelle pourrait exercer une sévère pression de sélection et de ce fait favoriser l'acquisition et le maintien de gènes de résistance, et ce chaque année, à chaque tarissement puisque le traitement en

est systématique. Cette même hypothèse a servi de point de départ à l'étude menée par (RAJALASCHULTZ 2004). Dont l'objectif était de comparer les profils de sensibilité des germes isolés de la mamelle de vaches multipares avec ceux de vaches primipares. Ainsi, les auteurs émettaient l'hypothèse qu'ils allaient trouver davantage de germes antibiorésistants chez les multipares que chez les primipares lesquelles étaient forcément vierges de tout traitement intramammaire. Les résultats obtenus n'ont cependant montré aucune différence statistiquement significative dans les proportions de bactéries résistantes aux dix antibiotiques testés entre les vaches multipares et les vaches de 1ère lactation. Le fait que la mamelle soit un organe normalement stérile et dépourvue de flore commensale peut, de nouveau, expliquer ces résultats et permettre de réfuter l'hypothèse d'émergence d'antibiorésistances suite aux traitements intramammaires. Néanmoins, rares sont les spécialités intramammaires prévues pour le tarissement qui assurent des concentrations efficaces en antibiotiques pendant plus de six semaines, seulement deux spécialités disponibles actuellement sur le marché français (Cépravin® et Vonapen®) maintiennent des concentrations actives jusqu'à dix semaines. On pourrait alors se demander si, en cas d'infection tardive dans les deux dernières semaines de tarissement, il n'y a pas de risque de soumettre des germes, notamment des colibacilles, à des concentrations d'antibiotiques subthérapeutiques et de favoriser ainsi l'acquisition de nouvelles résistances. Mais en plus du fait que la mamelle ne constitue pas un environnement propice à l'émergence et à la diffusion de caractères de résistance puisqu'elle est dépourvue de flore commensale, aucune émergence de résistance vis-à-vis des molécules d'antibiotiques habituellement utilisées au tarissement n'a été rapportée, y compris pour des molécules telles que la cloxacilline prescrite à grande échelle depuis trente ans (POUTREL B2004). Ce risque paraît donc bien demeurer hypothétique et peu probable.

Cependant, il n'en demeure pas moins que le dogme du traitement systématique au tarissement est aujourd'hui remis en cause. Faut-il continuer d'administrer systématiquement des antibiotiques au tarissement ? Traiter de la même manière toutes les vaches du troupeau, infectées ou non, est une pratique peu logique si on a le souci d'éviter un gaspillage des antibiotiques sachant d'autant plus qu'aujourd'hui plus de 70% des vaches sont saines en fin de lactation. C'est le caractère systématique et non raisonné

du traitement, notamment à des fins préventives chez les vaches non infectées, qui est particulièrement mis en cause. Ces critiques s'expriment d'autant plus que l'exemple des pays nordiques semble démontrer que l'on peut atteindre un excellent niveau sanitaire en privilégiant les mesures hygiéniques de prévention et en ne traitant au tarissement que les vaches infectées (SERIEYS F2003). De plus, le développement de nouveaux moyens de prévention médicale ne faisant pas appel aux antibiotiques, les obturateurs internes de trayon, fait preuve aujourd'hui d'une efficacité certaine. C'est ce qu'a montré l'étude menée en Angleterre par (HUXLEY 2002). (dans seize troupeaux, sur deux lots de vaches dont les comptages cellulaires n'avaient pas dépassé le seuil de 200 000 cellules/mL lors de la lactation précédente. Ainsi, le lot ayant reçu l'obturateur interne de trayon (Orbeseal®) a présenté un nombre de nouvelles infections, à entérobactéries et toutes espèces confondues, significativement plus faible que le lot traité avec une spécialité antibiotique de référence (Cépravin®).

