

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE
L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité/Option : Qualité des Produits et Sécurité Alimentaire

Thème

Usage des antibiotiques en élevage et risque sur la santé humaine

Présenté par : Gouasmia Rahma

Hechachenia Meryem

Devant le jury composé de :

Président : Mr Djekoun Mohamed	MCB	Université de Guelma
Examineur: Mm Benrebiha Roumaila	MAA	Université de Guelma
Encadreur: Mr Chemmam Mabrouk	MCA	Université de Guelma

Juin 2015

Abstract

The antibiotics are natural substances or synthetic which can destroy the bacteria (bactericidal) or inhibit their multiplication (bacteriostatic).

The antibiotic resistance is a natural phenomenon of defense of the bacteria with respect to antibiotics. The support of this resistance is genetic. The multiplicity of the ways of acquisition and transmission of bacterial resistance explains the difficulty of controlling this phenomenon.

The overconsumption and the misuse of antibiotics and the presence of the residues of antibiotics in food of animal origin are major risk factors of the increase in the antibiotic Resistance in the man and the animal.

The awakening of the implication of the antibiotic administration in the selection of bacterial strains antibiotic resistance pushed with a restriction of the common practices, such as the use of antibiotics as growth factors, to prevent the passage of bacteria resistant of the animal to the man by the means of the food consumption contaminated (meats, milk, eggs...). In parallel, the international organizations set up guides of good practices to educate the veterinary surgeons as well as the stockbreeders in their approach of the regulation and the follow-up of the latter.

The present review proposes to make a synthesis on antibiotics in the veterinary use, their classification, and their mode of action and the development of resistance.

Key-words: Antibiotics, antibiotic resistance, Bacteria, Antibiotic treatment.

Résumé

Les antibiotiques sont des substances naturelles ou synthétiques qui peuvent détruire les bactéries (bactéricides) ou inhiber leur multiplication (bactériostatique).

L'antibiorésistance est un phénomène naturel de défense des bactéries vis-à-vis des antibiotiques. Le support de cette résistance est génétique. La multiplicité des voies d'acquisition et de transmission de la résistance bactérienne explique la difficulté à contrôler ce phénomène.

La surconsommation et la mauvaise utilisation des antibiotiques et la présence des résidus des antibiotiques dans les aliments d'origine animale sont des facteurs de risques majeurs de l'augmentation de l'antibiorésistance chez l'homme et l'animal.

La prise de conscience de l'implication de l'administration d'antibiotiques dans la sélection de souches bactériennes antibiorésistantes a poussé à une restriction des pratiques courantes, telles que l'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance, pour empêcher le passage de bactéries résistantes de l'animal à l'homme par le biais de la consommation de denrées alimentaires contaminées (viandes, lait, œufs...).

En parallèle, les organisations internationales ont mis en place des guides de bonnes pratiques pour éduquer aussi bien les vétérinaires que les éleveurs dans leur approche de la prescription et du suivi de cette dernière.

La présente revue se propose de faire une synthèse sur les antibiotiques dans l'usage vétérinaire, leur classification, leur mode d'action et le développement de résistance.

Mots-clés: Antibiotique, Antibiorésistance , Bactérie, Antibiothérapie.

ملخص

المضادات الحيوية هي مواد طبيعية أو اصطناعية التي يمكن أن تقتل البكتيريا (مبيدة للجراثيم) أو تمنع تكاثرها (كايح للجراثيم).

مقاومة المضادات الحيوية هي ظاهرة طبيعية للدفاع وجها لوجه المضادات الحيوية البكتيريا. دعم هذه المقاومة هو وراثي. تعد د سبل اكتساب ونقل المقاومة البكتيرية يفسر صعوبة في السيطرة على هذه الظاهرة.

الإفراط وسوء استخدام للمضادات الحيوية ووجود بقايا المضادات الحيوية في الأغذية الحيوانية عوامل الخطر الرئيسية لزيادة مقاومة المضادات الحيوية في البشر والحيوانات.

وقد أدى الوعي على تورط إدارة المضادات الحيوية في اختيار سلالات مقاومة للمضادات الحيوية البكتيرية إلى تقييد الممارسات الحالية، مثل استخدام المضادات الحيوية مثل عوامل النمو، لمنع مرور البكتيريا المقاومة من الحيوانات إلى البشر من خلال تناول الأغذية الملوثة (اللحم والحليب والبيض...).

في موازاة ذلك، وضعت المنظمات الدولية أدلة الممارسات الجيدة لتوعية الأطباء البيطريين أن المربيين في نهجها لوصف الدواء ورصد هذا الأخير.

ويهدف هذا الاستعراض لتلخيص المضادات الحيوية في الطب البيطري، والتصنيف، وطريقة عملها، وتطوير المقاومة.

الكلمات- المفتاحية : مضاد حيوي، المقاومة للمضادات الحيوية ، البكتيريا، العلاج بالمضادات الحيوية .

Liste d'abréviation

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

AFSSA: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANMV: Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

ARN: Acide Ribonucléique

BHR: bactéries hautement résistantes

CHU: Centre Hospitalier universitaire

BLSE : bêta-lactamases à spectre étendu

BMR : Bactéries Multirésistances

CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CMB : Concentration Minimale Bactéricide

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CO₂ : Dioxyde de carbone

COMISA : World Federation of the Animal Health Industry.

CIV : Center d'Information des Viandes

CVMP : Committee for Veterinary Medicinal Products

C3G/C4G: Céphalosporines de 3ème ET 4ème generation

DJA : La dose journalière acceptable

DSE : La dose sans effet

E.coli : Escherichia coli

EMA: Agence Européenne de l'Évaluation du Médicament

FDA: Food and Drug Administration

FVE : Federation of Veterinarians of Europe

I : intermédiaire

IFAH : International Federation of Animal Health

Kg: Kilogramme

LMR: Limite Maximale de Résidus.

Mg/Kg : Milligramme par kilogramme

PCR : Polymerase Chain Reaction

PK/PD : pharmacocinétique/pharmacodynamique

PLP : Protéines de Liaison aux Pénicillines

ppm : Partie Par Million

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

R : Résistance

RESAPATH : REseau de Surveillance de l'Antibiorésistance des bactéries PATHogènes des Bovins.

RUMA : Responsible Use of Medicines in Agricultural Alliance.

S : Sensible

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline

SmPC : Summary of Product Characteristics

TIAC : toxi-infections alimentaires collectives

UDP : l'Undécaprényl-Phosphate

UE: Union européenne

UEMOA : l'Union économique et monétaire ouest-africaine

WVA : World Veterinary Association

Liste des figures

Figure 1: structure d'une bactérie	01
Figure 2: Mode d'action des antibiotiques sur une bactérie	06
Figure 3: L'antibiorésistance, un phénomène ancien et bien connu	11
Figure 4: Origine des résistances	12
Figure 5: Acquisition de gènes de résistance aux antibiotiques	16
Figure 6: Les mécanismes d'acquisition de la résistance bactérienne	19
Figure 7: Autre mécanismes bactériens de résistance aux antibiotiques	20
Figure 8: Les indices PK/PD pour les antibiotiques	22
Figure 9: Les flux de transmission des résistances bactériennes	29

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification d'antibiotiques suivant leur effet	04
Tableau 2: Classification des principaux antibiotiques vétérinaires	05
Tableau 3: Les principaux antibiotiques utilisés en Algérie	09
Tableau 4: Antibiorésistance pour chaque famille d'antibiotiques	25
Tableau 5: Sensibilités des antibiotiques à la chaleur	43
Tableau 6: Délai d'attente de quelques antibiotiques	49

Remerciement

*Je remercie Dieu le clément de m'avoir aidé durant toute ma
scolarité et sur lequel je compte tous
pour atteindre mon but.*

*En premier lieu, J'exprime toute ma gratitude aux membres du
jury :*

*Mr DJEKOUN Mohamed , pour avoir bien voulu présider mon
jury.*

*Mm BENREBIHA Roumaïla , pour avoir bien voulu examiner
ce travail.*

*J'exprime toute ma gratitude à mon encadreur
le professeur. CHEMMAM Mabrouk
pour avoir accepté de diriger mon travail, pour son
dévouement, ses précieux
conseils, ses encouragements et sa patience.*

Sommaire

<i>Résumé anglais</i>	<i>I</i>
<i>Résumé français</i>	<i>II</i>
<i>Résumé arabe</i>	<i>III</i>
<i>Liste des abréviations</i>	<i>IV</i>
<i>Liste des figures</i>	<i>VII</i>
<i>Liste des tableaux</i>	<i>VIII</i>

Etude bibliographique

Chapitre 1 : Généralités sur les antibiotiques

1.1. Définition	01
1.2. Morphologie d'une bactérie	
1.3. Classification des antibiotiques	02
1.3.1. Critères de classification	
1.3.2. Classification	
1.3.2.1. Classification des antibiotiques selon leur origine	
1.3.2.2. Classification des antibiotiques selon la structure chimique	03
1.3.2.3. Classification des antibiotiques selon l'effet	04
1.3.2.4. Classification des antibiotiques selon la cible bactérienne	
1.3.5. Classification des antibiotiques selon le spectre d'activité	05
1.4. Mode d'action des antibiotiques	06
1.4.1. Sur la paroi bactérienne	
1.4.2. Sur la membrane cellulaire	07
1.4.3. Sur les ribosomes	
1.4.4. Sur l'ADN	08
1.5. Les principaux antibiotiques utilisés en Algérie	09

Chapitre 2 : Résistance aux antibiotiques

2.1. Définition et origine de la résistance	10
2.1.1. Définition	
2.1.2. Origine de la résistance	11
2.2. Modes d'émergence de la résistance bactérienne	13
2.2.1. La résistance naturelle	
2.2.2. La résistance acquise	
2.2.2.1. Voies de transmission et évolution de la résistance bactérienne	14
2.3. Les mécanismes de la résistance bactérienne	18

Usage des antibiotiques en élevage et risque sur la santé humaine

2.4. Méthode de mesure de la résistance bactérienne	21
2.5. Méthodes d'étude « <i>In Vitro</i> » de l'activité des antibiotiques	22
2.5.1. Etude de la bacteriostase	23
2.5.1.1. Détermination de la CMI	
2.5.1.2. Antibiogramme	
2.5.2. Etude de la bactéricide	24
2.5.2.1. Détermination de la CMB	
2.5.2.2. Détermination du rapport CMB/CMI	
2.6. Micro-organismes pathogènes résistants	25
2.7. Antibioresistance pour chaque famille d'antibiotiques	
2.8. La Transmission des résistances bactériennes de l'animal à l'homme	26
2.8.1. Les voies de transmission Animal-Homme	
2.8.2. Lien entre exposition aux antibiotiques et antibiorésistance	29
2.8.2.1. Les flores commensales	
2.9. Résidus des antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale	30
2.9.1. Définition des résidus	
2.9.2. Nature des résidus	
2.9.2.1. Les résidus extractibles	31
2.9.2.2. Les résidus non-extractibles	
2.9.3. Propriétés des résidus	
2.9.3.1. Notion de biodisponibilité	
2.9.3.2. Notion de toxicodisponibilité	32
2.10. Pharmacocinétique et résidus	
2.10.1. Définition de pharmacocinétique	
2.10.1.1. Principes généraux de la pharmacocinétique des principes actifs	
2.10.1.2. Facteurs de variation des paramètres pharmacocinétiques	36
2.11. Les risques présentés par les résidus	39
2.11.1. Risques pour la sante publique	
2.11.1.1. Toxicité directe	
2.11.1.2. Les réactions allergiques	40
2.11.1.3. L'acquisition de résistances aux antibiotiques	
2.11.1.4. Les autres effets pour l'homme dus à la présence de résidus d'antibiotiques	
2.11.2. Risques pour la santé animale	41
2.11.3. Risques d'ordre technologique	
2.11.4. Risques pour l'environnement	43

Chapitre 3 : Antibiothérapie et Réglementation

3.1. Antibiothérapie	45
3.1.1. Utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire	
3.1.1.1. Facteurs de croissance	
3.1.2. Usage prophylactique (préventive)	
3.1.3. Usage métaphylactique	
3.1.4. Usage curative	48
3.2. Réglementation	
3.2.1. Réglementation autour les résidus d'antibiotique	
3.2.1.1. Le délai d'attente	
3.2.1.2. La limite maximale de résidus(LMR)	49
3.2.2. Antibiotiques vétérinaires autorisés	50
3.2.3. Antibiotiques vétérinaires prohibés	51
3.2.4. Structure d'ensemble du dossier d'AMM	52
3.3. Elaboration de guides de bonnes pratiques d'utilisation des antibiotiques	53

Conclusion

Références

Site web

Chapitre I : Généralité sur les antibiotiques

1.1. Définition

Du grec anti signifiant « contre » et bios « la vie », les antibiotiques sont des substances d'origine naturelle fabriquées par des champignons microscopiques, des bactéries et beaucoup plus rarement des végétaux, ou encore des substances de synthèse capables :

- Soit de détruire des bactéries : on parle d'antibiotiques bactéricides.
- Soit d'arrêter la multiplication des bactéries : on parle d'antibiotiques bactériostatiques.

Tous les antibiotiques sont bactériostatique sa faible dose et bactéricides à dose plus élevée : c'est l'écart entre leur concentration bactériostatique et bactéricide qui permet leur classification dans l'un ou l'autre des deux groupes. Par ailleurs, ce caractère peut varier selon la souche bactérienne en cause.

Les antibiotiques sont donc des médicaments qui permettent de lutter efficacement contre des infections bactériennes. En médecine vétérinaire, ils sont par exemple utilisés en cas de mammite chez la vache ou encore pour certaines infections respiratoires ou digestives chez les veaux. Chez l'Homme comme chez l'animal, les antibiotiques n'ont en revanche aucun effet sur les virus (Afssa, 2006).

1.2. Morphologie d'une bactérie (figure 1)

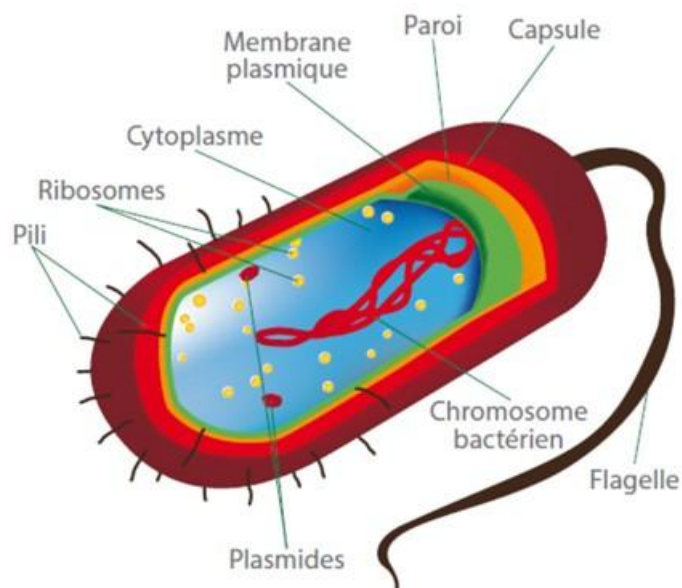


Figure1 : structure d'une bactérie (CIV,2012).

Les bactéries sont des organismes vivants unicellulaires, d'une taille de l'ordre du micron. Elles sont omniprésentes dans notre environnement, et l'Homme, comme les animaux, en héberge à la surface de sa peau, de ses muqueuses et dans son intestin. Certaines bactéries sont naturellement présentes dans l'organisme et constituent même une barrière contre d'autres bactéries dites pathogènes susceptibles de nuire à la santé des Hommes ou des animaux (CIV, 2012).

1.3. Classification des antibiotiques

1.3.1. Critères de classification

Selon Duval et Soussy 1990 ; Anonyme 3 a 2006 ; Fontaine 1992) les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères :

- **leur origine** (biosynthétisés par des champignons, des bacilles ou des Streptomyces, issus du génie chimique).
- **leur composition chimique** (dérivés d'acides aminés, hétérosidiques ou polycycliques).
- **leur effet** (Antibiotiques bactéricides, Antibiotiques bactériostatiques).
- **mode d'action**
- **modalité d'action**

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

1.3.2. Classification

1.3.2.1. Classification des antibiotiques selon leur origine

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

A. Fermentation ou extraction

Les antibiotiques sont fondamentalement des substances naturelles issues du métabolisme azoté de divers micro-organismes, (Maur, 1990 ; Mevius et al, 1999 ; Puyt et Guérin-Faublée, 2006).

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

- *soit des bactéries* : du genre Streptomyces (90 % des antibiotiques sont produits par des bactéries du genre Streptomyces) et genre Bacillus. Comme antibiotiques dont l'origine est bactérienne on trouve, la Bacitracine, Polymyxine-Colistine, Mupirocine, Céphamycines, Monobactames (les Monobactames obtenues initialement par extraction, sont obtenues actuellement par synthèse).

B. Semi-Synthèse

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

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

C'est le cas des pénicillines ou des céphalosporines dont la plupart des représentants sont ainsi produits. Certains sont des pro-drogues antibiotiques, totalement dénuées par elles-mêmes d'activité biologique mais qui acquièrent leur pouvoir antimicrobiens après hydrolyse de la fonction ester qui a été greffée, (Mevius et al, 1999 ; Puyt et Guérin-Faublée, 2006).

C. Synthèse chimique totale

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

Le fait que certains antibiotiques (Chloramphénicol, Aztréonam etc.) obtenus au début par fermentation sont actuellement produits par synthèse chimique, fait de plus en plus disparaître la distinction initiale entre antibiotiques et agents antibactériens de synthèse (Maur, 1990 ; Puyt et Guérin-Faublée, 2006).

1.3.2.2. Classification des antibiotiques selon la structure chimique

Très variable, souvent une structure de base comme le cycle β -lactame (famille des Béta-lactamines) sur laquelle il y a sémisynthèse. Elle donne souvent, le nom à la famille (Anonyme 3 a ; 2006).

1.3.2.3. Classification des antibiotiques selon l'effet

- La bactériostase consiste en un ralentissement de la croissance de la population bactérienne pouvant aller jusqu'à une absence de croissance.

L'effet (ou activité) bactériostatique d'un antibiotique sur la population d'une souche bactérienne est indiquée par la détermination de la mesure de la CMI (concentration minimale inhibitrice) [1].

- La bactéricide consiste en la destruction d'une partie de la population bactérienne d'une souche bactérienne.

L'effet (ou activité) bactéricide d'un antibiotique sur une souche bactérienne est indiquée par la détermination de la mesure de la CMB (concentration minimale bactéricide) (tableau 1) [1].

Tableau 1 : Classification d'antibiotiques suivant leur effet (**Mogenet et Fedida, 1998**).

Action bactériostatique		- Tétracyclines - Macrolides - Sulfamides
Action bactéricide	Actifs uniquement sur les germes en voie de multiplication (septicémie, infections aiguës)	- Bêta-lactamines
	Actifs sur les germes au repos (infections chroniques), et en voie de multiplication.	- Aminosides - Colistine - Quinolones

1.3.2.4. Classification des antibiotiques selon la cible bactérienne

Selon la cible bactérienne au niveau de laquelle ils agissent, les antibiotiques peuvent être classés en cinq groupes (tableau 2).

- **antibiotiques agissant au niveau de la paroi bactérienne**
- **antibiotiques agissant au niveau de la membrane cytoplasmique.**
- **antibiotiques agissant au niveau des ribosomes (synthèse protéique).**
- **antibiotiques agissant au niveau de la biosynthèse des acides nucléiques.**
- **antibiotiques agissant par autres mécanismes.**

Tableau 2 : Classification des principaux antibiotiques vétérinaires (Afssa, 2006).

Principales Familles d'antibiotiques à usage vétérinaire	Groupe d'AB	Sous-familles d'antibiotiques	Exemples de principes actifs à usage vétérinaire
Bêta-lactamines	Les Pénames	Pénicillines Les Méthoxy-pénames Les Oxapénames Les Carbapénames	Pénicillines G, M et A Carboxypénicillines (carbénicilline, ticarcilline) - Uréidopénicillines (pipéracilline, mezlocilline) - Amidinopénicillines (pivmécillinam : sélexid)
	Les Pénèmes	Carbapénèmes Sulfopénèmes Oxapénèmes	
	Les Céphèmes	Céphalosporines Oxacéphèmes Céphamycines Carbacéphèmes	1ère génération : céfalotine, céfazoline - 2e génération : céfuroxime, céfamandole - 3e génération : céfotaxime, céftriaxone - 4e génération : céfépime, céfpirome
	Les Monolactames	Monobactames Nocardines Monophosphames Monocarbames Monosulfactames	
Polymyxines			Colistine Polymyxine B
Aminosides			Gentamicine Apramycine
Macrolides apparentés et		Macrolides Lincosamides Pleuromutilines	Erythromycine Spiramycine Clindamycine Tiamuline
Cyclines			Chlortétracyclines Doxycycline
Phénicolés			Florfénicol Thiamphénicol
Quinolones		Quinolones Fluoroquinolones	Fluméquine Enrofloxacin Marbofloxacin
Sulfamides			Sulfadiazine Sulfaméthoxine Sulfaméthoxazole +Triméthoprime
<p>* Pour certains antibiotiques, il existe différentes générations définies en fonction de leurs caractéristiques, de leur spectre d'activité et de leur date de commercialisation. Plus la génération est récente, plus les antibiotiques sont efficaces. N.B. : Des antibiotiques à usage vétérinaire appartiennent à d'autres familles non décrites ci-dessus. C'est le cas par exemple de la bacitracine ou la rifamyxine.</p>			

3.2.5. Classification des antibiotiques selon le spectre d'activité

Chaque antibiotique est caractérisé par un spectre qui correspond à l'éventail des germes qu'il peut toucher, à dose plus ou moins élevée. Il est différent pour chaque famille d'antibiotiques, bien qu'il puisse se recouper, en partie ou en totalité, avec celui d'autres antibiotiques, c'est à dire que les mêmes germes peuvent être sensibles à plusieurs antibiotiques à la fois. On a ainsi des antibiotiques à spectre très large, large, moyen, ou étroit, (Maur, 1979).

Ce spectre va guider le vétérinaire dans son choix, même si les sensibilités mesurées en laboratoire ne sont pas forcément celles obtenues en élevage. Les bactéries, en effet, peuvent acquérir des résistances et un certain nombre d'entre elles ne manquent pas d'imagination pour se protéger des antibiotiques, (Anonyme4, 2003 ; Anonyme 1 a, 2007).

1.4. Mode d'action des antibiotiques

A la différence des antiseptiques et des désinfectants, les antibiotiques agissent en général de façon très spécifique sur certaines structures de la cellule bactérienne ; cette grande spécificité d'action explique pourquoi les antibiotiques sont actifs à très faible concentration. Cette action s'exerce selon les molécules sur des sites variés (figure 2), (Mevius et al., 1999; Oxoby, 2002; Anonyme 2, 2005; Anonyme 3, 2006; Cuq, 2008).

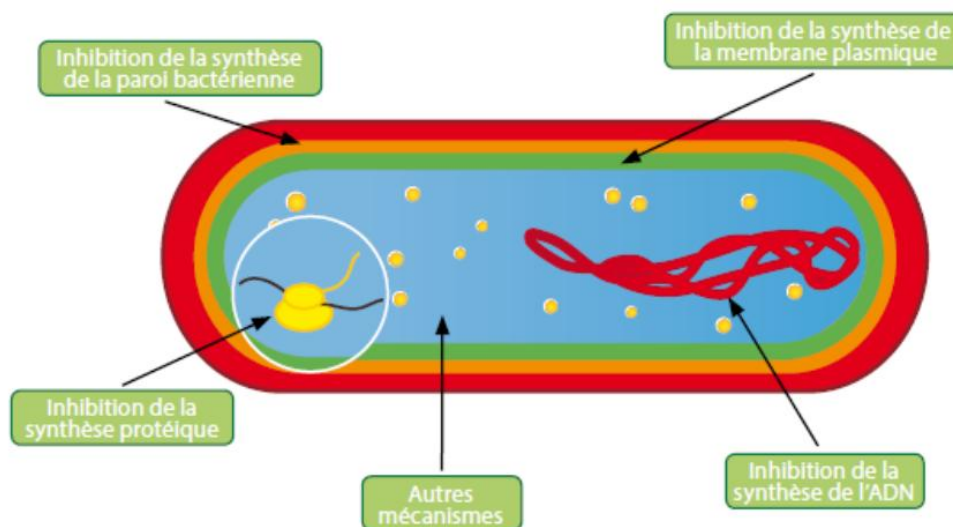


Figure 2 : Mode d'action des antibiotiques sur une bactérie (Afssa, 2006).

1.4.1. Sur la paroi bactérienne

En inhibant la dernière étape de la biosynthèse du peptidoglycane (muréine composant essentiel de la paroi bactérienne, qui confère à la bactérie sa forme et sa rigidité ce qui lui permet de résister à la forte pression osmotique intra cytoplasmique) au cours de la multiplication cellulaire, la nouvelle bactérie n'est plus protégée entraînant ainsi une lyse bactérienne.

❖ Les bêta-lactamines

Elles sont réparties en quatre sous familles et un groupe d'une de ces familles : les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes [1].

Elles se fixent préférentiellement sur certaines des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) qui sont des enzymes de la phase terminale de la synthèse du peptidoglycane (transpeptidases, carboxypeptidases) catalysant les liaisons entre les chaînes peptidiques dans la paroi des bactéries. Les bêta-lactamines jouent le rôle d'un substrat

formant une liaison stable avec certaines PLP et bloquent l'action de ces dernières. Ce sont des produits bactéricides temps dépendants [1].

❖ **Les glycopeptides**

Ils agissent sur l'undécaprényl-phosphate (UDP), qui est un transporteur trans-membranaire des précurseurs du peptido-glycane : la chaîne de peptido-glycane en formation, les peptides de la paroi non encore couplés [1].

❖ **La fosfomycine**

Elle inhibe une des phases cytoplasmiques de la synthèse de la paroi en bloquant une pyruvyl-transférase ; Elle est bactéricide.

1.4.2. Sur la membrane cellulaire

En désorganisant sa structure et son fonctionnement, ce qui produit des graves troubles d'échanges électrolytiques avec le milieu extérieur.

❖ **Les polymyxines**

Elles se fixent sur les phospholipides membranaires ; les membranes ne peuvent plus se remanier, se déforment et deviennent perméables. Elles sont bactéricides mais diffusent mal dans les tissus [1].

1.4.3. Sur les ribosomes

Ce qui entraîne l'arrêt de la biosynthèse des protéines ou la formation de protéines anormales.

❖ **Les phénicolés**

Ils se fixent sur le ribosome au niveau du site amino-acyl et inhibent l'élongation de la chaîne peptidique.

Ils sont bactériostatiques ; actuellement ils sont très peu employés car ils sont toxiques sur la moelle osseuse.

❖ **Les tétracyclines**

Elles se fixent sur le ribosome au niveau du site amino-acyl mais aussi au niveau du site peptidyl quand les molécules d'acyl-tARN fixées antérieurement sont nombreuses. Elles sont bactériostatiques et ont de bonnes concentrations intracellulaires dans les cellules eucaryotes [1].

❖ **Les macrolides, lincosamides et synergistines**

Ces produits se fixent sur la sous-unité 50 S du ribosome. Les macrolides et les lincosamides sont bactériostatiques ; les synergistines sont bactéricides.

Ils atteignent de bonnes concentrations intracellulaires dans les cellules eucaryotes.

❖ **L'acide fusidique**

Il se fixe sur le site amino-acyl et bloque la translocation de la chaîne peptidique en formation. Il est bactériostatique.

❖ **Les aminosides**

Ils se fixent irréversiblement au niveau de la sous-unité 30S du ribosome ; ils sont des inhibiteurs de la traduction : ils provoquent des erreurs de lecture du message porté par l'ARN messenger. Ils sont de puissants bactéricides concentration-dépendants.

1.4.4. Sur l'ADN

En empêchant sa réplication et en inhibant la biosynthèse protéique.

❖ **Les sulfamides et le triméthoprime**

Ils agissent sur des enzymes de la voie de synthèse de l'acide folique et des folates, qui sont des cofacteurs de la synthèse des acides nucléiques ; les sulfamides agissent sur la dihydroptéroate-synthétase ; le triméthoprime agit sur la dihydrofolate réductase. Ils sont bactéricides [1].

❖ **Les quinolones**

Elles sont réparties en deux groupes :

- **les quinolones classiques,**
- **les fluoroquinolones** larges, ciblées sur quelques espèces. Elles agissent sur des enzymes réglant la conformation de l'ADN, les topo-isomérases (essentiellement les topo-isomérases II ou ADN gyrases). Elles sont bactéricides.

Elles atteignent de bonnes concentrations intracellulaires dans les cellules eucaryotes.

❖ **Les rifamycines**

Ce sont des produits inhibant la synthèse des ARN messenger par inhibition de l'ARN polymérase ADN dépendante. Elles sont bactéricides et surtout utilisées pour traiter la tuberculose. Elles atteignent de bonnes concentrations intracellulaires dans les cellules eucaryotes [1].

❖ Les nitro-imidazolés

Réduits en dérivés actifs en atmosphère strictement anaérobie, ils forment un complexe avec un brin d'ADN provoquant une coupure de ce dernier, Ils sont bactéricides[1].

-autres : en agissant tant qu'antimétabolites bactériens (c'est à dire au niveau des étapes du métabolisme intermédiaire des bactéries), comme les sulfamides [1].

1.5. Les principaux antibiotiques utilisés en Algérie

Les informations suivantes sont issues d'entretiens des vétérinaires et des agents vétérinaires étatiques.

Les principaux antibiotiques utilisés en Algérie chez les ruminants sont indiqués dans le (tableau 3).

Tableau 3 : Les principaux antibiotiques utilisés en Algérie (Anonyme 2, 2005).

Principe actif	Nom déposés	Laboratoires	Raisons d'utilisations
Oxytétracycline	Oxytétracycline 20%	Laprovét	Affection bénigne
Oxytétracycline	Avicycline 20%	Avico	Affection bénigne
Oxytétracycline	Tenaline 20%	CEVA	Affection bénigne
Oxytétracycline	Terramycine 20%	Pfizer	Affection bénigne
Pénicillines G+ Dihydrostreptomycine	Shotapene	Virbac	infection pulmonaires
Penikel 15*15	Penikel 15*15	Kela	Affection bénigne
Streptomycine			infection pulmonaires
Sulfamide	Septrotryle		si très grave

Les antibiotiques sous forme injectable les plus utilisés par les vétérinaires et techniciens vétérinaires (et donc par les éleveurs prenant eux même l'initiative de traiter) sont tous ceux à base d'oxytétracycline longue action (Terralon 20%, Oxytétracyclinr 20%, Remacycline 20%, Tenaline 20%). La pénicilline G (Shotapene) est également utilisée mais dans une moindre mesure (Anonyme 2, 2005).

Lorsque le traitement est à poursuivre pendant quelques jours par l'éleveur, ce sont des antibiotiques en poudre qui sont prescrits (Imequyl 10%, Biaprim).

Chapitre 2 : Résistance aux antibiotiques

2.1. Définition et origine de la résistance

2.1.1. Définition

Il existe différentes définitions de la résistance bactérienne dans la littérature. En effet, selon la discipline considérée, l'approche de la résistance et son expression ne sont pas tout à fait les mêmes (Afssa, 2006).

- **Pour le clinicien**, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si le traitement n'est pas efficace.
- **Pour le pharmacologue**, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si les concentrations atteintes au site d'action, sont inférieures à la concentration minimale inhibitrice ;
- **Pour le microbiologiste**, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si elle dispose d'un mécanisme de résistance augmentant la valeur de la concentration minimale inhibitrice.
- **Pour l'épidémiologiste**, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si elle a une concentration minimale inhibitrice significativement différente de celle de la population normale.

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

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

La résistance aux antibiotiques est une réponse physiologique des bactéries à tout usage d'antibiotique (Afssa, 2006). Il est aussi important de noter que les gènes de résistances préexistaient à la découverte des antibiotiques (D'Costa et al., 2011).

Dans ses études **Kayser (1993)** montre que les ancêtres des gènes conférant la résistance codaient des protéines qui avaient initialement un autre rôle que la résistance aux antibiotiques. Par exemple, l'étude de la structure secondaire d'une bêta-lactamase de *Bacillus licheniformis* et d'une DD-transpeptidase de *Streptomyces R61* - enzymes entrant toutes deux dans les processus de résistance - a révélé des similarités. Or, cette DD-

Transpeptidase existait chez *Streptomyces* R61 avant l'usage des antibiotiques (Kaiser, 1993). En 2011, une équipe de scientifiques a identifié sur des analyses d'ADN datant de 30 000 ans, un ensemble très diversifié de gènes codant pour la résistance aux bêta-lactamases, tétracyclines et aux antibiotiques glycopeptidiques. Ces gènes présentent des ressemblances avec les variantes modernes (D'Costa et al., 2011)(figure 3).

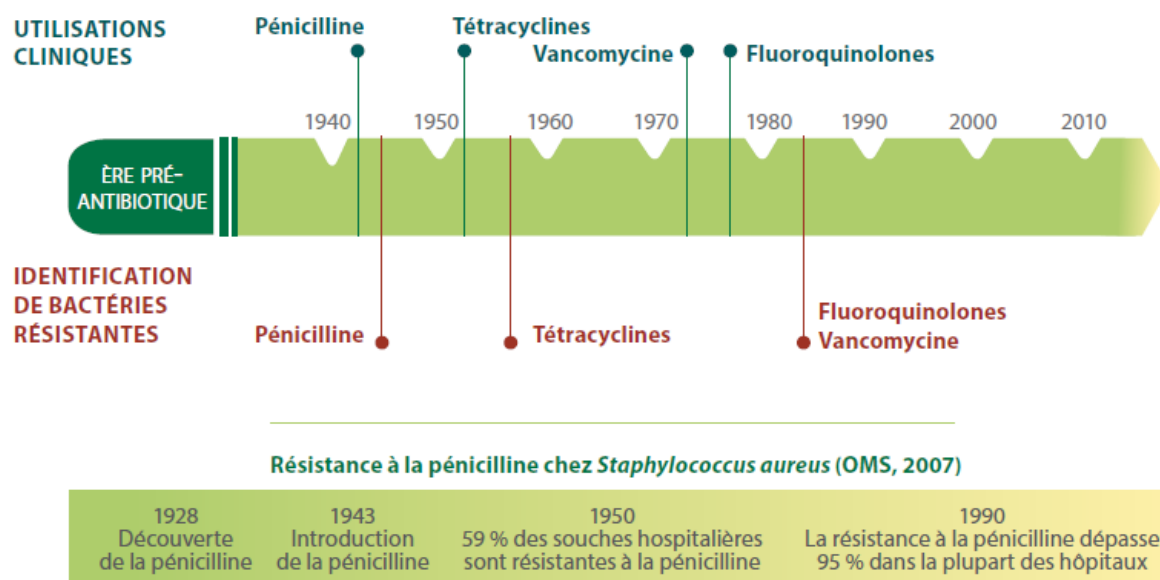


Figure3 : L'antibiorésistance, un phénomène ancien et bien connu (Doublet.et al.,2012).

2.1.2. Origine de la résistance

Les premiers antibiotiques, découverts au début du XXème siècle, étaient des substances naturelles ou semi-synthétiques produites par des champignons ou des bactéries, leur permettant ainsi de concurrencer d'autres micro-organismes pour les substrats. Les bactéries ont donc été en contact avec les antibactériens bien avant la mise en évidence de leurs vertus thérapeutiques, ces derniers exerçant donc sur les souches une pression de sélection à bas bruit (Schwarz,Chalus-Dancla,2001). Les microbes produisant naturellement les substances antibactériennes possèdent des moyens de défense les protégeant contre leurs actions.

La pression de sélection qu'elles ont exercée sur les autres espèces a poussé ces dernières à développer des mécanismes d'échappement, qui peuvent être de trois sortes :

-Acquisition et modification de gènes de résistance provenant des micro-organismes producteurs d'antibiotiques.

-**Mutation d'un gène** jouant un rôle physiologique pour la bactérie, orienté vers la production d'une enzyme dégradant certains agents antimicrobiens,

-**Modification de la cible de l'antibiotique**, la rendant insensible aux antibactériens.

- ❖ Depuis l'utilisation des antibiotiques en thérapeutique, la pression de sélection s'est accrue, favorisant les bactéries ayant acquis des moyens de défense. Ce contact permanent avec les antibactériens et la co-existence de nombreuses bactéries dans un même milieu sont les facteurs essentiels de l'émergence de la résistance (**Schwarz, Chaslus-Dancla, 2001**). L'implication de l'usage thérapeutique des antibiotiques en élevage a été démontrée dès les années 50, avec l'apparition de souches résistantes à la streptomycine, aux sulfamides ou aux tétracyclines peu de temps après leur commercialisation. Ceci s'est confirmé avec d'autres molécules plus récentes (ampicilline, gentamicine) (**Guillot, Lafont, Chaslus-Dancla, 1983**) (figure 4).