Aujourd'hui, les antibiotiques ne semblent donc plus automatiques au tarissement : restreindre les traitements au seul but curatif des vaches infectées et user de nouvelles méthodes de prévention pour les vaches saines permettent de suivre d'autant mieux les recommandations émises par les instances scientifiques internationales qui prônent un usage raisonné et parcimonieux des antibiotiques.

4) Moyens de maîtrise des risques attribués au traitement antibiotique des mammites

a) Rôle et responsabilité de l'éleveur

C'est l'éleveur qui administre la quasi-totalité des traitements de mammites dans son troupeau. Il relève de sa responsabilité d'assurer l'innocuité de ces traitements suite à leur administration. Plusieurs éléments apparaissent indispensables pour minimiser les erreurs et les accidents :

- l'identification des animaux traités ;
- l'enregistrement des traitements administrés dans un registre prévu à cet effet mais également sur un support (tableau) gardé en évidence dans la salle de traite ;

- établir un ordre de traite et traire en dernier les animaux traités, ou utiliser un matériel adéquat réservé à ces animaux ;
- l'observance des prescriptions délivrées par son vétérinaire en respectant strictement les posologies, les voies d'administration et les temps d'attente indiqués sur l'ordonnance ;
- la bonne gestion des animaux taris : ceux-ci devraient être identifiés en plus d'être séparés physiquement du reste du troupeau en lactation (pour éviter les accidents si une vache tarie arrive à s'échapper pour rejoindre les vaches en lactation) ;
- rester vigilant et respecter les bons délais d'attente après vêlage en fonction de la durée de la période sèche.

b) Rôle et responsabilité du vétérinaire

Le rôle du vétérinaire praticien, conseiller privilégié de l'éleveur en matière de traitements, est fondamental (FEDERICCI-MATHIEU2000). Il peut agir dans l'exercice quotidien de son métier sur plusieurs fronts : l'utilisation modérée des médicaments, le respect des règles de prescription et l'amélioration de la conduite d'élevage afin de diminuer les risques sanitaires (LEPOTRE D,PETIT C2000). Le vétérinaire dispose de plusieurs moyens d'action :

- établir une prescription, systématique et rationnelle, pour tout traitement délivré. L'ordonnance, qui matérialise cette prescription, doit indiquer clairement l'animal concerné, le mode d'emploi de chaque médicament, la dose, la durée d'administration, et les délais d'attente pour le lait et pour la viande (FEDERICCI-MATHIEU2000). Il est également normal et important que le vétérinaire explique clairement et oralement sa prescription : l'éleveur l'acceptera et la respectera d'autant plus et mieux qu'il comprendra sa logique et son intérêt (FAROULT B1999) ;
- limiter les usages hors AMM des médicaments ;
- préconiser des temps d'attente plus longs, lors d'usage hors AMM ;
- détecter les antibiotiques dans le lait grâce aux tests rapides en cas de doute ou lorsque le délai d'attente est difficile à établir ;

- réaliser l'enregistrement avec l'éleveur : les producteurs n'ayant pas été formés à cette nouvelle exigence, montrer l'exemple peut être un moyen de les convaincre de l'intérêt de ces enregistrements ;
- bien raisonner la voie de traitement (voie systémique associée ou non à la voie intramammaire) ;
- raisonner les traitements au tarissement et, quand les conduites zootechniques et hygiéniques le permettent, mettre en place avec l'éleveur des traitements sélectifs : les antibiotiques devraient peut-être être moins automatiques et réservés aux seules vaches infectées en fin de lactation, et ce d'autant plus que la prévention des nouvelles infections des vaches saines peut être effectuée grâce à de nouvelles spécialités dépourvues d'antibiotiques.

IV) UNE ANTIBIOTHERAPIE RAISONNEE, BIEN APPLIQUEE ET TRANSPARENTE : UNE REPOSE AUX ATTENTES DES ACTEURS DE LA FILIERE ET A CELLE DES CONSOMMATEURS

1) Les différentes attentes des acteurs de la filière lait

a) Des attentes vis-à-vis de la traçabilité des prestations vétérinaires

Si la première attente de traçabilité au sein des filières bovines est celle des produits eux-mêmes (l'origine des animaux), la deuxième concerne le vétérinaire, puisqu'elle s'intéresse aux traitements et aux soins reçus par les animaux (MAGRAS C2002). Ainsi, c'est l'ordonnance rédigée par le vétérinaire qui permet la traçabilité des médicaments, alors que le registre des traitements, encore appelé registre sanitaire ou registre d'élevage, permet la traçabilité des soins réalisés sur les animaux du cheptel.

Tous les acteurs de la filière attendent des vétérinaires qu'ils délivrent des ordonnances matérialisant toutes leurs prescriptions . Concernant le traitement des mammites, rappelons que dans l'étude menée par FORM [le pourcentage d'élevages ne possédant pas ou peu d'ordonnances s'élevait à 39%, dans celle conduite par GAUDIN [six prescriptions vétérinaires sur huit étaient dépourvues d'ordonnance. Cependant, d'après MAGRAS et al. tous les acteurs s'accordent à dire que des progrès sont effectués par les

vétérinaires dans ce domaine depuis plusieurs années. Néanmoins, les laiteries, groupements de producteurs, groupements de défense sanitaire (GDS) et contrôles laitiers continuent d'insister sur la nécessité de rédiger des ordonnances lisibles. Pour beaucoup d'éleveurs, en revanche, l'ordonnance sert en premier lieu de « mode d'emploi » du médicament. Ils sont moins sensibilisés à l'aspect « trace du médicament ».

Concernant le registre sanitaire, l'implication du vétérinaire dans sa gestion par l'éleveur est également une attente fortement exprimée par les entreprises de transformation, les organismes agricoles et les GDS. Lors de ses interventions, le vétérinaire pourrait ainsi réaliser l'enregistrement des traitements avec l'éleveur et l'encourager à poursuivre (LAGLET F2001). En effet, parce que beaucoup d'éleveurs assimilent le registre sanitaire à une nouvelle contrainte administrative, montrer l'exemple peut être un moyen de convaincre l'éleveur de l'intérêt de ces enregistrements. De fait, en plus d'être un outil de traçabilité des traitements, le registre sanitaire est également utile à la vie de l'élevage en constituant son historique sanitaire. Le vétérinaire devrait donc prendre le temps d'analyser ce registre, voire d'en tirer des bilans sanitaires (MAGRAS C2002).

b) Des attentes en matière de sécurité alimentaire

La sécurité alimentaire dépend notamment de la sécurité des traitements. D'après MAGRAS et al., l'ensemble des acteurs de la filière ont rappelé le rôle essentiel du vétérinaire dans le domaine de la santé publique. L'ensemble de la filière, et plus particulièrement les responsables de laiteries, souhaite une réduction de la consommation d'antibiotiques. Remettre en avant les mesures sanitaires (conduite d'élevage, technique de traite, etc.) qui devraient accompagner tout traitement, développer le conseil et former l'éleveur devraient permettre d'alléger l'utilisation des antibiotiques. Tous les acteurs de la filière attendent également du vétérinaire, en tant qu'expert du médicament, sa participation aux formations des éleveurs sur l'utilisation des médicaments, ainsi qu'une délivrance ciblée et raisonnée. Celle-ci devrait se fonder sur une bonne connaissance de la situation sanitaire de l'élevage et sur les résultats d'examens complémentaires. Enfin, les acteurs de la filière se disent attachés au respect des bonnes pratiques vétérinaires : respect de règles d'hygiène, attention portée à l'utilisation des médicaments par l'éleveur, et élimination sans risque des déchets

générés par les activités de soin. Ils demandent aussi que le vétérinaire s'investisse dans le suivi du médicament après sa délivrance (GUERIN A2003)