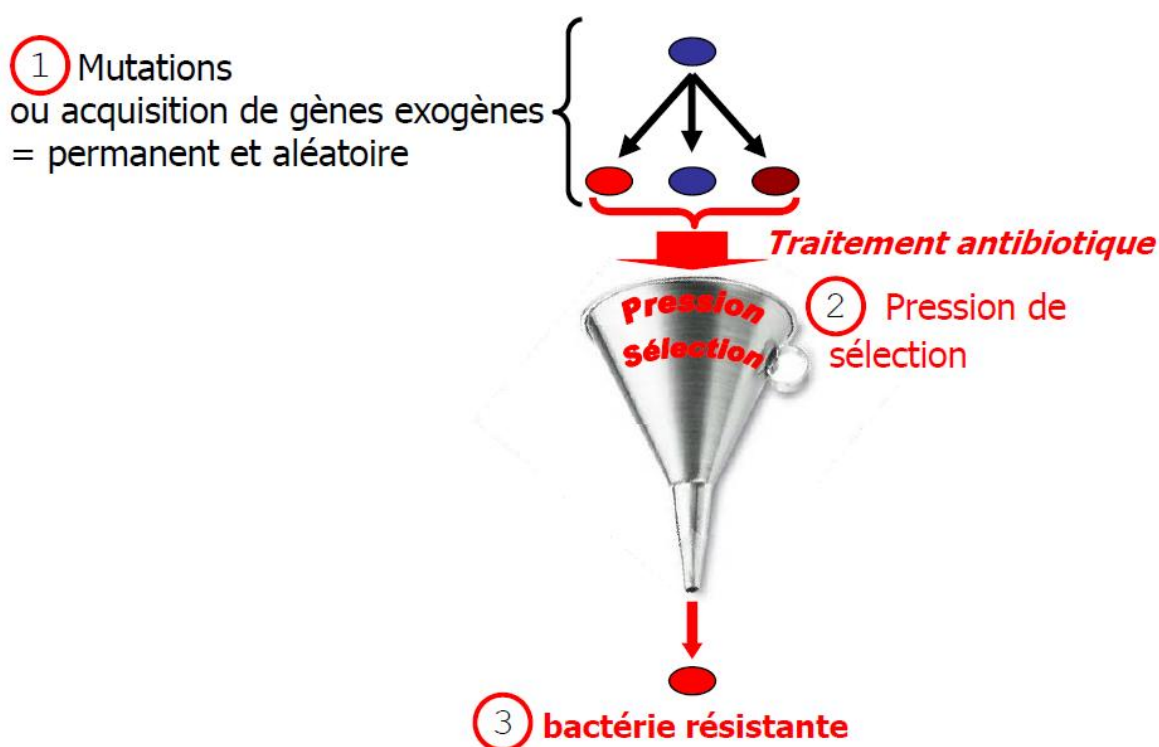


Figure 4 : Origine des résistances [2].

Une autre hypothèse concernant l'origine des gènes de résistance évoque le détournement de gènes bactériens de leur rôle premier : en particulier, les éléments responsables de l'export des antibiotiques dériveraient des transporteurs de sucres (**Chaslus-Dancla E.1999**).

Quelle que soit la définition considérée, selon la discipline qu'il l'étudie, la résistance bactérienne se traduit sur le plan clinique par des échecs thérapeutiques. Existant bien avant la découverte des premiers antibiotiques, elle s'est développée sous l'effet de la pression de sélection qu'a générée leur utilisation.

Toute utilisation d'antibiotique engendre un effet de sélection des bactéries résistantes et crée une pression favorable à leur développement : ces bactéries vont persister, se multiplier et devenir prépondérantes (**Doublet et al., 2012**).

À ce jour, certaines familles d'antibiotiques ne sont déjà plus efficaces contre certaines espèces bactériennes.

2.2. Modes d'émergence de la résistance bactérienne

La résistance aux antibiotiques apparaît selon différentes modalités : l'une naturelle, l'autre acquise. Il est important de les distinguer car leurs enjeux ne sont pas les mêmes.

2.2.1. La résistance naturelle

Les bactéries peuvent présenter une résistance naturelle à certaines familles d'antibiotiques. Ces mécanismes de résistance sont spontanés et assez constants. Cette résistance peut être due à l'absence de la cible (comme l'absence de paroi chez les mycoplasmes les rendant insensibles aux β -lactamines) ou à l'absence de pénétration de l'antibiotique (rôle de la membrane externe chez les bactéries Gram négatifs résistantes à la vancomycine).

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

2.2.2. La résistance acquise

Au fil du temps, une espèce bactérienne peut développer ses capacités de résistance. À titre d'exemple, la résistance aux C3G chez *Escherichia coli* isolées chez l'Homme est restée stable de 2002 à 2005 (environ 2,0 %), mais a augmenté depuis (8,6 % en 2010) (**Trystram et al., 2012**).

La résistance acquise concerne une proportion variable de souches appartenant à une même espèce. Elle est imprévisible sur le plan individuel. Une fois cette résistance acquise,

elle peut diffuser rapidement dans une population surtout par la transmission horizontale d'éléments mobiles. Les mécanismes d'acquisition et de transmission de cette résistance sont détaillés dans les paragraphes suivants (Afssa, 2006 ; Guérin-Faublée, 2010 ; Scott, 2009).

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

La résistance est dite adaptative si elle n'est pas liée à une modification génétique. Elle se traduit par une augmentation de la CMI ou une diminution de la vitesse de mort bactérienne.

Elle est réversible à la disparition de l'antibiotique dans le milieu. Ce type de résistance est par exemple retrouvé dans les cellules d'un biofilm (Guérin-Faublée, 2010).

On observe, par ailleurs, l'apparition de multirésistances, c'est-à-dire le développement de résistances de la bactérie vis-à-vis de plusieurs familles d'antibiotiques. On parle de bactéries multirésistantes (BMR). Pour quelques bactéries, la multirésistance peut concerner la quasi-totalité des antibiotiques, on parle de bactéries hautement résistantes (BHR), voire la totalité des antibiotiques, on parle de bactéries totorésistantes (Centre d'analyse stratégique, 2012).

L'accroissement de la multirésistance des bactéries aux antibiotiques est ainsi directement lié à « l'arsenal génétique » dont disposent ces bactéries pour acquérir et s'échanger les gènes de résistance via des éléments génétiques mobiles tels les plasmides, les transposons et les intégrons.

- Les plasmides, éléments extrachromosomiques dont la taille varie de 2 à 100 paires de kilobases,
- Les transposons, pouvant être intrachromosomiques ou insérés dans un plasmide du fait de leur impossibilité à se répliquer, dont la taille varie de 1 à 60 paires de kilobases,
- Les intégrons, intrachromosomiques, dont la taille est inférieure à 2 paires de Kilobases (Schwarz, Chaslus-Dancla, 2001).

2.2.2.1. Voies de transmission et évolution de la résistance bactérienne

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

A. La transmission verticale

La diffusion de résistances peut se faire par la voie verticale. En effet, le génome bactérien est soumis à des mutations chromosomiques. Ce phénomène est rare et spontané.

Dans le cas d'une mutation codant une résistance à un antibiotique, ce dernier joue le rôle de révélateur. Si cette mutation est viable, elle est transmise aux cellules filles lors de la reproduction bactérienne. La transmission de ce type de résistance est purement héréditaire et ne concerne généralement qu'un antibiotique à la fois. Par exemple, c'est une mutation de la protéine S12 du ribosome qui confère à *Escherichia coli* sa résistance à la streptomycine (**Afssa, 2006 ; Perrot, 1998 ; Scott, 2009**).

Une fois la résistance transmise, elle devient un avantage en présence d'antibiotique : les bactéries normales sont inhibées et les bactéries mutées se développent.

Néanmoins, cette résistance est réversible. En effet, les mutants sont généralement plus fragiles et moins pathogènes que les souches sauvages. Les experts parlent de « coût biologique » associé à l'acquisition de la résistance avec une perte de « fitness ». Ainsi, en l'absence d'antibiotiques ces populations de bactéries mutantes se reproduisent moins vite et disparaissent, avec une cinétique toutefois assez lente. Par exemple, pour l'*Escherichia coli* résistante à la streptomycine évoquée ci-dessus, la mutation ribosomiale ralentit la synthèse des protéines, diminuant le taux de croissance de 15 à 20% par génération. (**Collectif, 2008 ; Perrot, 1998 ; Giguère et al., 2007**).

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

B. La transmission horizontale

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

Dans cette transmission, le transfert des gènes porteurs de résistances est rendu plus efficace après leur intégration sur des petits éléments mobiles : les plasmides. Ce sont des petites molécules d'ADN circulaires indépendantes du chromosome bactérien et autonomes. Elles sont présentes dans le cytoplasme bactérien de manière facultative. (Afssa, 2006 ; Ferron, 1994 ; Collectif, 2008 ; Scott, 2009).

Trois principaux mécanismes de transfert horizontal d'éléments génétiques sont connus entre bactéries donneuse et réceptrice d'une même espèce ou d'espèces et de genres différents (figure5) (Doublet et al., 2012).

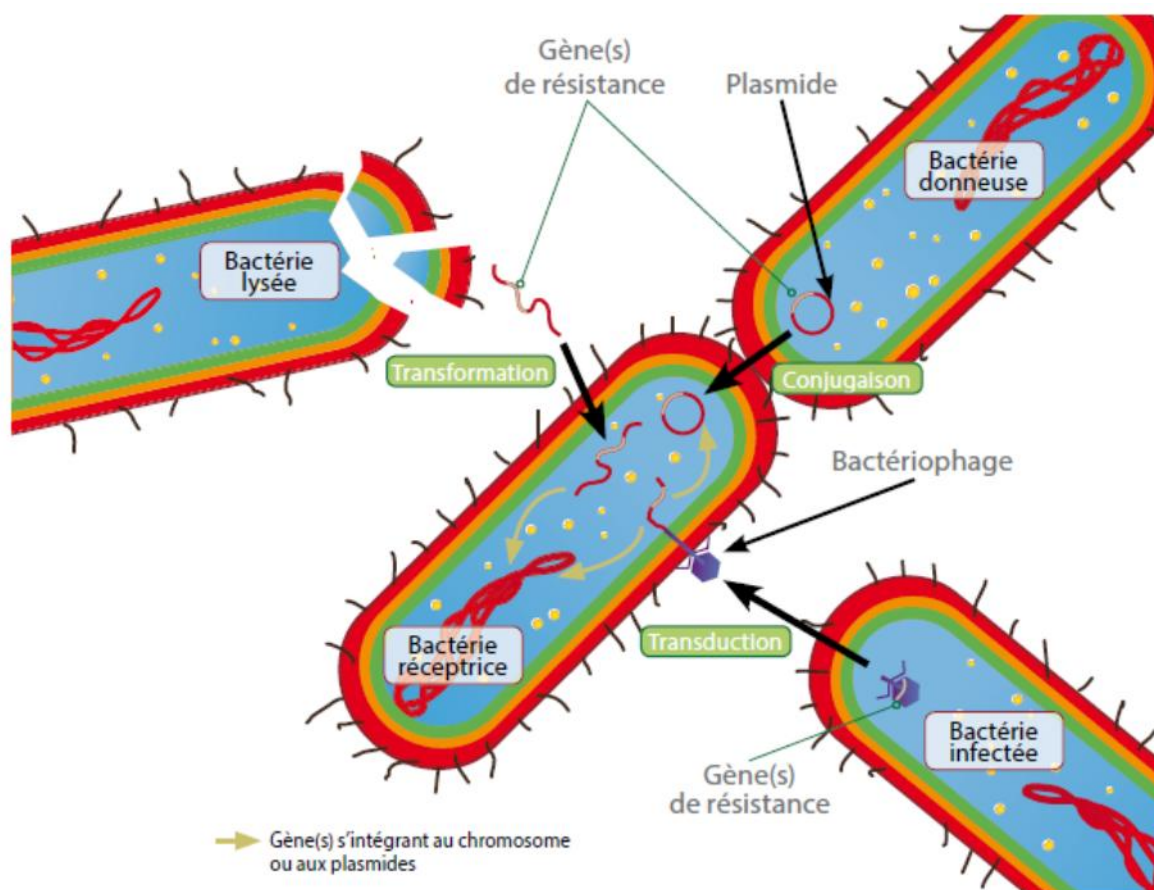


Figure 5 : Acquisition de gènes de résistance aux antibiotiques (Doublet et al., 2012).

- **la transformation** : intégration, par une bactérie réceptrice, d'un fragment d'ADN nu étranger suite à la lyse d'une autre bactérie.
- **la transduction** : transfert d'un fragment d'ADN étranger à une bactérie réceptrice par l'intermédiaire d'un vecteur viral (bactériophage).
- **la conjugaison** : transfert d'un fragment d'ADN issu d'une bactérie donneuse à une bactérie réceptrice, sous la forme d'un plasmide dans la grande majorité des cas. Il s'agit du mécanisme le plus efficace (transfert le plus rapide d'importantes quantités d'information génétique) et donc le plus souvent impliqué dans la dissémination de la résistance aux

antibiotiques. Pour que le transfert horizontal de matériel génétique soit efficace et que la bactérie réceptrice devienne résistante, plusieurs étapes sont nécessaires (**Doublet et al., 2012**).

- l'ADN, support de l'information génétique, doit être transféré de la bactérie donneuse à la bactérie réceptrice.
- la séquence d'ADN doit s'intégrer soit au génome (chromosome), soit sur une structure se répliquant de façon autonome (plasmide).
- les gènes apportés par ce fragment d'ADN doivent ensuite être capables de s'exprimer dans la cellule réceptrice (**Doublet et al., 2012**).

C. L'évolution des résistances

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

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

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

La co-résistance est liée au fait que les gènes de résistance à différentes classes d'antibiotiques sont souvent portés par le même plasmide. Par exemple, pour *Escherichia coli*, un seul plasmide régule la sensibilité aux céphalosporines, pénicillines, chloramphénicol, tétracycline et fluoroquinolones. Ainsi, l'acquisition d'une résistance à l'une de ces molécules, entraîne une résistance aux autres familles.

(**Neely et Holder, 1999 ; Giguère et al., 2007**).

Cette multi-résistance plasmidique complique la thérapeutique. En effet, l'utilisation d'un antibiotique auquel la bactérie résiste va se traduire par une co-sélection de toutes les résistances portées par le même plasmide. Ce phénomène va pouvoir entraîner l'apparition de

souches multi-résistantes (telles les BLSE évoquées ci-dessus). De plus, la diffusion des résistances peut se faire même en l'absence d'antibiotiques dans le milieu (**Afssa, 2006 ; Guillot et al., 1983**).

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

De nos jours, il existe plus de 5 mutants différents de β -lactamases. Cela atteste la forte capacité d'évolution du mécanisme de résistance bactérienne (**Neely et Holder, 1999**).

2.3. Les mécanismes de la résistance bactérienne (figure 6 et 7)

Les bactéries ont développé différents mécanismes afin de neutraliser l'action des agents antibactériens, les plus répandus étant l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, la modification ou le remplacement de la cible de l'antimicrobien, l'efflux actif ou encore la pénétration réduite de la molécule. D'autres mécanismes tels que la protection ou la surproduction de la cible de l'antibiotique sont également décrits. Ils sont, cependant, plus rares et surtout associés à certaines classes de composés (**Guardabassi et Courvalin, 2006**).

Trois mécanismes fondamentaux confèrent aux bactéries une résistance aux antibiotiques.

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

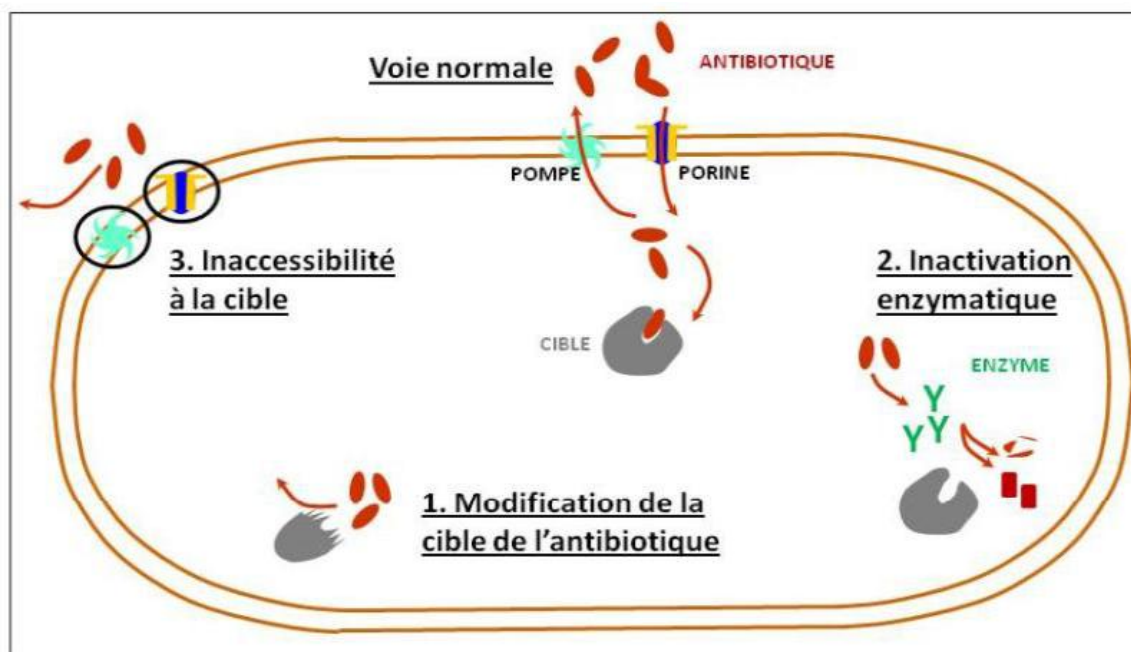


Figure 6 : Les mécanismes d'acquisition de la résistance bactérienne (Millemann, 2010).

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

Toutes les molécules d'une famille ayant, en général, la même cible, la résistance est souvent croisée pour toutes les molécules d'une même famille. Néanmoins, d'un point de vue clinique, certaines molécules dans une famille donnée peuvent conserver une efficacité car les augmentations de CMI ne sont pas toutes proportionnelles.

(Guérin-Faublée, 2010 ; Collectif, 2008 ; Scott, 2009)

- **L'inactivation enzymatique** : la production d'enzymes détruisant ou modifiant l'antibiotique. Ce dernier ne peut plus se fixer sur sa cible. Cette modification enzymatique est un des mécanismes de résistance aux β -lactamines, macrolides, aminosides et chloramphénicol. Une résistance croisée apparaît avec ce type de mécanisme mais elle est moins élevée qu'avec le phénomène de modification de la cible de l'antibiotique (Guérin-Faublée, 2010 ; Collectif, 2008 ; Scott, 2009).
- **L'inaccessibilité à la cible** : Il est consisté en la diminution de la perméabilité membranaire ou le phénomène d'efflux.

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

de leur taille empêchant ainsi le passage des antibiotiques. Cette stratégie est particulièrement développée par les bactéries Gram négatif et concerne de multiples antibiotiques.

Les bactéries développent aussi des mécanismes actifs de rejet des antibiotiques via des pompes membranaires. Ce type de résistance concerne plusieurs familles d'antibiotiques dont les β -lactamines, les tétracyclines, les macrolides et les fluoroquinolones.

(Guérin-Faubleé, 2010 ; Collectif, 2008 ; Scott, 2009).