c) Des attentes en matière de communication

Le reproche souvent adressé au vétérinaire est son isolement par rapport aux autres partenaires de l'élevage. Les acteurs de la filière trouvent que le vétérinaire a encore trop souvent tendance à travailler seul. Ils souhaitent qu'un véritable partenariat s'établisse entre les vétérinaires, les différents acteurs de la filière et les éleveurs. Quelles que soient les propositions avancées pour établir des échanges interdisciplinaires entre les différents intervenants, tous insistent sur l'importance de la notion de limite des compétences qui doit inciter au partenariat. De plus, les éleveurs refusent d'être tenus dans l'ignorance des actes pratiqués par les vétérinaires. Ainsi, des demandes d'explications ou des demandes de formations sont formulées par les éleveurs. Selon l'un de leurs représentants, cette communication-formation « permettrait en plus au vétérinaire de se sentir davantage intégré au monde agricole ».

Finalement, les attentes exprimées par les acteurs de la filière sont focalisées sur la traçabilité des prestations vétérinaires, dans un objectif constant de sécurité des produits. Ces attentes sont fortement et unanimement exprimées, en liaison notamment avec l'utilisation du médicament vétérinaire. D'autres attentes, comme l'augmentation de la communication entre les vétérinaires praticiens et les autres intervenants de l'élevage ont également été avancées (MAGRAS C2002).

2) Les attentes des consommateurs

Le consommateur a fait irruption dans la filière et demande des explications : l'heure est à la transparence (FABRE JM2000). En effet, l'actualité n'a pas épargné l'élevage. Crise de la « vache folle », poulet aux dioxines, développement des antibiorésistances, les événements médiatiques se sont enchaînés rendant les consommateurs de plus en plus exigeants et attentifs à leur sécurité alimentaire (GUERIN A2003) .

Dernièrement et pour la première fois, en juin 2002, c'est une crise médiatique sur la distribution du médicament vétérinaire qui aurait pu éclater. De fait, le quotidien Le Parisien révélait, dans son édition du 5 juin, quelques extraits d'un rapport d'une

soixantaine de pages sur l'utilisation du médicament (DEVOS N2004). Pour Le Parisien, « le constat est extrêmement sévère ». Le rapport dénonçait « des dérives largement répandues et une loi mal appliquée ». Trois risques pour la santé publique y étaient soulignés : « la banalisation du médicament vétérinaire et par là, une surconsommation et un mauvais usage, un risque de résidus dans les denrées, et une mauvaise traçabilité ». Vétérinaires, pharmaciens et groupements figuraient sur le banc des accusés. Ces trois ayants droit étaient accusés de « délivrer les médicaments en grande quantité sans être trop regardants ». Les vétérinaires étaient accusés de « rédiger des ordonnances et de vendre les médicaments sans examiner les animaux censés être malades », et les pharmaciens de « vendre les médicaments sans

ordonnance, ce qui est aussi interdit ». Les rapporteurs dénonçaient « des comportements affairistes circonscrits à quelques ayants droit par département, qui génèrent des chiffres d'affaires de plusieurs millions d'euros », ainsi que « des accommodements avec des dispositions de santé publique jugées inutilement contraignantes ». Les ministères de la Santé et de l'Agriculture étaient aussi pointés du doigt, coupables d'avoir laissé s'installer de tels dysfonctionnements. Les Ordres des vétérinaires et des pharmaciens étaient « peu et inégalement impliqués ». D'après N. DEVOS et E. VANDAELE, officiellement, les deux ministères ne confirmaient, ni n'infirmait ces extraits publiés par Le Parisien.

La filière laitière est particulièrement concernée : l'image du lait en tant qu'aliment pur et naturel associé à la santé est un capital précieux, mais aussi très fragile. Mais, comme on l'a vu précédemment, le risque de présence de résidus d'antibiotiques dans le lait, à des teneurs supérieures aux normes autorisées et reconnus comme non dangereuses pour la santé humaine, est infime. De même, on a vu que le risque de développement d'antibiorésistances chez l'homme lié aux traitements intramammaires des mammites est considéré comme peu probable. Il importe de le faire savoir et de communiquer vis-à-vis du grand public (FEDERICCI-MATHIEU C2000). Néanmoins, il convient de distinguer la notion objective de sécurité alimentaire de la notion subjective d'acceptabilité par le consommateur. Ainsi, des pratiques telles que l'administration systématique d'antibiotiques dans la mamelle des vaches laitières au tarissement peut porter atteinte à l'image du lait dans l'esprit des consommateurs et affecter leur désir de consommation

des produits laitiers. Le risque de contre-publicité pour les produits laitiers, s'ils venaient à être entachés d'une image de produits souillés par les antibiotiques, entraînerait vraisemblablement un effondrement de leur consommation . Or, les perspectives économiques de la filière lait pour les années à venir dépendent étroitement de l'évolution de la consommation. On voit donc tout l'enjeu de la promotion de pratiques d'élevage acceptables, transparentes et contrôlées pour les consommateurs (SERIEYS F2003).

Si les produits laitiers ont jusqu'à présent bien résisté aux crises successives des années passées, il n'en demeure pas moins qu'agir sans attendre une nouvelle crise reste le meilleur moyen de prévenir celle-ci, ou au moins d'atténuer considérablement son impact. En effet, c'est en dehors de toute crise médiatique que le consommateur-citoyen est le plus disposé à entendre un discours argumenté de façon sereine. Il est important pour l'ensemble de la filière, et pour les vétérinaires en particulier, de continuer à profiter de phases relativement calmes pour agir sur le fond (FABRE JM2000) afin d'assurer collectivement et de communiquer les bonnes pratiques des traitements appliqués dans les élevages laitiers, et notamment ceux des mammites.

ONCLUSION

CONCLUSION

Les mammites de la vache laitière représentent la pathologie dominante en élevage de bovins laitiers et le premier poste d'utilisation d'antibiotiques. Face à la grande problématique actuelle qui est l'émergence accrue de bactéries résistantes et multirésistantes aux antibiotiques, il est indispensable que l'antibiothérapie des mammites bovines soit raisonnée et bien conduite. En effet, outre le fait que l'utilisation importante des antibiotiques pour le traitement et la prévention des infections mammaires peut constituer un risque potentiel pour le développement et l'émergence d'antibiorésistances, elle constitue le facteur de risque principal de la présence d'inhibiteurs dans le lait et peut porter atteinte à l'image du lait dans l'esprit des consommateurs. Ainsi, en plus d'être transparente, l'antibiothérapie des infections mammaires se doit d'être raisonnée, parcimonieuse, sûre et efficace.

les vétérinaires doivent assurés la qualités des traitements des infections mammaires dans les élevages laitiers, Les recherches en ont révélé trois principaux : les manque et défaut d'information concernant

l'action auprès des éleveurs, le ciblage de l'action ainsi que son prix. Le manque de collaboration entre les vétérinaires et les partenaires de la filière lait a également été incriminé.

Bibliographie

REFERENCE :