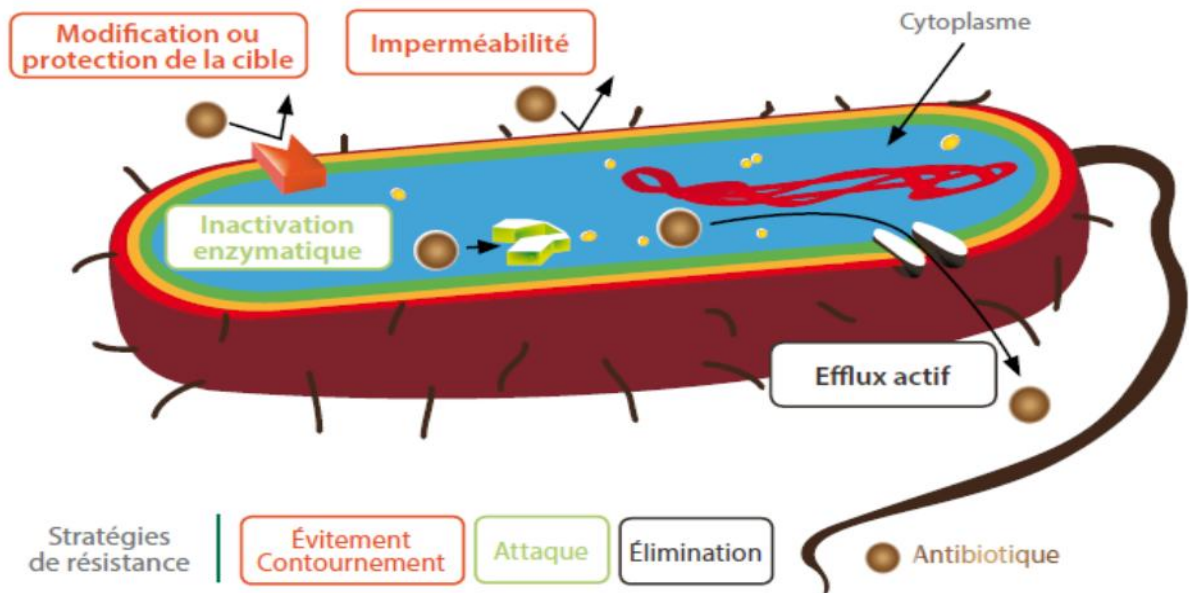


Figure 7 : Autre mécanismes bactériens de résistance aux antibiotiques (Doublet et al., 2012).

- **L'évitement/le contournement** : modification ou protection de la bactérie qui empêche l'antibiotique de se lier :
 - **soit à la paroi bactérienne** : ce qui est à l'origine d'une imperméabilité. C'est le cas de la résistance à certaines bêta-lactamines ou tétracyclines,
 - **soit à sa cible interne** : c'est le cas pour les streptocoques dont l'acquisition d'une enzyme, la méthylase, modifie la structure du ribosome, diminuant alors son affinité pour les macrolides.
- **L'attaque** : modification et/ou dégradation de l'antibiotique administré par des enzymes bactériennes, l'antibiotique est alors inactif. C'est le cas des bêta-lactamases, et en particulier des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), enzymes produites par les entérobactéries qui dégradent spécifiquement les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, y compris les C3G et C4G pour les BLSE.
- **L'élimination** : rejet accéléré de l'antibiotique dans le milieu extérieur par des pompes moléculaires, l'antibiotique n'accède alors plus en quantité suffisante à la

cible présente dans la bactérie. C'est le cas de l'expulsion, par efflux, des tétracyclines ou des fluoroquinolones par *E. coli* (Doublet et al., 2012). Une même espèce bactérienne peut présenter plusieurs mécanismes de résistance à une même famille d'antibiotiques.

2.4. Méthode de mesure de la résistance bactérienne

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

Pour mesurer microbiologiquement la résistance d'une bactérie, la notion communément utilisée dans le monde scientifique est la concentration minimale inhibitrice (CMI). C'est un test statique. La CMI représente la première concentration en antibiotique pour laquelle aucune croissance bactérienne n'est observée. La mesure de la CMI est souvent accompagnée de la mesure concentration minimale bactéricide (CMB). Elle correspond à la concentration permettant de réduire la population bactérienne d'un facteur 1000 (Afssa, 2006 ; Perrin, 2012 ; Scott, 2009). Les mesures des CMI et des CMB sont dépendantes des conditions de cultures de la bactérie. Les conditions de déterminations de ces indicateurs ont donc été calibrées et standardisées (Afssa, 2006).

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

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

Depuis une vingtaine d'années, les experts ont développé une approche pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK/PD) pour décrire, prédire et comprendre les relations entre le déroulement d'un traitement et son efficacité clinique et bactériologique.

Les principaux paramètres utilisés sont le maintien d'une concentration supérieure à la CMI, le rapport de la concentration maximale par rapport à la CMI, le rapport de l'AUC par la CMI et l'AUC supérieure à la CMI (Afssa, 2006 ; Bousquet-Mélou et al., 2012).

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

La méthode de choix, utilisée à la fois pour la détection des gènes de résistance et pour la mise en évidence de mutations est la PCR (Polymerase Chain Reaction) (Afssa, 2006) (figure8).

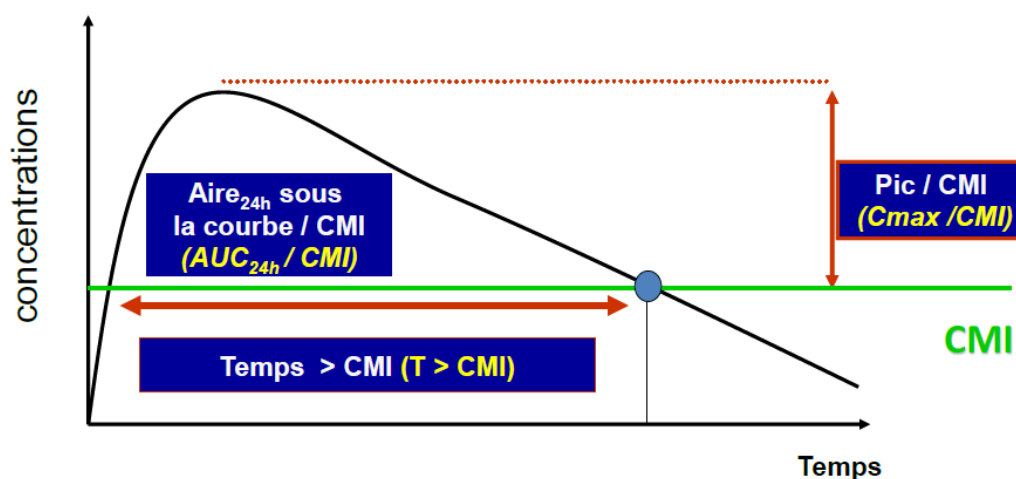


Figure 8 : Les indices PK/PD pour les antibiotiques [3].

2.5. Méthodes d'étude « In Vitro » de l'activité des antibiotiques

Le choix d'un traitement antibiotique ne peut être fait uniquement sur la base du spectre théorique des antibiotiques en raison de la possibilité d'acquisition de résistance aux antibiotiques par les espèces bactériennes.

Le laboratoire peut préciser in vitro quels sont, aux doses utilisables in vivo, les antibiotiques actifs sur la souche bactérienne responsable de l'infection [1].

2.5.1. Etude de la bacteriostase

2.5.1.1. Détermination de la CMI

Des méthodes biologiques permettent de déterminer cette valeur pour chacun des antibiotiques vis à vis d'une souche bactérienne donnée ; la détermination de la CMI par la méthode de dilution en milieu liquide est la plus facile ; une méthode par diffusion en milieu solide utilisant des bandelettes imprégnées de gradients de concentration d'antibiotique existe maintenant [1].

La confrontation entre la CMI d'un antibiotique mesurée pour une souche bactérienne donnée et les concentrations habituelles connues de cet antibiotique dans le sérum de l'organisme humain lors des traitements antibiotiques permet de qualifier la souche bactérienne étudiée de « sensible » ou de « résistante » ou de « intermédiaire » à l'antibiotique étudié :

Une souche bactérienne est dite sensible (S) à un antibiotique quand la CMI de cet antibiotique pour cette souche est nettement inférieure aux concentrations usuelles de cet antibiotique obtenues in vivo lors d'un traitement par cet antibiotique administré aux doses usuelles [1].

Une souche bactérienne est dite résistante (R) à un antibiotique quand la CMI de cet antibiotique pour cette souche est supérieure aux concentrations maximales de cet antibiotique qui peuvent être atteintes in vivo lors d'un traitement par cet antibiotique administré aux doses maximales autorisées.

Une souche bactérienne est dite de sensibilité intermédiaire (I) à un antibiotique quand la CMI de cet antibiotique pour cette souche est inférieure mais proche des concentrations usuelles de cet antibiotique obtenues in vivo lors d'un traitement par cet antibiotique administré aux doses usuelles [1].

En thérapeutique une marge de sécurité entre la CMI et la concentration in vivo est indispensable pour envisager un succès thérapeutique ; elle est appréciée par le quotient inhibiteur : résultat du rapport entre la concentration de l'antibiotique dans le sérum sur la valeur de la CMI de la souche bactérienne responsable de l'infection ; il est admis empiriquement qu'un traitement antibiotique assure un succès thérapeutique si le quotient inhibiteur est égal ou supérieur à 8 [1].

2.5.1.2. Antibiogramme

L'antibiogramme est une technique simplifiée d'appréciation de l'activité bactériostatique des antibiotiques sur une souche bactérienne. Il peut être réalisé par

différentes techniques manuelles ou semi-automatisées ; le résultat peut être obtenu dans un délai de 4 à 48 h selon la technique employée ;

La technique de diffusion en milieu gélosé à l'aide de disques d'antibiotiques encore appelée « méthode des disques » est la méthode de référence ; Quelle que soit la technique utilisée, il a l'avantage de permettre de tester plusieurs antibiotiques simultanément avec un minimum de manipulations ; il ne permet pas de déterminer des valeurs précises de CMI mais fournit le même type d'interprétation que celle de la détermination de la CMI : souche sensible (S), souche résistante (R), souche intermédiaire (I) [1].

2.5.2. Etude de la bactéricide

2.5.2.1. Détermination de la CMB

Elle est possible mais rarement effectuée ; Elle est réalisée à partir de chacun des tubes qui ont permis de déterminer la CMI ; elle consiste, juste après la détermination de la CMI, à ensemercer une aliquote de chacun des tubes de la détermination de la CMI sur un milieu solide sous forme d'une strie individuelle et à faire incuber le milieu portant les différentes stries à 37°C pendant 18 heures ; puis à comparer le nombre de colonies apparues sur chacune des stries au nombre de colonies observées sur des stries obtenues de façon identique à partir de chacun des aliquotes de 5 tubes de dilution de raison 10 (10^0 , 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4}) d'une gamme de référence établie à partir de la suspension bactérienne utilisée comme inoculum pour la détermination de la CMI [1].

La CMB d'un antibiotique pour une souche bactérienne donnée est définie comme la plus faible concentration de cet antibiotique ne laissant subsister qu'un nombre de survivants inférieur ou égal de 10^{-4} bactéries/ml d'un inoculum initial de 10^6 bactéries/ml de cette souche (soit 1 survivant sur 10.000 bactériesensemencées) après 18 heures de culture à 37° de cette souche en présence de l'antibiotique.

2.5.2.2. Détermination du rapport CMB/CMI

Ce rapport est utilisé pour distinguer les antibiotiques bactéricides (CMB/CMI < 2) des antibiotiques bactériostatiques (CMB très éloignée de la CMI). Il permet de définir également la tolérance d'une souche bactérienne à un antibiotique bactéricide (CMB/CMI > 32) [1].

2.6. *Micro-organismes pathogènes résistants*

Les principales bactéries résistantes et les plus graves sur la santé animale et humaine :

➤ **Staphylococcus aureus**

Sensible à vancomycin, aminoglycosides, cotromoxazol, norfloxacine, donc répond bien aux chloramphénicol et au cotrimoxazole. Résistance aux macrolides, aux lincosamide sncosamides et au streptogamines donc résistance à la methicilline[4].

➤ **Entérobactéries**

- Résistance au bêtalactame, mais peu à ceftriaxon et aztreonam. Résistance au cotrimoxazole pour shigella.

- Sensible au fluoroquinolones (pour E Coli et proteus), sensibles au chloramphénicol pour salmonelles [4].

➤ **Salmonelles**

Les sérovars prédominant dans les études des souches de salmonelles à l'hôpital pédiatriques sur 6 ans d'étude montrent que la souche majoritaire est salmonella-typhi (45% des souches trouvées). 17% des souches de salmonelles isolées étaient multirésistantes. Et 8% des souches produisent une bêta-lactamase.

Les souches de salmonelles endémiques isolées entre 1979 et 1982 au laboratoire du CHU de Dakar : S.typhi (73%), S. enteritidis (5%) et S. Typhimurium (5%).La plus isolée parmi les sérotypes épidémique = S. ordonnez (10%).Les 4 sérotypes cités représentent 93% des souches de salmonelles.

11% des souches étaient multirésistantes à plus de 5 antibiotiques. Quelques souches de S. typhi sont résistantes au chloramphénicol [4].

2.7. *Antibiorésistance pour chaque famille d'antibiotiques*

Le tableau 4 représente le type d'antibiorésistance pour chaque famille d'antibiotiques.

Tableau 4 : Antibiorésistance pour chaque famille d'antibiotiques (Courvalin et Philippon, 1989 ; Duval, 1989a).

Antibiotique	Observations
Aminosides	-Résistance intrinsèque : anaérobies -Résistance plasmidique : dans certains cas, croisée avec d'autres aminosides, mais aussi avec d'autres antibiotiques (ampicilline, amoxicilline, tétracyclines, sulfamides, macrolides)
Bêta-lactamines	-Résistance intrinsèque : micro-organismes dépourvus de paroi : Mycoplasmes, Chlamydiae, Rickettsies. -Résistance acquise : habituellement due à une inactivation enzymatique (synthèse

Usage des antibiotiques en élevage et risque sur la santé humaine

	de bêta-lactamases), Plasmidique ou chromosomique
Colistine	-Résistance intrinsèque : bactéries Gram+ -Résistance acquise : chromosomique uniquement. Leur faible fréquence serait due à leur faible viabilité comparée à celle des souches sensibles.
Quinolones	-Résistance intrinsèque : peu de bactéries sont naturellement résistantes. Cependant, les bactéries Gram+ et les mycoplasmes ne sont que légèrement sensibles aux quinolones de 1ère et de 2ème génération -Résistance acquise : exclusivement par mutation chromosomique -Les germes résistants aux quinolones de 3ème génération sont généralement résistants aux quinolones de 1ère et de 2ème génération. Au contraire, les germes résistants aux quinolones de 1ère et de 2ème génération peuvent rester sensibles aux quinolones de 3ème génération. -La communauté structurale entre les quinolones facilite la résistance croisée entre les composés des différentes générations -La résistance croisée avec d'autres antibiotiques (pénicillines, tétracyclines) pourrait être due aux mutations qui seront à l'origine d'une réduction de la pénétration des bactéries aux quinolones, et du phénomène d'expulsion hors de la cellule bactérienne.
Tétracyclines	-Résistance intrinsèque : peu de bactéries sont naturellement résistantes (large spectre). Pseudomonas est résistant car ses membranes sont imperméables. -Résistance acquise : principalement plasmidique : très fréquente en élevages avicoles suite à un usage abusif des tétracyclines. -Résistance croisée avec les pénicillines (réduction de la perméabilité). -La résistance à la doxycycline est généralement moins fréquente qu'aux autres tétracyclines (usage plus récent, meilleure liposolubilité, moins de résistances croisées avec les tétracyclines naturelles).
Triméthoprim-Sulfamides	-Résistance intrinsèque : mycoplasmes, Pseudomonas, Clostridium, Streptococcus -Résistance acquise : identique à celle des sulfamides et de la triméthoprim

2.8. La transmission des résistances bactériennes de l'animal à l'homme

Les bactéries isolées chez les animaux et l'homme partagent les mêmes mécanismes de résistance. De plus, les familles d'antibiotiques utilisées couramment en thérapeutique sont les mêmes en médecine humaine et vétérinaire. Ainsi, il est facile d'imaginer que les résistances développées par des bactéries rencontrées en médecine vétérinaire peuvent se retrouver chez des bactéries rencontrées en médecine humaine (Afssa, 2006 ; Sanders, 2005).

2.8.1. Les voies de transmission Animal-Homme

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

Le premier mode de transmission – le plus fréquent – se fait via les denrées alimentaires. Prenons l'exemple le plus courant : à l'abattoir, des bactéries pathogènes issues du tube digestif des animaux viennent contaminer la viande. Cette transmission via l'alimentation est notamment responsable de toxi-infections alimentaires collectives (TIAC).

De nombreuses publications portent sur la contamination des viandes par *Campylobacter* et *Salmonella* et leur rôle dans les TIAC. Ces études démontrent que ces

bactéries ingérées par les hommes via l'alimentation peuvent transmettre leurs résistances via l'échange de plasmides. (**Madec, 2012 ; Teuber, 2001**).

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

- La majorité de ces malades étaient concomitamment atteints d'une pathologie respiratoire banale (type pharyngite, bronchite) pour laquelle ils étaient traités avec de l'amoxicilline (prise de l'antibiotique dans les 24h ou 48h avant le début de la salmonellose).
- Tous les malades avaient consommé des hamburgers provenant de deux supermarchés. Ces supermarchés étaient notamment approvisionnés par un élevage où *Salmonella* Newport avait été isolée sur les bovins et les membres de la famille de l'éleveur. D'ailleurs, cet élevage avait livré un lot d'animaux peu de temps avant la maladie. La viande des bovins avait servi à la fabrication de 18 tonnes d'hamburgers livrées dans les deux supermarchés.
- Les salmonelles incriminées dans cet élevage et celles des malades étaient résistantes à l'amoxicilline et la tétracycline. Ces résistances étaient dues à la présence d'un même plasmide.
- Les bovins de l'élevage recevaient de la chlortétracycline comme additif depuis 1982. Cet additif aurait sélectionné la souche résistante.

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

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

Ce mode de transmission a été notamment démontré en 2004 dans une étude sur un clone de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). Le SARM mis en cause est le SARM CC398. Il est initialement isolé chez les animaux. Dans l'étude de 2004, ce clone a été identifié chez des éleveurs de porcs néerlandais. Depuis, le nombre de publications rapportant des cas d'infections humaines, parfois très sévères, n'a cessé de croître. Les souches appartenant à ce clone représentent aujourd'hui plus de 20% des cas de SARM en pathologie humaine aux Pays-Bas et près de 30% au Danemark. Ces chiffres témoignent de la capacité de ce clone à diffuser rapidement et largement dans la population

humaine. De plus, la fréquence de portage est supérieure dans les populations professionnellement exposées : elle est 760 fois plus élevée chez les producteurs de porcs hollandais que dans la population hollandaise. Néanmoins, la prévalence de ce clone est très différente selon le pays sans qu'une explication n'ait été trouvée. Par exemple, en France seulement 3% des élevages de porcs sont positifs contre plus de 40% pour l'Allemagne et l'Espagne (**Haenni et al., 2012**).