- BERGHASH SR, DAVIDSON JN, ARMSTRONG JC, DUNNY GM. Effects of antibiotic treatment of nonlactating dairy cows on antibiotic resistance patterns of bovine mastitis pathogens. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1983, 24 (5), 771-776.
- BERRY EA, HILLERTON JE. The effect of selective dry cow treatment on new intramammary infections. *J. Dairy Sci.*, 2002, 85: 112-121.
- BOSQUET G. Sécurisation du médicament vétérinaire en élevage, [en-ligne], Décembre 2001, [<http://www.simv.org/Espace-Consommateurs/Table-Ronde1201/Text-SNGTV-13.12.01.doc>] (consultée le 29 décembre 2004).
- BOUCHOT MC, CATEL J, CHIROL C, GANIERE JP, LE MENEZ M. Diagnostic bactériologique des infections mammaires des bovins. *Rec. Méd. Vét.*, 1985, 161 (6-7), 567-577.
- BOUCHOT MC, CATEL J, CHIROL C, GANIERE JP, LE MENEZ M. L'antibiogramme et le traitement des infections mammaires des bovins. *Rec. Méd. Vét.*, 1985, 161 (6-7), 587-601.
- BOUVERON C. Evaluation de la résistance aux antibiotiques de Streptocoques responsables de mammites cliniques chez la vache. Thèse Méd. Vét., Lyon, 2001.
- BRADLEY AJ, GREEN MJ. A study of the incidence and significance of intramammary enterobacterial infections acquired during the dry period. *J. Dairy Sci.*, 2000, 83: 1957-1965.
- BRADLEY AJ. Bovine mastitis : an evolving disease. *The Veterinary Journal*, 2002, 164 (2), 116-128.
- CONSTABLE PD, MORIN DE. Treatment of clinical mastitis : using antimicrobial susceptibility profiles for treatment decisions. *Vet. Clin. Food Anim.*, 2003, 19, 139-155.
- COULON JB, LESCOURRET F. Effet des mammites cliniques sur la production chez la vache laitière. *Rencontres Rech. Ruminants*, 1997, 4, 265-268.

- DEVOS N, VANDAELE E. Le médicament vétérinaire serait au coeur d'une "pétaudière", selon Le Parisien, [en ligne], Juin 2002, [<http://www.planetevet.com/planete/bin/news/index.php?Type=1&ID=1434>] (consultée le 20 décembre 2004).
- DU PREEZ JH. Bovine mastitis therapy and why it fails. J. S. Afr. Vet. Assoc., 2000, 71 (3), 201-208.
- DUREL L. GTV Partenaire: Chez vous, c'est possible ! Réunion d'information GTV Partenaire réalisée à Sottevast (50) chez Les Maîtres Laitiers du Cotentin, le 20 novembre 2003, communication personnelle.
- ERSKINE RJ, WALKER RD, BOLIN CA, BARTLETT PC, WHITE DG. Trends in antibacterial susceptibility of mastitis pathogens during a seven-year period. J. Dairy Sci., 2002, 85: 1111-1118.
- FABRE JM, BAZIN S, FAROULT B, CAIL P, BERTHELOT X. Lutte contre les mammites: résultats d'une enquête réalisée auprès de 1038 élevages français. Bull. Group. Tech. Vét., 1996-2-B.-517, 13-16.
- FABRE JM, MORETAIN JP, ASCHER F, BROUILLET P, BERTHELOT X. Les principales causes d'inhibiteurs dans le lait. Résultats d'une enquête dans un millier d'élevages français. Bull. Group. Tech. Vét., 1996-3-B.-522, 27-31.
- FABRE JM, MORVAN H, LEBREUX B, HOUFFSCHMITT P, BERTHELOT X. Estimation de la fréquence des différents germes responsables de mammites en France. Partie 1 : mammites cliniques. Bull. Group. Tech. Vét., 1997-3-B.-552, 17-23.
- FABRE JM, MORVAN H, LEBREUX B, HOUFFSCHMITT P, BERTHELOT X. Estimation de la fréquence des différents germes responsables de mammites en France, Partie 2 : mammites subcliniques. Bull. Group. Tech. Vét., 1997-5-B.- 573, 915.
- FABRE JM., SANS P. Le nouveau paysage de la qualité du lait en France. Bull. Group. Tech. Vét., 2000, 8, 181-185.
- FAROULT B. « GTV PARTENAIRE » en route vers une audience internationale. GTV Contacts Lettre d'information des GTV, septembre 2002, n°32, 1-8.