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

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

La Figure 9 synthétise les différents flux de transfert des résistances bactériennes. Nous remarquons que la transmission de résistances bactériennes issues du monde animales n'est qu'une des voies possibles des sources d'antibiorésistance humaine. De plus, notons que ces flux de gènes sont bidirectionnels. Ils peuvent être à l'origine de l'émergence de nouveaux mécanismes de résistances issus des mondes humain et animal.

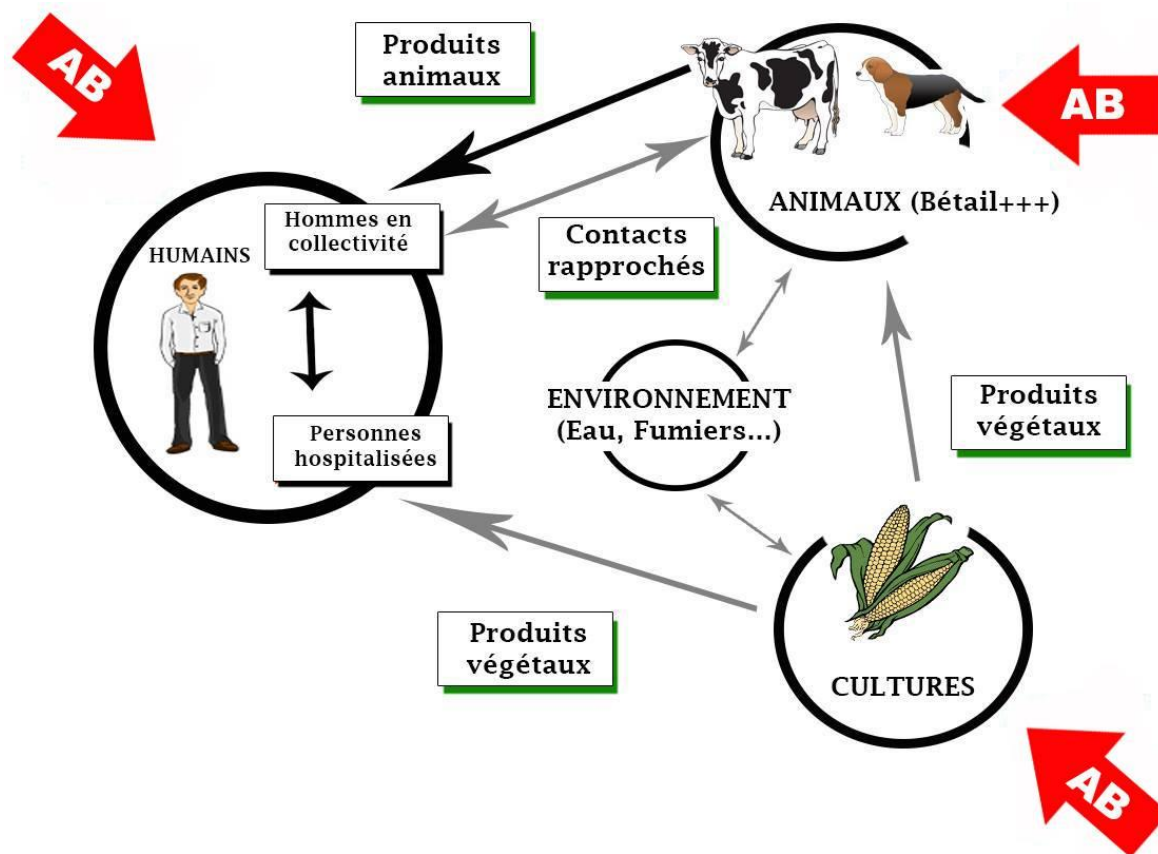


Figure 9 : les flux de transmission des résistances bactériennes (Witte ,1998 ; Toutain, 2007).

2.8.2. Lien entre exposition aux antibiotiques et antibiorésistance

2.8.2.1. Les flores commensales

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

Les antibiotiques appartenant aux classes considérées comme critiques pour la santé humaine (bétalactamines, fluoroquinolones, macrolides) ont une élimination intestinale - plus ou moins marquée, responsable d'une pression de sélection sur le microbiote intestinal de l'hôte.

Ainsi, chez le porc, l'administration par voie parentérale de bêta-lactamines (ampicilline, cefquinome) ou de quinolones (fluméquine, enrofloxacin) aux doses recommandées conduit à amplifier la proportion d'entérobactéries résistantes au sein de la

flore fécale des animaux traités (**Belloc et al., 2005; Bibbalet al., 2007; Cavaco et al., 2008; Wiuff et al., 2003**).

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

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

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

2.9. Résidus des antibiotiques dans les denrées alimentaires d'origine animale

2.9.1. Définition des résidus

Les résidus sont définis comme toutes substances pharmacologiquement active, qu'il s'agit de principes actifs, d'excipients ou de métabolites présents dans les liquides et tissus des animaux après administration des médicaments et susceptibles d'être retrouvés dans les denrées alimentaires produites par ces animaux (**Kölbener et al, 2005 ; Anonyme, 2003; Laurentie et Sanders, 2002**). Il s'agit de traces indésirables de médicaments ou de produits phytopharmaceutiques ou de dérivés de ceux-ci dans le produit final susceptibles de nuire à la santé humaine (**Châtaigner et Stevens, 2005**).

2.9.2. Nature des résidus

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

résidus: les résidus extractibles et les résidus non-extractibles. Cette distinction est basée sur les possibilités de passage des composés étudiés dans les solvants d'extraction.

2.9.2.1. Les résidus extractibles

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

2.9.2.2. Les résidus non-extractibles

Ils constituent la fraction des résidus qui persistent dans les échantillons de tissus analysés après isolement des résidus libres. Leur nature ne peut être déterminée qu'après destruction quasi-complète des protéines, par hydrolyse enzymatique ou acide par exemple.

Les résidus non-extractibles forment des complexes macromoléculaires avec des protéines par fixation du principe actif initial ou d'un de ses métabolites sur des protéines.

Ces résidus liés ont une demi-vie assez longue et constituent la majeure partie des résidus tardifs (**Dziedzic, 1988**).

2.9.3. Propriétés des résidus

2.9.3.1. Notion de biodisponibilité

La biodisponibilité des résidus pour le consommateur, ou biodisponibilité secondaire (par opposition à la biodisponibilité du médicament chez l'animal, qualifiée de primaire) représente la possibilité d'absorption par voie digestive des résidus de médicaments présents dans une denrée d'origine animale. Elle est définie par la FDA (Food and Drug Administration) par : « les résidus biodisponibles correspondent aux composés, molécules initiales ou métabolites, absorbés au niveau du tractus digestif et qui peuvent être retrouvés dans les cellules gastro-intestinales, les liquides biologiques ou le CO₂ expiré de l'espèce qui ingère ces résidus. »

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

La biodisponibilité des résidus peut être évaluée par la biodisponibilité globale des résidus totaux. Il s'agit alors d'une « biodisponibilité de relais » qui nécessite un animal relais. Des expérimentations ont montré que la biodisponibilité secondaire d'une substance est inférieure à sa biodisponibilité primaire. Le facteur limitant correspond à la fraction liée des résidus.

L'étude de la biodisponibilité de relais permet d'apprécier le risque encouru par le consommateur et permet d'aborder les notions de « toxicodisponibilité » et de « toxicité de relais ».

2.9.3.2. Notion de toxicodisponibilité

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

Les résidus liés sont généralement peu biodisponibles. Leur toxicodisponibilité est donc faible (**Labie, 1982**).

D'autre part, les résidus liés sont également peu accessibles à la réponse immune de l'organisme pouvant entraîner une réaction allergique.

2.10. Pharmacocinétique et résidus

2.10.1. Définition de pharmacocinétique

C'est l'étude qualitative et quantitative du devenir d'un médicament après son administration à l'organisme (**Anonyme d, 2006**) c'est à dire que la pharmacocinétique rapporte ce que l'organisme fait au médicament ; elle étudie comment le corps absorbe, distribue, métabolise et excrète ce dernier (**Anonyme b, 2002**), selon (**Anonyme d, 2006**) la pharmacocinétique comporte donc quatre phases qui se déroulent simultanément :

- **l'absorption**
- **la distribution**
- **les biotransformations (métabolisation)**
- **l'élimination (excrétion)**

2.10.1.1. Principes généraux de la pharmacocinétique des principes actifs

A. L'absorption

L'absorption d'une molécule, c'est-à-dire son passage du site d'administration à la circulation sanguine est fonction à la fois des propriétés de la molécule et des modalités d'administration notamment de la voie (orale, parentérale) et de la formulation du

médicament, (**Guillemot, 2006**). Elle doit permettre le passage du médicament du site d'administration vers la circulation générale, pour que l'antibiotique puisse ensuite parvenir au site de l'infection.

Certaines classes d'antibiotiques ont une bonne absorption digestive (macrolides, tétracyclines, sulfamides). Pour d'autres classes, l'absorption est nulle (aminosides, polypeptides), et la voie injectable est nécessaire pour obtenir un effet systémique. Enfin, dans certaines classes d'antibiotiques (béta-lactamines), certaines molécules sont bien absorbées, ce qui permet l'administration orale alors que d'autres devront être injectées, (**Anonyme 3 e, 2006**).

Pour les antibiotiques administrés par voie orale, il peut exister des interactions gênantes : ainsi, l'absorption des tétracyclines est très diminuée par l'ingestion concomitante de sels d'aluminium, de fer ou de calcium. L'absorption peut aussi être modifiée (en plus ou en moins) lorsqu'il existe chez un malade une pathologie du tube digestif, (**Anonyme 3 d, 2006; Anonyme 3 e, 2006**).

B. La Distribution

L'antibiotique parvient au site de l'infection plus ou moins bien : certains organes sont mieux irrigués que d'autres ; le site même de l'infection peut être mal irrigué (amas fibrinoleucocytaire de végétations valvulaires cardiaques, abcès entouré d'une coque). Les germes peuvent être situés dans le sang ou dans les espaces extracellulaires, ou à l'intérieur de cellules qui les ont phagocytés. Lorsque le passage de l'antibiotique du sang vers un site d'infection se fait par diffusion passive, Il se fera d'autant mieux que le gradient des concentrations (de la forme libre, seule diffusible) entre le plasma et les tissus sera important.

Dans ce but, on peut même chercher un mode d'administration qui procure des concentrations les plus élevés possibles (des pics), avec pour limite la toxicité propre éventuelle de l'antibiotique. La pénétration dans le système nerveux, l'œil et la prostate sont dépendants d'un transport actif. Si les bactéries se développent à l'intérieur de cellules, il faudra que les antibiotiques puissent y parvenir, sous une forme active ; un pH intra cellulaire plus ou moins acide ou basique modifie la vitesse de traversée des membranes des molécules, plus ou moins ionisées.

Les quinolones, la rifampicine, l'isoniazide, l'association sulfaméthoxazole, triméthoprime pénètrent particulièrement bien.

L'administration d'une molécule à une dose et à un rythme donné peut donc être efficace sur une infection causée par un germe donné si elle est située dans un organe, et pas

efficace si elle est située dans un autre. Le tube digestif, les méninges, la prostate, l'os ou les cavités urinaires par exemple posent des problèmes d'accès très différents, (**Anonyme 3 d, 2006**).

C. Biotransformations

Au sein des tissus, a lieu des biotransformations ou métabolisme qui sont un ensemble de réactions chimiques, en général catalysées par des enzymes, ayant pour effet de modifier la structure des principes actifs. On observe par exemple des oxydations, des hydroxylations, des réductions ou des hydrolyses (**Jaussaud, Cours de pharmacologie ENVL, 2002**).

Les biotransformations peuvent conduire à une inactivation et une détoxification des principes actifs vis à vis de l'organisme ou au contraire à un processus d'activation. Les réactions métaboliques que subissent les principes actifs peuvent conduire à une détoxification de deux façons :

- **par inactivation**, c'est-à-dire par blocage chimique des groupements responsables de l'activité pharmacologique ou toxique,
- **par augmentation de l'hydrosolubilité** favorisant l'élimination urinaire.

Mais elles peuvent aussi parfois conduire à une augmentation voire à une apparition d'activité pharmacologique.

Les biotransformations représentent un phénomène majeur dans le processus de formation des résidus : elles conditionnent en effet en grande partie la persistance des substances médicamenteuses dans l'organisme des animaux traités (et dans les denrées issues de ces animaux), la nature des résidus et leurs propriétés pharmacologiques et toxicologiques.

Ainsi, seule une fraction des résidus présents dans les tissus des animaux, est identique à la molécule originelle, l'autre fraction correspondant à divers métabolites de cette molécule.

D. Elimination

➤ Les différentes voies d'élimination

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

- **par voie rénale, dans l'urine,**
- **par voie biliaire, dans les matières fécales,**
- **par élimination dans les œufs,**

- par élimination lactée, dans le lait.

La ou les voies d'élimination d'un principe actif antibiotique dépendent de ses caractéristiques pharmacocinétiques (**Jaussaud, Cours de pharmacologie ENVL, 2002**). Ainsi, tous les antibiotiques ne laissent pas des résidus dans le lait ou les œufs.

➤ *Modélisation de la phase d'élimination : exemple du passage dans le lait*

Les mécanismes de passage du sang vers le lait correspondent à la traversée de l'épithélium de la glande mammaire qui se comporte comme une membrane lipoprotéique séparant le sang (pH 7,4) du lait (pH 6,6). Après administration parentérale, les substances à caractère base faible diffusent plus facilement dans le lait que les substances acides faibles, qui ont tendance à se localiser dans le plasma. La taille moléculaire intervient également et les composés de poids moléculaire inférieur à 800-1000 Dalton diffusent mieux que les autres.

Ainsi, les substances qui passent dans le lait en proportion importante sont celles qui ont une fixation tissulaire prépondérante et un caractère de base faible : tétracycline, macrolides.

Les substances lipophiles diffusent également bien dans le lait et restent fixées sur les lipides du lait.

➤ *Les études de la phase d'élimination : les études de déplétion des résidus*

L'élimination des principes actifs et de leurs résidus est un phénomène très étudié dans des études appelées « études de déplétion » car ces études permettent de connaître, après une administration d'un médicament, la concentration en principes actifs et en résidus dans les différents tissus en fonction du temps (**Sachot et Puyt, 2001**).

Les études de déplétion peuvent se faire en mesurant la concentration en principe actif et en résidus dans différents tissus (muscle, foie, rein, graisse), dans différents liquides (plasma, urine) ou dans différentes productions ou sécrétions (lait, œufs). Ces mesures sont réalisées à intervalle de temps réguliers après une ou plusieurs administrations d'un médicament.

Pour ce qui concerne les études de déplétion de résidus dans le lait, il est important de noter que pour toutes les espèces productrices de lait, les mesures de concentration en résidus sont établies individuellement, animal par animal, après mélange des laits de chaque quartier d'un seul animal, et non à l'échelle du tank (**Cvmp, 2000**).

Un lien peut être établi entre les concentrations mesurées dans certains tissus et certains liquides, sécrétions ou productions. Par exemple, une étude a montré une corrélation de 1 pour 100 entre la concentration mesurée dans l'urine et celle mesurée dans le rein après une administration intramusculaire de gentamicine à des bovins (**Chiesa et al., 2006**).

Les études de déplétion servent de base à l'établissement du temps d'attente, notion qui sera abordée plus loin.

2.10.1.3. Facteurs de variation des paramètres pharmacocinétiques

Il existe trois principaux types de facteurs pouvant modifier les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament antibiotique :

- **Des facteurs liés au médicament,**
- **Des facteurs liés au mode et à la voie d'administration,**
- **Des facteurs liés à l'animal.**

A. Facteurs liés au médicament

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

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

- **Les sels** les plus couramment utilisés sont plus hydrosolubles que les composés parentaux dont ils dérivent.
- **La mise en suspension huileuse ralentit l'absorption** : la pénicilline sodique ou potassique mise en suspension huileuse présente une résorption prolongée à partir du site d'injection intramusculaire pendant environ 18 heures. Sous forme de pénicilline procaïne, la même pénicilline en suspension huileuse présente une résorption prolongée sur 24 heures au minimum (**Enriquez, Boulouis, 1990**).
- **Les esters** sont en général lipophiles. C'est le cas par exemple des esters de macrolides (triacétyl d'oléandomycine).

La forme physique et les excipients jouent un rôle dans la diffusion du ou des principes actifs. De nombreux constituants utilisés dans les spécialités pharmaceutiques, interviennent dans la diffusion (**Fiscus-Mougel, 1993**).

- **Les véhicules** : les solutions aqueuses ont une diffusion plus aisée que les solutions huileuses. Il y a également des variations entre les différents véhicules huileux : une huile végétale constituée d'acides gras a un effet retard moindre qu'une huile minérale(huile de

paraffine ou de vaseline) à base d'hydrocarbures. L'augmentation de la viscosité retarde la diffusion (pommades). Dans ces derniers cas, l'effet retard est recherché.

- **Les adsorbants** agissent en maintenant le principe actif sur le site d'administration.
- **Les tensioactifs** ont pour rôle de stabiliser deux phases non miscibles et interviennent aussi dans les émulsions ou les solutions micellaires.

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

➤ ***Administration intraveineuse***

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

➤ ***Administration intramusculaire et sous-cutanée***

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

➤ ***Administration orale***

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

➤ ***Administration intramammaire***

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

C. Facteurs liés à l'animal

Les facteurs liés à l'animal correspondent essentiellement à son espèce mais également à l'âge ou à l'état physiologique.

➤ ***Facteur lié à l'espèce de l'animal***

Pour un médicament donné, ses paramètres pharmacocinétiques peuvent varier en fonction de l'espèce à laquelle il est administré. Des variations peuvent avoir lieu entre

animaux d'une même catégorie (entre bovins, ovins et caprins, qui sont tous trois des ruminants) mais surtout entre animaux de classe différente (entre mammifères et oiseaux) (**Enriquez et Boulouis, 1990**).

➤ *Facteur lié à l'âge de l'animal*

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

➤ *Facteur lié à l'état pathologique de l'animal*

L'influence d'un état pathologique, infectieux et inflammatoire, sur les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament, est surtout importante chez les vaches laitières.

L'infection mammaire perturbe profondément le fonctionnement de la glande et la composition du lait produit. Ces perturbations résultent de l'infection elle-même, avec la présence de bactéries pathogènes dans le quartier infecté de la mamelle, mais aussi de la réaction inflammatoire que cette infection déclenche (**Fiscus-Mougel, 1993**).

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

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

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

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

Après une injection parentérale, pour certains antibiotiques comme la pénicilline procaine, les résidus persistent plus longtemps dans le lait des vaches atteintes de mammites. Pour d'autres antibiotiques, il n'y a pas de différence observée dans la cinétique d'élimination des résidus entre une vache saine et une vache atteinte de mammité.

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

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

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

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

2.11. Les risques présentés par les résidus

Selon **Scippo (2008)** les risques présentés par les résidus suite à leur utilisation chez les animaux sont de quatre ordres :

- **risques pour la santé publique**
- **risques pour la santé animale**
- **risques pour l'environnement**
- **des risques d'ordre technologique**

2.11.1. Risques pour la sante publique

2.11.1.1. Toxicité directe

Les antibiotiques dont l'utilisation est actuellement interdite et qui présentent plus de toxicité sont le chloramphénicol et nitrofurannes.

- **les nitrofurannes** sont soupçonnés de foeto-toxicité

- **certaines sulfamides** sont foeto-toxiques à forte dose. Ces molécules passent dans le lait maternel, et sont toxiques pour les nourrissons de moins d'un mois. Ils ont des Effets néfastes sur le matériel génétique et notamment l'ADN, sur la reproduction, la fertilité, et une toxicité pour le système nerveux, et le système immunitaire, (**Châtaigner et Stevens, 2005**).

2.11.1.2. Les réactions allergiques

On note des réactions allergiques chez des personnes déjà sensibilisées (risques très faibles si les LMR sont respectées).

En médecine humaine, l'allergie est un effet secondaire reconnu des antibiotiques et en particuliers des bêta-lactames. Quant aux macrolides, ils causent peu d'effets secondaires et seulement très peu d'entre eux semblent causés par des mécanismes allergiques. Cependant, compte tenu des très faibles taux de résidus présents dans l'organisme, comparés aux concentrations d'antibiotique administrées lors de traitement ou de prophylaxie, il est très improbable qu'ils soient à l'origine d'une sensibilisation primaire de l'individu, (**Châtaigner et Stevens, 2005**).

2.11.1.3. L'acquisition de résistances aux antibiotiques

Toute utilisation d'antibiotiques en médecine vétérinaire ou en médecine humaine accroît les risques d'apparition de bactéries résistantes. Les risques les plus grands sont associés à certaines pratiques d'administration des antibiotiques, comme celles qui consistent à administrer simultanément le produit à tout un troupeau, à administrer le produit de façon prolongée ou de sur utiliser un même antimicrobien.

Aucun lien direct n'a été établi entre l'usage d'antibiotiques comme stimulateurs de croissance dans les élevages et les antibio-résistances apparues chez les humains. Des chercheurs étudient cependant la possibilité qu'un tel lien puisse exister, (**Klotins, 2006**).

2.11.1.4. Les autres effets pour l'homme dus à la présence de résidus d'antibiotiques

Les autres effets potentiellement dus aux résidus sont d'ordre toxicologique et pharmacologique. On note entre autre une influence sur la flore intestinale humaine :

- **En modifiant sa composition par inhibition sélective**
- **En favorisant ou en sélectionnant des microorganismes résistants**

Mais il n'y a pas de preuves scientifiques que des concentrations en résidus inférieures aux LMR puissent modifier sérieusement la flore intestinale, (**Scippo, 2008**).

Certaines molécules comme le chloramphénicol, sont interdite en Europe sur les animaux de rente, en raison du risque potentiel d'apparition d'effet secondaires tels que des formes idiosyncratiques d'anémie aplasique chez l'homme.

Des études in vivo sur des modèles animaux visant à évaluer les effets de doses thérapeutiques et de résidus de tétracycline sur la flore intestinale humaine ont mis en

évidence les modifications engendrées sur la flore intestinale. Il y a effectivement eu une sélection de bactéries résistantes à la tétracycline, ainsi qu'un effet sur les populations fécales aérobies et anaérobies, sans compter les modifications de certains paramètres métaboliques de la microflore. Par contre, la barrière contre les salmonelles exogènes a été maintenue,

On note aussi une action cancérigène (certains médicaments ou les produits de leur métabolisme sont cancérigènes). L'ingestion répétée et prolongée de ces produits peut induire le développement de tumeurs cancéreuses, (**Châtaigner et Stevens, 2005**).

2.11.2. Risques pour la santé animale

Les antibiotiques utilisés en thérapeutique possèdent en règle générale une faible toxicité. Ceci les différencie des antiseptiques externes qui ne peuvent en aucun cas être employés par voie générale. Néanmoins, certains antibiotiques présentent une forte toxicité générale qui empêche leur emploi dans beaucoup d'espèces animales. C'est le cas des antibiotiques ionophores (monensin) qui présentent une toxicité cardiaque majeure. En dehors des toxicités directes d'organe spécifique à chaque antibiotique, toute antibiothérapie doit faire craindre au praticien surtout deux types d'effets indésirables, une perturbation de la flore digestive et des échecs thérapeutiques par sélection de résistance, (**Puyt et Guérin-Fauble, 2006**).

2.11.3. Risques d'ordre technologique

Selon **Scippo (2008)**: La présence de résidus d'antibiotiques dans le lait présente des conséquences néfastes pour la technologie laitière de fabrication de produits fermentés. Ces conséquences néfastes résultent essentiellement de l'inhibition partielle ou totale des phénomènes de fermentation bactérienne nécessaires à la fabrication de nombreux produits laitiers. Les fabrications les plus sensibles sont celles où interviennent les ferments lactiques et les germes d'aromatization : yaourt, fromages à caillage acide et à caillage mixte, crème et beurres maturés. En effet, même une faible quantité d'antibiotique suffit en général à inhiber ces ferments (**Fiscus mougel, 1993**).

Les trois phases de la fabrication des fromages sont (**Foucaud et al., 2007**).

- **Caillage ou coagulation du lait.**
- **Egouttage du caillé.**
- **Affinage du caillé.**

Pour la fabrication des crèmes et beurres, les phases sont :

- **Ecrémage,**

- Butyrification.

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

L'acidification du caillé ne se produit pas et l'égouttage naturel et spontané, s'effectue mal : le caillé reste volumineux, visqueux, mou et gorgé de lactosérum : c'est le caillé floconneux. La flore coliforme, insensible à la pénicilline grâce à une pénicillinase, se développe dans le caillé. Elle fermente le lactosérum résiduel en fermentation gazeuse dont les gaz s'accumulent dans le caillé en faisant apparaître de multiples petits trous et gonfler la pâte. Le manque d'acide lactique ne permet pas le développement des moisissures de surface qui sont remplacées par des moisissures anormales. Enfin, la pâte se trouve rapidement envahie par des germes de putréfaction (**Giraudet, 1978**).

Les crèmes et les beurres subissent une perte de goût ou d'arôme. L'arôme du beurre est dû à la présence de diacéthyle, produit du métabolisme de *Streptococcus diacetylactis*, principal ferment d'arôme. D'autre part, l'aromatisation doit se faire en milieu acide et les antibiotiques retardent ou empêchent la phase d'acidification (**Fiscus-Mougel, 1993**). Les différents ferments ne sont pas sensibles de la même manière aux différents résidus d'antibiotiques présents dans le lait. Les laits contaminés par la pénicilline posent de sérieux problèmes en laiterie. Dès 0,01 ppm, la production d'arômes cesse. A 0,05 ppm, la fermentation lactique est ralentie de façon significative et de 0,1 à 0,2 ppm, l'acidification est arrêtée (**Mourot et Loussouarn, 1981 ; Heeschen et Bluthgen, 1990**). Ainsi, une très petite quantité de résidus d'antibiotiques peut perturber les techniques de transformation du lait.

La présence d'antibiotiques dans la viande entraîne des accidents de fabrication du salami et autres produits de fermentation de la viande.

➤ Examen bactériologique des viandes

La présence anormale d'antibiotiques ou de résidus actifs dans les viandes rend possible la modification des résultats, des examens de laboratoires destinés à juger de leur salubrité et de leur qualité bactériologique. Ils peuvent inhiber le développement des flores microbiennes de contamination.

La présence de germes pathogènes risque ainsi de passer inaperçu. De plus, il est possible de masquer une éventuelle septicémie avec un traitement antibiotique massif. Ceci est souvent le cas dans les abattages d'urgence (**Dominique, 1983**).

➤ Dénaturation des résidus présents dans les viandes

Selon **Dominique (1983)** la dénaturation spontanée de l'antibiotique contenu dans une viande est nulle tant que celle-ci conserve toutes ces propriétés et toutes ses qualités organoleptiques habituelles. Cependant le froid n'a aucune action. Le taux d'antibiotique reste inchangé dans une viande congelée après un séjour de cinq mois à -12°C . Par contre la chaleur possède un certain rôle, variable selon l'antibiotique. On peut classer les antibiotiques selon leurs sensibilités à l'action de la chaleur dans le tableau 5.

Tableau 5 : Sensibilités des antibiotiques à la chaleur (Dominique, 1983).

Les antibiotiques	Sensibilité
-La pénicilline -la tétracycline	-thermosensibles
-la streptomycine -la néomycine -la kanamycine -la framucétine	-thermostables
-la chloramphénicol -les macrolides -l'oxytétracycline	-intermédiaires

Enfin, même après inactivation thermique pendant une heure à 90°C , les pénicillines peuvent encore présenter des propriétés allergènes, alors qu'elles sont considérées comme thermosensibles.

2.11.4. Risques pour l'environnement

Il est aujourd'hui admis qu'après un traitement antibiotique, les animaux excrètent dans leur environnement une fraction de la dose administrée (présente notamment dans les fumiers ou les lisiers, ainsi que dans les poussières en suspension avant d'être dégradée plus ou moins rapidement dans les fosses de rétention). En effet, on constate de fortes disparités dans le temps de demi-vie selon la molécule : la tylosine, par exemple, est dégradée beaucoup plus rapidement que l'oxytétracycline, détectable dans le fumier de veaux traités pendant 5 mois contre moins de 45 jours pour la tylosine. Ceci implique une persistance longue de certains antibiotiques dans l'environnement, ces derniers pouvant alors être présents dans les eaux de surface ou les rivières. Ceci conduit donc à une pollution chimique de l'environnement, avec une action sur la flore microbienne pouvant être la même que sur la flore commensale, d'autant plus que les antibiotiques excrétés le sont à des doses très inférieures à la Concentration Minimale Inhibitrice, (**Chatellet, 2007**).

L'administration d'antibiotiques, par la sélection de mutants résistants dans la flore intestinale des animaux traités, peut avoir des conséquences indirectes sur l'environnement : par la défécation, les animaux excrètent certains de ces mutants, qui peuvent alors, par les mécanismes génétiques de transfert de résistance déjà évoqués plus haut, transmettre leurs mécanismes d'échappement aux bactéries environnementales. Ces mutants peuvent accidentellement contaminer les denrées alimentaires : c'est ainsi qu'après l'utilisation, entre 1983 et 1990, de la streptothricine en ex-Allemagne de l'Est pour l'alimentation animale, les premières souches résistantes d'E. Coli apparues deux ans plus tard, ont transmis leur gène de résistance par l'intermédiaire d'un transposon, aboutissant à l'émergence de mutants résistants à l'antibiotique chez les porcs mais aussi chez les éleveurs et les membres de leur famille. Des souches résistantes d'E.Coli sont fréquemment retrouvées lors de l'analyse des eaux usées, et il est prouvé que ces dernières peuvent très bien y survivre, et échanger entre elles des plasmides porteurs de gènes de résistance.

Les eaux usées sont utilisées pour irriguer, et des bactéries résistantes ont été retrouvées sur des plantations 15 jours après qu'elles eurent été arrosées. De plus, un animal peut se contaminer en s'abreuvant aux eaux de surface. De la même façon, des bactéries d'origine fécale sont épandues avec le fumier, et par conjugaison peuvent transmettre leurs éventuels gènes de résistance aux bactéries du sol. L'utilisation des antibiotiques en élevage représente donc un risque de sélection de résistance chez les bactéries environnementales, **(Chatellet, 2007)**.

Chapitre 3 : Antibiothérapie et Réglementation

3.1. Antibiothérapie

3.1.1. Utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire

En médecine vétérinaire, il existe quatre usages possibles des antibiotiques, chacun ayant un objectif précis (Schwarz et Chaslus-Dancla, 2001 ; Schwarz et al., 2001.).

3.1.1.1. Facteurs de croissance

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

Les doses utilisées - de quelques milligrammes à 50 mg/kg d'aliment - ne sont ni bactéricides ni bactériostatiques, mais elles exercent un effet métabolique, chez certaines espèces bactériennes vivant en symbiose, qui se traduit par une modification des conditions de compétition au sein de ces flores complexes. Plusieurs avantages peuvent être observés et qui ont pour résultat global l'amélioration du rendement du système symbiotique au profit de l'animal (Bories et Louisot, 1998).

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

Dans l'union européenne, très peu de molécules antibiotiques restent maintenant autorisées en tant qu'additifs ou facteurs de croissance (avilamycine de la famille des orthosomycines, flavophospholipol de la famille des glycophospholipides, salinomycine et monensin sodium de la famille des ionophores) et cette autorisation devrait être suspendue au 1er janvier 2006 (Sanders, 2005) (Annexe 2).

3.1.1.2. Usage prophylactique (préventive)

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

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

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

3.1.1.3. Usage métaphylactique

Dans un groupe d'animaux, le principe de la métaphylaxie est d'entreprendre un traitement de tous les animaux du groupe dès lors que les symptômes de la maladie (signes cliniques) ont été mis en évidence et bien identifiés sur un nombre donné d'individus du groupe ciblé.

Dans ce groupe d'animaux, le traitement s'adresse alors simultanément à trois catégories d'individus :

- **les animaux déjà malades** qui expriment des symptômes visibles, qui sont également les « révélateurs », à partir desquels le vétérinaire prescripteur va décider de traiter l'ensemble du groupe d'animaux ;
- **les animaux en incubation** (infectés ne présentant pas encore de symptômes), chez lesquels la maladie se trouve à un stade précoce de son évolution ;
- **les animaux encore sains**, chez lesquels la maladie ne s'est pas déclenchée au moment du traitement, et qui ne seraient pas forcément tombés malades.

Autrement dit, le traitement métaphylactique est une combinaison de traitements qui à l'échelle individuelle sont soit des traitements curatifs « classiques », soit des traitements curatifs précoces, soit des traitements préventifs.

Aujourd'hui, le Groupe de Travail souligne l'importance de la prise en compte de plusieurs critères pour le recours à la métaphylaxie et de bien les préciser :

- **Signes cliniques** présents sur un certain nombre d'animaux.
- **Détermination et appropriation** d'un seuil d'intervention.
- **Identification univoque de la maladie.**
- **Evolution habituelle prévisible de la maladie.**
- **Evolution rapide de la maladie dans le groupe.**

Il faut souligner qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de publications permettant de valider scientifiquement, au regard de l'antibiorésistance, cette modalité d'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire. En effet, cette dernière obéit plus aujourd'hui à des impératifs d'organisation qu'à une théorie scientifiquement démontrée. Néanmoins, les experts considèrent qu'il s'agit d'une modalité potentiellement pertinente dans la mesure où le rapport bénéfice sur risque considéré comme défavorable pour le traitement des animaux sains et qui le seraient restés sans traitement (une fraction des animaux de la 3ème catégorie) pourrait être compensé par un rapport bénéfice sur risque plus favorable pour le traitement des animaux en phase sub-clinique (2ème catégorie).

En effet, le traitement antibiotique d'un animal en incubation, chez lequel la population bactérienne est en croissance et de taille encore réduite, pourrait être plus performant en termes d'efficacité et de prévention des résistances sur les bactéries ciblées. En effet, il a été démontré pour différentes classes d'antibiotiques une action antibactérienne accrue sur des populations de petites tailles (bactéries ciblées) par rapport à des populations de grandes tailles (**Ferran et al., 2011; Jumbe et al., 2003; Mizunaga et al., 2005; Udekwu et al., 2009**).

De plus, dans le cas de résistances associées à des mutations du génome bactérien, la probabilité de présence de sous-populations résistantes minoritaires au sein d'une population sensible majoritaire est d'autant plus faible que la taille de la population est faible (**Canton et Morosini, 2011 ; Ferran et al., 2007; Ferran et al., 2009; Jumbe et al., 2003**). On notera que ces résultats sont expérimentaux et ont été obtenus sur des animaux de laboratoire.

3.1.1.4. Usage curative

En élevages avicoles, l'antibiothérapie curative est presque constamment métaphylactique. Elle consiste en l'administration d'antibiotiques à l'ensemble des animaux d'un lot lorsqu'une partie d'individus sont malades et que l'agent pathogène suspecté est connu comme infectieux (**Sanders, 2005**) (Annexe 2)

Son objectif est l'éradication d'une infection pouvant être primaire (*Pasteurella multocida* agent du choléra aviaire), et/ou secondaire (complications bactériennes associées à la rhino trachéite infectieuse). Les germes de surinfection peuvent devenir la principale cause de mortalité et des baisses de performances dans un élevage (**Mogenet et Fedida, 1998**).

Des traitements curatifs peuvent également être administrés aux cheptels reproducteurs afin d'éliminer d'éventuelles infections mycoplasmaïques ou salmonelliques asymptomatiques.

Néanmoins, ces mesures tendent à disparaître au profit de l'élimination complète des troupeaux infectés par ces agents (**Mogenet et Fedida, 1998**).

3.2. Réglementation

3.2.1. Réglementation autour les résidus d'antibiotique

3.2.1.1. Le délai d'attente

Le délai d'attente ou période de retrait représente le temps nécessaire à l'excrétion complète d'un médicament après sa dernière prise.

On entend par temps d'attente, le délai minimal à observer entre l'administration du médicament à l'animal, dans les conditions normal d'emploi et l'utilisation des denrées alimentaires provenant de cet animal (**Milhaud, 1978**).

Cette notion de temps d'attente apparemment simple dans son principe, présente de nombreuses difficultés d'application. Cependant le temps d'attente retenu dépend du seuil de sensibilité de la méthode de détection employée. Une méthode peu sensible entraîne un temps d'attente court et inversement.

Le temps d'attente est établi par les laboratoires pharmaceutiques de manière à garantir qu'à la première livraison de viande, la concentration en résidus est inférieure à la LMR de la molécule administrée (**Fabre et al, 2006**).

A. Détermination du temps d'attente

Le temps d'attente nécessaire pour qu'il n'y ait plus de résidus : les hygiénistes souhaitent que les denrées alimentaires ne contiennent pas des résidus, en réalité on peut seulement affirmer qu'un produit ne contient pas les résidus mesurables.

B. Fixation du temps d'attente

Pour fixer le temps d'attente d'une substance, il faut dans ce cas étudier son métabolisme pour connaître les lieux d'accumulation et les voies d'excrétion du composé de départ et de ses métabolites et étudier leur décroissance en fonction du temps

Ceci nécessite une première investigation avec des molécules marquées, puis de nombreux travaux complémentaires pour identifier les métabolites et mettre au point des méthodes non radioactives pour les doser. Les différents temps d'attente proposés devront assurer qu'il n'y a pas de résidus mesurables dans les productions de l'animal vivant (lait, œufs) ou dans les denrées alimentaires obtenues après l'abattage, (Milhaud, 1978)(tableau 6).