_ FAROULT B, ALNO JP. Réflexions pour de meilleures pratiques de l'antibiothérapie vétérinaire. Journées nationales GTV-INRA, 1999, 163-164.

- FAROULT B, LEPOUTRE D, BROUILLET P, LE PAGE P. Mammmites des bovins (cliniques et subcliniques) : démarches diagnostiques et thérapeutiques. La Dépêche technique, supplément technique n°87 à La Dépêche du 20 décembre 2003 au 2 janvier 2004, 39 p.

- FAROULT B, SERIEYS F. Référentiel vétérinaire : Bonnes pratiques vétérinaire pour la définition d'un plan de traitement des mammmites dans le troupeau. SNGTV, Paris, 2001, 22p.

- FAROULT B. Antibiothérapie et mammmites cliniques. Journées nationales GTVINRA, 1999, 121-125.

- FAROULT B. Définition du plan de traitement des mammmites en lactation spécifique du troupeau : le référentiel GTV partenaire. Journées nationales GTV, Tours, 2002, 109-110.

- FAROULT B. Stratégie de traitement des mammmites cliniques. Bull. Group. Tech. Vét., 1998-5-B.- 599, 27-33.

- FAROULT B. Traitement des infections mammaires à Staphylococcus aureus, Streptococcus uberis, Escherichia coli : les questions que se pose le praticien. Bull. Group. Tech. Vét., 1994-2-B.- 475, 13-17.

- FEDERICCI-MATHIEU C. Résidus dans le lait et sécurité alimentaire : quels risques ? quels moyens de maîtrise ? Bull. Group. Tech. Vét., 2000, 7, 99-102.

- FORM G. Les résidus inhibiteurs dans le lait. Evolution des méthodes de détection- Facteurs de risques en région Rhône-alpes. Thèse Méd. Vét., 2003.

- GAUDIN P. Origines et conséquences des substances dites inhibitrices dans la filière lait – étude au niveau d'un groupe laitier-. Thèse Méd. Vét., Nantes, 1999.

- GUERIN A. Mise en place d'une démarche de rationalisation du traitement des mammmites des vaches laitières. Description des pratiques des éleveurs et des

vétérinaires à la mise en place de l'action GTV partenaire en région Rhône-alpes. Thèse Méd. Vét., Nantes, 2003.

- GUERIN-FAUBLEE V, CARRET G, HOUFFSCHMITT P. In vitro activity of 10 agents against bacteria isolated from cows with clinical mastitis. *The Veterinary Record*, 2003, 466-471.

-HILLERTON JE, KLIEM KE. Effective treatment of *Streptococcus uberis* clinical mastitis to minimize the use of antibiotics. *J Dairy Sci*, 2002, 85 (4), 1009-1014.

- HUXLEY JN, GREEN MJ, GREEN LE, BRADLEY AJ. Evaluation of the efficacy of an internal teat sealer during the dry period. *J Dairy Sci*, 2002, 85 (3), 551-561.

- KRUSE H. Indirect transfer of antibiotic resistance genes to man. *Acta vet. scand.*, 1999, Suppl. 92, 59-65.

- LABIE Ch. Dispositions législatives destinées à éviter la présence de résidus d'antibiotiques dans le lait. *Rec. Méd. Vét.*, 1981, 157 (2), 161-167.

- LACOMBE JF. Les antibiotiques dans le traitement des mammites bovines. 1ère partie : Les principes généraux. *Bull. Group. Tech. Vét.*, 1993-1-B-436, 21-41.

- LANGLET F. Démarche qualité en cabinets vétérinaires avec une activité bovine. Analyse des attentes des acteurs des filières bovines de l'ouest de la France et ébauche d'un référentiel. Thèse Méd. Vét., Nantes, 2001.

- LEHTOLAINEN T, SCHWIMMER A, SHPIGEL NY, HONKANEN-BUZALSKI T, PYORALA S. In vitro antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates from clinical bovine mastitis in Finland and Israel. *J. Dairy Sci.*, 2003, 86: 3927-3932.