Tableau 6 : Délai d'attente de quelques antibiotiques (Milhaud, 1978).

Antibiotique	Animaux de Boucherie	Animaux Laitiers	Volailles pondeuses (OEufs)
Oxytétracycline	2 semaines	1 semaine	
Spiramycine	3 semaines	3 semaines	3 jours (Voie orale) 3 semaines (autres voies)
Oléandomycine	Voie oral 5 jours	5 jours	
Tylosine	3 semaines	3 semaines	3 jours (Voie orale), 2 semaines (formes injectables)
Polymyxine B	Voie orale 3 jours Autres voies 1 mois		

3.2.1.2. La limite maximale de résidus(LMR)

La Limite Maximale de Résidus (LMR) est la concentration maximale en résidus dans un produit (lait, viande, œufs...) que les scientifiques et les autorités considèrent sans risque sanitaire pour le consommateur et sans effet sur les processus de fabrication. Cette LMR ne doit pas être dépassée pour des aliments issus des productions animales.

A. Fixation de LMA

La notion de LMR constitue une synthèse entre les attentes des consommateurs et les contraintes des producteurs permettant, sans interdire l'utilisation des médicaments, leur utilisation en toute sécurité. Cette LMR est calculée en prenant en compte d'une part le risque toxicologique et, d'autre part, l'effet potentiel des résidus sur la flore digestive de l'homme (Anonyme 10, 2008).

La LMR toxicologique est définie pour assurer la sécurité du consommateur. Cette notion intègre tous les éléments liés à la toxicité de la molécule à court ou à long terme, quelle que soit la nature des effets observés sur l'individu ou sur sa descendance.

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

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

B. La dose sans effet (DSE)

C'est la plus forte dose ingérée régulièrement et à long terme qui ne produit aucun effet décelable chez l'animal d'expérience, les résultats sont ensuite extrapolés à l'homme. Cette évaluation conduit à définir la dose sans effet (DSE), dénommée par les anglo-saxons « No Effect Level » (NOEL) **(Puyt, 2003 ; Laurentie et Sanders, 2002 ; Delatour, 1981)**. Partant de cette DSE on calcule la Dose Journalière Admissible (DJA) **(Fabre et al., 2006 ; Moretain, 2000)**.

C. La dose journalière acceptable (DJA)

À partir de la dose sans effet, on détermine une dose journalière acceptable (DJA) pour l'homme en divisant la dose sans effet par un facteur de sécurité arbitraire de 100 (un premier facteur de 10 en supposant que l'homme est 10 fois plus sensible que l'espèce animale la plus sensible testée multiplié par un second facteur de 10 pour tenir compte des différences de sensibilité entre les individus) à 1 000, selon la nature des effets expérimentaux observés.

Cette dose journalière acceptable exprimée en mg/kg par jour représente la quantité totale de substance que l'homme peut ingérer chaque jour pendant toute sa vie sans qu'il en résulte d'inconvénients pour sa santé

(Puyt, 2003), (Laurentie et Sanders, 2002), (Anonyme, 1995), (Delatour, 1981).

En tenant compte d'une répartition théorique des consommations quotidiennes des différentes denrées d'origine animale (foie, rein, muscle, peau, laits, œufs, miels) connue sous le nom de « panier de la ménagère », et sur la base des informations pharmacocinétiques disponibles sur le devenir des substances dans les espèces animales, les experts de l'Agence Européenne de l'Évaluation du Médicament (EMA) proposent les limites maximales des résidus **(Fabre et al., 2006 ; Puyt, 2003 ; Laurentie et Sanders, 2002)**.

3.2.2. Antibiotiques vétérinaires autorisés

Les médicaments utilisables en médecine vétérinaire, contenant ces antibiotiques autorisés, sont ceux ayant satisfait au processus d'autorisation de mise sur le marché (AMM)

par l'Autorité compétente à l'échelle nationale ou européenne. Ainsi, après l'évaluation des données scientifiques prouvant l'efficacité du produit et son innocuité pour la santé humaine et animale ainsi que pour l'environnement, l'Autorité compétente autorise son importation, sa distribution, et son utilisation (**Messomo Ndjana, 2006**).

Dans la plupart des pays africains, la disposition légale d'AMM est pratiquement identique. Aucun médicament ne peut être mis sur le marché s'il n'a reçu au préalable une autorisation de l'Autorité en charge. Toutefois, la mise en œuvre présente d'énormes lacunes car l'évaluation technique d'une demande d'AMM se limite à une procédure uniquement administrative. En effet, ces pays ne disposent pas d'outils scientifiques de contrôle pour s'assurer de la validité des données fournies par le demandeur. De plus, ces procédures ne couvrent pas toutes les spécialités vétérinaires commercialisées dans ces pays (**Messomo Ndjana, 2006**). Dans l'espace de l'UEMOA, le système d'homologation des médicaments vétérinaires a été mis en place en 2006, mais son fonctionnement n'a débuté qu'en 2010.

3.2.3. Antibiotiques vétérinaires prohibés

Les antibiotiques prohibés sont des substances pour lesquelles il n'est pas possible de déterminer la LMR. Il faut également prendre en compte le fait que les substances antibiotiques qui ne sont pas listées dans les antibiotiques autorisés ne sont pas utilisables chez les animaux producteurs de denrées alimentaires.

Le chloramphénicol est un antibiotique à large spectre actif contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Il est un agent thérapeutique efficace pour le traitement de nombreuses infections animales. Mais, les données épidémiologiques historiques ont montré que son utilisation chez l'homme pouvait être associée à des troubles hématologiques, notamment des anémies aplasiques. Lors de son évaluation, il n'a pas été possible de fixer une valeur seuil sur la base des données disponibles. Cette impossibilité de fixer la valeur seuil et les lacunes du dossier ont conduit à un classement en substance interdite d'usage chez les animaux producteurs de denrées alimentaires dans la Communauté européenne depuis 1994.

Les nitrofuranes sont interdits d'utilisation comme médicament vétérinaire et comme additifs dans l'UE depuis 1998.

La dapsoné utilisée contre la lèpre chez l'homme, n'est pas autorisée chez les animaux producteurs de denrées alimentaires en Europe par insuffisance de données dans le dossier toxicologique, ce qui n'a pas permis de déterminer la dose journalière admissible (**Messomo Ndjana, 2006**).

3.2.4. Structure d'ensemble du dossier d'AMM

La Réglementation européenne définit la structure du dossier d'AMM est composé de 4 parties (**Ballet, 1999**).

➤ **Partie I** : partie administrative du dossier, comportant les formulaires administratifs, Le résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ou Summary of Product Characteristics (SmPC), les maquettes des étiquetages et de la notice ainsi que les rapports des experts en qualité, innocuité, résidus et efficacité du médicament.

Le rôle de cette partie dans la maîtrise des résidus est de donner, par le RCP, la notice ou l'emballage, une information claire, explicite et univoque au vétérinaire ainsi qu'à l'utilisateur qui peut être un éleveur. La réglementation définit les mentions obligatoires à porter sur l'emballage et la notice permettant aux utilisateurs d'obtenir rapidement et aisément les informations essentielles à une bonne utilisation du médicament. Au cours de l'étude du dossier d'AMM, les experts s'assurent alors que les maquettes de packaging (emballage et notice) proposées par l'Industriel respectent bien ces obligations.

Ainsi, des informations essentielles comme les espèces de destination ou le temps d'attente, pour le lait ou la viande, sont immédiatement accessibles au vétérinaire et à l'éleveur, ce qui permet de réduire les risques d'erreur de l'utilisateur, notamment sur le temps d'attente, et permet ainsi de réduire le risque de présence de résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale.

➤ **Partie II** : partie qualité pharmaceutique, décrivant la composition du médicament et comportant le détail des étapes de la fabrication de ce médicament, les différents contrôles qualité au cours de cette fabrication, le contrôle des matières premières, le contrôle des produits intermédiaires, les contrôles du produit fini ainsi que les tests de stabilité (**ANMV a,2008**).

Le rôle de cette partie dans la maîtrise des résidus est explicité plus loin dans le paragraphe «le contrôle qualité dans la production des médicaments vétérinaires».

➤ **Partie III** : partie sécurité ou pharmacotoxicologie, comportant les études sur les risques potentiels que peut présenter le médicament pour l'utilisateur, l'animal, l'environnement et pour le consommateur par l'intermédiaire des résidus. Cette partie est divisée en deux sous-parties : la sous-partie IIIA « innocuité » qui rassemble les données

toxicologiques et la sous-partie IIIB « résidus » qui présente la pharmacocinétique des résidus et leurs méthodes d'analyse (ANMV a, 2008).

Le rôle de cette partie dans la maîtrise des résidus est explicité plus loin dans le paragraphe « les résidus dans le dossier d'AMM ».

➤ **Partie IV** : partie efficacité clinique, comportant les études sur l'efficacité du médicament (études pré-cliniques en laboratoire et études sur le terrain), ses données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, sa tolérance dans les espèces cibles ainsi que des études et des données sur la résistance à ce médicament dans le cas d'antimicrobien ou d'antiparasitaire (ANMV a, 2008).

Le rôle de cette partie dans la maîtrise des résidus est explicité plus loin dans le paragraphe « l'antibiorésistance dans le dossier d'AMM ».

3.3. Elaboration de guides de bonnes pratiques d'utilisation des antibiotiques

Les risques liés à une mauvaise utilisation des antibiotiques (sélection de souches résistantes transmissibles à l'homme par la consommation de denrées alimentaires, persistance de résidus dans les produits d'origine animale, émergence de souches bactériennes multi-résistantes ou multiplication des échecs thérapeutiques) poussent les vétérinaires à aborder la prescription en tant que garant de la santé publique (Millemann, 2002). De nombreuses organisations, aussi bien nationales qu'internationales, ont élaboré des guides visant à améliorer les usages (« code of Good Veterinary Practice », rédigé par la FVE (Federation of Veterinarians of Europe)) ou à les aider dans leur démarche de prescription.

Pour la clarté de l'exposé, nous n'en développerons que deux. La FVE est à l'origine de nombreux guides de bonnes pratiques, aussi bien concernant les pratiques vétérinaires, que l'usage des antibiotiques. Concernant ces derniers, elle décrit deux grands principes (FVE, 2006).

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

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

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

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

En 1999, trois organisations, représentant les vétérinaires (WVA, World Veterinary Association), les éleveurs (IFAH, International Federation of Animal Health) et les industries de santé animales (COMISA, World Federation of the Animal Health Industry) ont publié les principes de base d'un usage prudent des antibiotiques (**Janssens, 1999**). Au nombre de dix, ils abordent divers aspects (**WVA et COMISA et IFAP, 1999**).

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

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

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

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

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

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

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

- L'obligation de retranscrire toute administration d'antibiotique.
- La mise en place de programmes de surveillance de la résistance des bactéries, dont les résultats seraient communiqués à l'ensemble des parties concernées.
- La recherche d'alternatives à l'utilisation des antibiotiques, avec une étude de leur impact sur la sélection de résistances.

A leur publication, ces principes étaient destinés à être complétés, et appliqués dans le monde entier. C'est pourquoi les autorités internationales encouragent le développement des initiatives nationales. La RUMA (Responsible Use of Medicines in Agricultural Alliance) représentant des agriculteurs, des vétérinaires, les industries pharmaceutiques, les commerciaux et les consommateurs a donc élaboré son guide de bonnes pratiques à destination des éleveurs de bétail anglais. Il rappelle que la prescription d'un antibiotique doit être décidée en collaboration avec le vétérinaire traitant, mais que l'éleveur est au final responsable de l'application du traitement, de la santé de son troupeau et de la qualité des denrées alimentaires qu'il produit (**RUMA, 2005**).

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

Enfin, la mise en place de ces guides ne doit pas favoriser le développement d'un trafic illégal d'antibactériens, lié à des mesures trop restrictives (**Mackinnon, 1999**).

Conclusion

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

Néanmoins, il faut être conscient que l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire n'est pas à elle seule responsable du développement de l'antibiorésistance : il est admis aujourd'hui que le médecin, en prescrivant lui aussi des antibiotiques et parfois sans réelle justification, mais aussi le patient, très demandeur d'antibactériens, participent aussi au phénomène. Le suivi de la résistance en médecine humaine et de bonnes pratiques de prescription et d'observance sont des éléments capitaux de la maîtrise de l'antibiorésistance.

L'utilisation des antibiotiques en élevage doit être très réglementée. Néanmoins, la situation réelle sur le terrain est largement méconnue.

Annexe

En Algérie, depuis Mai 2003, et selon une décision ministérielle portant sur l'utilisation des additifs dans l'alimentation animale, les substances autorisées étaient fixées suivant l'annexe (1).

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

Annexe 1 :

Décision portant sur l'utilisation des additifs dans l'alimentation animale

Le ministre de l'Agriculture et du Développement

- *Vu la loi n°85-05 du 16 février 1985, relative à la protection et à la promotion de la santé ;*
- *Vu la loi n°88-08 du 26 janvier 1988, relative à la médecine vétérinaire et à la protection de la santé animale ;*
- *Vu le décret présidentiel n°02-208 du 17 juin 2002, portant nomination des membres du gouvernement ;*
- *Vu le décret exécutif n°90-12 du 1er janvier 1990, fixant les attributions du Ministre de l'Agriculture, modifié et complété ;*
- *Vu le décret exécutif n°90-240 du 04 août 1990, fixant les conditions de fabrication, de mise en vente et de contrôle des médicaments vétérinaires.*

Décide

- *Art. 1 : Les substances médicamenteuses, considérées comme additifs, appartenant au groupe des coccidiostatiques, au groupe des antibiotiques et au groupe des facteurs de croissance, sont autorisées à être incorporées dans l'alimentation animale.*
- *Art. 2 : Les substances médicamenteuses appartenant au groupe des coccidiostatiques, autorisées à être incorporées dans l'alimentation animale tel que défini dans l'article 1 ci-dessus, sont les suivants :*
 - ❖ *Semduramycine*
 - ❖ *Salinomycine*
 - ❖ *Narasin*
 - ❖ *Monensin de sodium*

Usage des antibiotiques en élevage et risque sur la santé humaine

- *Art. 3 : Seules les spécialités relatives aux coccidiostatiques bénéficiant d'une Autorisation de Mise sur le Marché Algérien, sont autorisées à être utilisées comme additifs.*
- *Art. 4 : Les substances médicamenteuses appartenant au groupe des antibiotiques, autorisées à être incorporées dans l'alimentation animale tel que défini dans l'article 1 ci-dessus, sont les suivantes :*

- ❖ *Avilamycine*

- ❖ *Flavofosfolipol*

- *Art. 5 : La présente décision prend effet deux (02) mois après la date de sa signature.*

Ministre de l'Agriculture et du Développement rural.

Annexe 2 :

Principaux antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire en Algérie :

1. A titre curatif :

- ❖ *Ampicilline/Amoxicilline*
- ❖ *Oxacilline*
- ❖ *Pénicilline*
- ❖ *Ceftiofur*
- ❖ *Streptomycine*
- ❖ *Néomycine*
- ❖ *Apramycine*
- ❖ *Tétracycline*
- ❖ *Erythromycine*
- ❖ *Spiramycine*
- ❖ *Tylosine*
- ❖ *Pristinamycine*
- ❖ *Colistine*
- ❖ *Triméthoprim + Sulfaméthoxazole*
- ❖ *Sulfamides*
- ❖ *Vancomycine*
- ❖ *Fluméquine*
- ❖ *Enrofloxacin*
- ❖ *Danofloxacin*

2. Antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance :

- ❖ *Avilamycine* (macrolide)*

Usage des antibiotiques en élevage et risque sur la santé humaine

- ❖ *Flavophospholipol**
- ❖ *(glycopeptide)*
- ❖ *Oxytétracycline***
- ❖ *Bacitracine***

** Ce sont les seuls antibiotiques qui seront utilisés comme facteurs de croissance, à partir de Mai 2003 selon une décision ministérielle.*

*** Ces antibiotiques ne seront plus utilisés comme facteurs de croissance à partir de Mai 2003, mais continueront à être testés au laboratoire.*

Références bibliographiques

Afssa, (2006).

Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine. Rapport du groupe de travail "Antibiorésistance". [En ligne]. Maisons-Alfort : AFSSA, 214 pages. Disponible sur : www.anses.fr/Documents/SANT-Ra-ABR.pdf.

Andremont A, (2000).

Impact des antibiotiques sur l'écologie de la résistance bactérienne : rôle du tube digestif. *Med Mal Infect*, 30(3), 178–184.

ANMV a, (2008).

Procédures d'autorisation de mise sur le marché nationale, européennes décentralisée et centralisée. <http://www.anmv.afssa.fr/procedures/proceduresAMM.asp>, 2008.

Anonyme, (1995).

Résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments (programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires) Codex Alimentarius. Volume n°3. 2ème édition.

Anonyme 1 a, (2007).

Abrégé de Bactériologie Générale et Médicale à l'usage des étudiants de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, page 1-3. <http://www.bacteriologie.net/index.html> (Consulter le 06-01-2008).

Anonyme. b, (2002).

Pharmacologie générale : définition et origine des antibiotiques Cours, Université catholique de Louvain, pharmacologie et pharmacothérapie des anti-infectieux. <http://www.antiinfectieux.org/antiinfectieux/PLG/PLG-definition-origine-AB.html> Date de Consultation le 10/11/ 2007.

Anonyme 2 a, (2005).

Antibiothérapie 1 & 2, page 2-39. <http://ifsi.ch-hyeres.fr/IMG/pdf/Antibiotherapie.pdf> (Consulter le 11-12- 2007).

Anonyme 2, (2005).

Aide publique et développement de l'élevage en Algérie contribution a une analyse d'impact (2000-2005). <http://www.gredaal.com/ddurable/agricolevage/obselevages/publications/autres/ElevageAlgerie-2005.pdf>. Date de consultation 15/04/2008.

Anonyme, (2003).

Arrêté Ministériel n° 2003-169 du 3 mars 2003 relatif au temps d'attente et aux limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale au Maroc. Journal de Monaco, Bulletin principal de la principauté, n° 7951 du 21/03/2003.

Anonyme 3 a, (2006).

Antibiotiques. Cours de Bactériologie Générale. Faculté de Médecine COCHINPORT-ROYAL, Université PARIS.<http://www.microbes-edu.org/etudiant/antibio1.html>(Consulter le 11-02-2008).

Anonyme 3 c, (2006).

Cours de pharmacologie 2005-2006, Chimiothérapie anti-infectieuse. Institut Pharmacologie et Toxicologie page 3-46.
www.unil.ch/webdav/site/dpt/shared/BachelorMaster/8semestre/LS_antibiotiques1_06.pdf
(Consulter le 04-02-2008).

Anonyme 3 d, (2006).