- LEPOUTRE D. Le traitement hors lactation. *Bull. Group. Tech. Vét.*, 1992-3-B-424, 11-16.

- LEPOUTRE D, PETIT C. Maîtrise des résidus dans le lait : le rôle du vétérinaire praticien. *Bull. Group. Tech. Vét.*, 2000, 8, 47-51.

- LONGO F, BEGUIN JC, CONSALVI PJ, DELTOR JC. Quelques données épidémiologiques sur les mammites subcliniques de la vache laitière. *Revue Méd. Vét.*, 1994, 145, 1, 43-47.
- MAGRAS C., LANGLET F., SEEGER H., QUILLET JM. Cerner les attentes des filières bovines. *Point Vét.*, 2002, 33 (226), 50-54.
- MAKOVEC JA, RUEGG PL. Antimicrobial resistance of bacteria isolated from dairy cow milk samples submitted for bacterial culture: 8905 samples (1994-2001). *J. am. Vét. Med. Assoc.*, 2003, 222 (11), 1582-1589.
- MARTEL JL, VANDAELE E. Epidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes chez les bovins. *Point Vét.*, 1999, 30 (198), 15-22.
- MILHAUD G. Traitement des mammites : pharmacocinétique des médicaments utilisés et conséquences. *Rec. Méd. Vét.*, 1985, 161 (6-7), 579-585.
- PENGOV A, CERU S. Antimicrobial drug susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine and ovine mammary glands. *J. Dairy Sci.*, 2003, 86: 3157-3163.
- POUTREL B. Généralités sur les mammites de la vache laitière : processus infectieux, épidémiologie, diagnostic, méthodes de contrôle. *Rec. Méd. Vét.*, 1985, 161 (6-7), 497-511.
- POUTREL B. Le traitement systématique: un concept dépassé? *Point Vét.*, 2004, 35 (245), 50-52.
- RAJALA-SCHULTZ PJ, SMITH KL, HOGAN JS, LOVE BC. Antimicrobial susceptibility of mastitis pathogens from first lactation and older cows. *Veterinary Microbiology*, 2004, 102, 33-42.
- SANDERS P. Traitements thérapeutiques et antibiorésistance. *Point Vét.*, 1999, 30 (198), 23-30.
- SANDHOLM M. LOUHI M. Mammites bovines: pourquoi y a-t-il des limites à l'antibiothérapie? *Mammites des vaches laitières - Société Française de Buatrie*, 1991, 88-97.

- SEEGERS H, MENARD JL, FOURICHON C. Mammites en élevage bovin laitier : importance actuelle, épidémiologie et plans de prévention. Rencontres Rech. Ruminants, 1997, 4, 233-242.
- SEEGERS H, SERIEYS F. L'intervention du vétérinaire face à un problème de mammites. 1- Questions de base et réponses possibles aujourd'hui. Journées nationales GTV, Tours, 2002, 139-145.
- SEEGERS H, SERIEYS F. L'intervention du vétérinaire face à un problème de mammites. 2- Adapter les méthodes à l'évolution de l'épidémiologie. Journées nationales GTV, Tours, 2002, 147-156.
- SERIEYS F, MEFFE N, BERNY F, LOPEZ C, BARATON Y. Facteurs de risques de pollution du lait par des résidus inhibiteurs associés au traitement des mammites. Rencontres Rech. Ruminants, 1995, 2, 205-210.
- SERIEYS F, FAROULT B. Plans de traitement des infections mammaires: diagnostic étiologique. Bull. Group. Tech. Vét., 2001, 12, 27-29.
- SERIEYS F. Nouveau regard sur les mammites à entérobactéries. Point Vét., 2002, 33 (224), 50-54.
- SERIEYS F. Prescrire moins d'antibiotiques au tarissement ? Point Vét., 2003, 34 (233), 48-52 ; 3.