Cours Pharmacologie DCEM1, page 307-320. Université Paris-VI. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie.
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/Pharmaco.pdf>(Consulter le 20-02-2008).

Anonyme 3 e, (2006).

Pharmacocinétique et modalités d'administration des antibiotiques, page 2-4. Laboratoire de Pharmacocinétique et de Pharmacie Clinique EA 525 Université V. Segalen Bordeaux 2 et Pharmacie centrale hôpital Haut-Lévêque CHU de Bordeaux.
<http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI06/IDE/ati1-Saux.pdf>.(Consulter le 10-02-2008).

Anonyme 4, (2003).

Antibiotiques. Les antibiotiques sont de précieux alliés à préserver, page 24-32.
<http://www.simv.org/Publications/Guide-Medicament/P24-32.pdf>(Consulter le 10-03-2008).

Anonyme 10, (2008).

Limite Maximale de Résidus. <http://fr.wikipedia.org/wiki/LMR> Date de consultation 30/10/2008.

Ballet A.C, (1999).

L'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires. *Thèse de Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées Droit et Santé, Université de Bordeaux IV*, 1999, 112p.

Belloc, C., D. N. Lam, J. L. Pellerin, F. Beaudeau, and A. Laval, (2005).

Effect of quinolone treatment on selection and persistence of quinolone-resistant *Escherichia coli* in swine faecal flora. *J Appl Microbiol* **99** :954-9.

Bibbal, D., Dupouy, V., Ferre, J.P., Toutain, P.L., Fayet, O., Prere, M.F. et Bousquet-Melou, A, (2007).

Impact of three ampicillin dosage regimens on selection of ampicillin resistance in Enterobacteriaceae and excretion of blaTEM genes in swine feces. *Appl Environ Microbiol*, 73: 4785-4790.

Bories G., Louisot P, (1998).

Rapport concernant l'utilisation d'antibiotiques comme facteurs de croissance en alimentation animale. Février 1998.

Bousquet-Melou A., Toutain P.-L, (2012).

Impact du schéma posologique sur la résistance. *Bulletin des GTV*, 64, 29–31.

Brudere C, (1992).

La thérapeutique aviaire. Manuel de pathologie aviaire, édition : Jeanne Brugere-Picoux et Amer Silim, 365-367.

Burgat-Sacaze, Petit, (1983).

Antibiothérapie intramammaire : notions pratiques de pharmacocinétique. *Rec. Méd. Vét.*, 1983, 159, (6), p561-573.

Canton, R. et Morosini, M.I, (2011).

Emergence and spread of antibiotic resistance following exposure to antibiotics. *FEMS Microbil Rev*, 35: 977-991.

Cavaco, L.M., Abatih, E., Aarestrup, F.M. et Guardabassi, L, (2008).

Selection and persistence of CTX-M-producing *Escherichia coli* in the intestinal flora Of pigs treated with amoxicillin, ceftiofur, or cefquinome. *Antimicrob Agents Chemother*, 52: 3612-3616.

Centre d'analyse stratégique, (2012).

Les bactéries résistantes aux antibiotiques .note d'analyse n°299.

Chalus-Dancla E, (2003).

Les antibiotiques en élevage : état des lieux et problèmes posés. Source : INRA.
<http://www.tours.inra.fr/urbase/internet/equipes/abr.htm>

Chalus-Dancla E, (1999).

Mécanismes de résistance aux antibiotiques. *In : Journées Nationales GTV-INRA*. Nantes, 26-28 Mai 1999, Groupements Techniques Vétérinaires, 1999, 133-137.

Châtaigner. B, Stevens. A, (2005).

Investigation sur la présence de résidus d'antibiotiques dans les viandes Commercialisée sa Dakar, Institut Pasteur de Dakar, p. 6-9.

Chatellet. M-C, (2007).

Modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage bovin : enquête en Anjou, page 9-90.
Thèse de docteur vétérinaire, École nationale vétérinaire d'ALFORT.

Chiesa O.A., Von Bredow J., Heller D., Nochetto C., Smith M., Moulton K., Thomas M, (2006).

Use of tissue-fluid correlations to estimate gentamicin residues in kidney tissue of Holstein steers. *Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2006, 29, (2), p99-106.

CIV, (2012).

Micro-organismes et parasites des viandes : les connaître pour les maîtriser, de l'éleveur au consommateur. *Cahier Sécurité des Aliments*.

Collectif, (2008).

Résistance des micro-organismes aux agents antibactériens. *In Le Manuel Vétérinaire Merck. 3rd ed française*, édition d'Après, Paris, 2053–2054.

Courvalin P., Philippon A, (1989).

Mécanismes biochimiques de la résistance bactérienne aux agents antibactériens. Page : 332-355 *Bactériologie médicale*, édition : Leminor Léon et Véron Michel.

Cuq. J-L, (2008).

Microbiologie alimentaire. Chapitre les agents antimicrobiens, page 125-130.

<http://diffusiondessavoirs.uomlr.fr/balado/wp-content/uploads/2007/10/poly-coursbio-stia2007.pdf> (Consulter le 05-02-2008).

Cvmp, (2000).

Note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk
<http://www.emea.europa.eu/>, 2000, EMEA/CVMP/473/98-FINAL, 26p.

Davison H. C., Low J. C., Wool house M. E. J, (2000).

What is antibiotic resistance and how can we measure it? *Trends Microbiol.*, 8(12),554–559.

D'costa V. M., King C. E., Kalan L., Morar M., Sung W.W.L., Schwarz C., et al, (2011).

Antibiotic resistance is ancient. *Nature*.

Delatour. P, (1981).

Les médicaments vétérinaires susceptibles de laisser des résidus dans le lait. *Revue : semaine vétérinaire*, n° 203, Février 1981, p. 10.

Dominique, (1983).

Les résidus des antibiotiques dans la viande de veau. Thèse de doctorat vétérinaire Ecole vétérinaire d'Alfort, p 10, 11.

Doublet B. et al, (2012).

Le concept « One Health » en antibiorésistance et flux de gènes. Innovations.

Duval J., Soussy C.J, (1990).

Antibiothérapie. Masson, 4ème édition.

Duval J, (1989a).

Classification et mécanisme d'action des agents antibactériens. Page : 273-296. Bactériologie médicale, édition : Leminor Léon et Véron Michel.

Dziedzic E, (1988).

Les résidus de médicaments vétérinaires anthelminthiques. Thèse de Doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, 1988, n°99, 192p.

Enriquez, Boulouis, 1990 : Enriquez B.J., Boulouis H.J, (1990).

Pharmacocinétique des anti-infectieux. Rec. Méd. Vét., 1990, 166, (3), p205-223.

Fabre. J.M, Bouquet. O, Petit. C, (2006).

Extrait du livre : Comprendre et prévenir les risques de résidus d'antibiotiques dans les denrées d'origine animale, p. 25-47. www.editions.educagri.fr/publication/extrait.pdf

Fantin, B., Duval, X., Massias, L., Alavoine, L., Chau, F., Retout, S., Andremont, A. et Mentre, F, (2009).

Ciprofloxacin dosage and emergence of resistance in human commensal bacteria. *J Infect Dis*, 200; 390-398.

Ferran, A., Dupouy, V., Toutain, P.L. et Bousquet-Melou, A, (2007).

Influence of inoculum size on the selection of resistant mutants of *Escherichia coli* in relation to mutant prevention concentrations of marbofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*, 51: 4163-4166.

Ferran, A.A., Kesteman, A.S., Toutain, P.L. et Bousquet-Melou, A, (2009).

Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the influence of inoculum size on the selection of resistance in *Escherichia coli* by a quinolone in a mouse thigh bacterial infection model. *Antimicrob Agents Chemother*, 53: 3384-3390.

Ferran, A.A., Toutain, P.L. et Bousquet-Melou, A, (2011).

Impact of early versus later fluoroquinolone treatment on the clinical; Microbiological and resistance outcomes in a mouse-lung model of *Pasteurella multocida* infection. *Vet Microbiol*, 148: 292-297.

Ferron a, (1994).

Chapitre 76 : La résistance des bactéries aux antibiotiques. In Bactériologie médicale. 15th Ed. C. et R., Paris,

Fiscus Mougel F, (1993).

Les résidus d'antibiotiques à usage vétérinaire dans le lait et la viande .Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Claude Bernard, Lyon, 1993, n°53, 84p

Fisher, J., Rodriguez, I., Shmoger, S., Friese, A., Roesler, U., Helmuth, R. et Guerra, B, (2012).

E. coli producing VIM-1 carbapenases isolated on a pig farm. J. Antimicrob.Chemother, 67: 1793-1795.

Fontaine. M, (1992).

Vade-mecum du vétérinaire, formulaire vétérinaire de pharmacologie, de thérapeutique et d'hygiène, 15ème édition, page 106-119. Volume 1.

Foucaud C., Cain A.H., Le Tarnec M.C., Rousseau M, (2007).

La fabrication du fromage .<http://www.inra.fr/>, 2007.

Giguere S., Prescott JF.Baggot JD, Walker RD. Dowling PM, (2007).

Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 4th ed, Blackwell Scientific Publications, Wiley-Blackwell, USA, 626 pages.

Giraudet C, (1978).

Etude de la prophylaxie des accidents de fromagerie dus à une contamination du lait à la ferme par des germes de souillure Thèse de Doctorat vétérinaire, Toulouse, 1978, n°93, 77p.

Guardabassi L., Courvalin P,(2006).

Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance. In :A arestrup F.M. (Ed.),Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. ASM Press : Washington, 2006, 1-18.

Guerin-Fauble V, (2010).

Les mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques. In : Journées nationales GTV. Lille, 26-28 mai 2010, SNGTV, Paris,

Guillemot. D, (2006).

Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine, page 10-214. (AFSSA Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments).

Guillot J., Lafont J., Chalus-Dancla E, (1983).

Antibiothérapie en médecine vétérinaire et antibiorésistance en pathologie animale. Recl Med Vet, 159, 581–589.

Haenni M., Jouy E., Madec J.-Y., Laurent F, (2012).

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM) : un passage entre l'homme et l'animal? Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation, 53, 40–42.

Heeschen W.H., Blüthgen A, (1990).

Veterinary drugs and pharmacologically active compounds Residues and contaminants in milk and milk products, 1990, IDF special issue 9101, p16-39.

Janssens M, (1999).

The WVA/COMISA/IFAP guidelines for prudent use of antibiotics. *In :Proceedings de l'Office International des Epizooties*. Paris, 24-26 Mars 1999, 1999, 72-74.

Jaussaud P, (2002).

Cours de pharmacologie de première année de deuxième cycle Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, 2002.

Jumbe, N., Louie, A., Leary, R., Liu, W., Deziel, M.R., Tam, V.H.,Bachhawat,R., Freeman, C., Kahn, J.B., Bush, K., Dudley, M.N., Miller, M.H. et Drusano, G.L, (2003).

Application of amathematical model to prevent in vivo amplification of antibiotic-resistant bacteria populations during therapy. *J Clin Invest*, 112: 275-285.

Kayser F, (1993).

Evolution of resistance in microorganisms of human origin. *Vet. Microbiol.*, 35.

Kesteman AS, (2009).

Influence des facteurs associés à une antibiothérapie de type métaglycémique sur les relations pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) des antibiotiques – Conséquences sur les schémas posologiques et sur l'émergence de résistance. [En ligne] Thèse de doctorat en Pharmacologie, Université de Toulouse III. 185 pages. Disponible sur :http://thesesups.univ-tlse.fr/861/1/Kesteman_Anne-Sylvie.pdf

Klopfenstein.C, (2004).

Les antibiotiques comme facteurs de croissance : un risque pour la santé humaine ? Porc Québec. 12 p.

Klotins. K, (2006).

Utilisation des antibiotiques comme stimulateurs de croissance : controverse et solutions. <http://www.omafra.gov.on.ca/french/livestock/animalcare/amr/facts/05-042.htm>
(Consulter le 12-11-2007).

Kölbener P, Diserens J M, Känzig A, Jaus A, Hochstrasser K, Kaufmann A, (2005).

Doering T, Reber S, Edder P, Kaufmann T, LeuenbergerU, Noser J, zehringer M, Gremaud G (2005). Résidus de médicaments vétérinaires, 1ere édition, p 2.

Labie C, (1982).

Actualités et réalités du problème des résidus dans les denrées alimentaires d'origineAnimale2nd Entretien de Bourgelat, ENVL, 21-23 octobre 1982, Edition du Point vétérinaire,(2), p149-160.

Laurentie. M, Sanders. P, (2002).

Résidus de médicaments vétérinaires et temps d'attente dans le lait. Revue : Bulletin GVT, n°15, Avril-Mai-Juin 2002, p. 51-55.

Mackinnon J.D, (1999).

Summary report of working group II. The prudent use of antimicrobials in animals. In: Proceedings de l'office International des Epizooties. *1st European scientific conference "Use of antimicrobials in animals and public health protection"*, Paris, 24-26 Mars 1999, 1999, 91-95.

Madec J.-Y, (2012).

Antibiorésistance : le passage Animal-Homme, mythe ou réalité ? Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation, 53, 50–52.

Martel J, (1996).

La résistance aux antimicrobiens - Antibiothérapie vétérinaire, Quel avenir ? Editions Virbac, Paris, 77 pages.

Martel J., Moulin G., Coudert M, (1982).

Surveillance de l'évolution de l'antibiorésistance des espèces bactériennes pathogènes chez les bovins. Bull. Lab.Vet, 7, 45–48.

Maur. N, (1990).

Vade-mecum des antibiotiques, 5ème édition, page 13-73.

Messomo Ndjana F, (2006).

Étude de la distribution et de la qualité des médicaments vétérinaires au Cameroun. Thèse de doctorat de l'École inter-États des sciences et médecine vétérinaires de Dakar (EISMV), Sénégal, 114 pp.

Mevius. D-J, Rutter. J-M, Hart. C-A, Imberechts. H, Kempf. G, Lafont . JP,Luthman. J, Moreno . M-A, Pantosti . A, Pohl . P, Willadsen . C-M, (1999).

Antibiotic resistance in the European Union associated with therapeutic use of veterinary medicines. Report and qualitative risk assessment by the committee for veterinary medicinal products, page 1-57. Editions Le point vétérinaire 2001.

Milhaud. G, (1978).

L'utilisation rationnelle des médicaments vétérinaires et le temps d'attente, page 177-185. Rec.Méd.Vét., 1978, 154 (2) ,177-185. École vétérinaire d'ALFORT(France).

Millemann Y, (2010).

Utilisation des antibiotiques en élevage et risques d'antibiorésistance." Présentation Power-Point. Agro Paris Tech, Unité de production bovine, Cours de 3ème année, 94 diapositives.

Millemann Y, (2002).

Antibiorésistances et prescription antibiotique. *La Dépêche Technique*, 80 (Suppl), (2002), 25-29.

Mizunaga, S., Kamiyama, T., Fukuda, Y., Takahata, M. et Mitsuyama, J, (2005).

Influence of inoculum size of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* on in vitro activities and in vivo efficacy of fluoroquinolones and carbapenems. *J Antimicrob Chemother*, 56: 91-96.

Mogenet L., Fedida D, (1998).

Rational antibiotherapy in poultry farming. Edition: CEVA.

Moretain. J.P, (2000).

La recherche des résidus d'antibiotiques dans le lait, *Proceedings lait, qualité et santé*, p. 19-22.

Mourot D., Loussouarn S, (1981).

Sensibilité des ferments lactiques aux antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire *Rec. Méd. Vét.*, 1981, 157, (2), p175-177.

Neely AN., Holder IA, (1999).

Antimicrobial resistance. *Burns*, (25), 17-24.

Oxoby . M, (2002).

Etudes sur la synthèse totale des antibiotiques naturels de la famille des angucyclinones, page 3-12. Thèse de docteur en chimie organique de l'université Bordeaux I, école doctorale des sciences chimiques.

Perrin P.-A, (2012).

Suivi de l'antibiorésistance au niveau d'un laboratoire en Europe. Présentation PowerPoint. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. Département des Productions Animales et de Santé Public, Cours de 5^{ème} année OSCAR Semaine "Pathologie infectieuse des ruminants", 55 diapositives.

Perrot V, (1998).

Une évolution sans doute réversible. *La Recherche*, 314, 68-69.

Puyt. J.D, (2003).

Des résidus de médicament très surveillés *Revue : Réussir Lait Élevage, Réussir Bovins Viande* : Dossier spécial médicaments vétérinaires, Décembre 2003.

Puyt . J-D, Guérin-Faubleé .V, (2006).

Médicaments anti-infectieux en médecine vétérinaire. Bases de l'antibiothérapie. Edition 2006, page 1-27.

Richard Y., Guillot J.F., Lafont J.P., Chalus-Dancla E et Oudra J, (1982).

Antibiothérapie : Antibiorésistance et écologie microbienne. *Revue de la Médecine Vétérinaire*, 133, n° 3, 153-1.

Rice, L.B, (2012).

Gastrointestinal Bacteria Will Have Its Way. *J Infect Dis*, 206: 1334-1335.

Sachot E., Puyt J.D, (2001).

Les différents calculs du temps d'attente. *Le Point Vétérinaire*, 2001, 32, (212), p48-51.

Sanders P, (2005).

L'antibiorésistance en médecine vétérinaire : enjeux de santé publique et de santé animale. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 2005, 158, n°2, 139-145.

Schwarz, S., Et E. Chalus-Dancla, (2001).

Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Vet Res* 32:201-25.

Schwarz, S., C. Kehrenberg, et T. R. Walsh, (2001).

Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. *Int J Antimicrob Agents* 17:431-7.

Scippo . M-L, (2008).

Technologie, sécurité et qualité des aliments introduction a la qualité et la sécurité des aliments : aspects chimiques. Contrôle des résidus et des médicaments vétérinaires, page 2-36. Université de Liège, faculté de médecine vétérinaire. <http://www.adaoa.ulg.ac.be/> (Consulter le 19-01-2001).

Scott, G, (2009).

Antibiotic resistance. *Medicine*, 37(10),

Teuber M, (2001).

Veterinary use and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol.*, 5(4), 493–499.

The Responsible Use of Medicines in Agriculture Alliance. RUMA, (2006).

Guidelines. Responsible use of antimicrobials in dairy and beef cattle production. RUMAWeb site. [en-ligne], Juin 2000 (modifiée en Septembre 2005), :RUMA, <http://www.ruma.org.uk> (consultée le 8 septembre 2006).

The Federation of Veterinarians of Europe, (2006).

Code of Good Veterinary Practice. In: FVE Web site. [On-line];: FVE.

<http://www.fve.org/papers/pdf/cert/leaflet/gvp.pdf>(consultée le 8 Septembre 2006). 13p.

Toutain PL, (2007).

Le médicament vétérinaire et le médicament humain : similitudes, différences et enjeux de santé publique. In Congrès de physiologie, pharmacologie et thérapeutique. [Ne ligne]

Toulouse, 11-13 avril, ENVY-INRA, Toulouse. Disponible sur :

http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/ppt/final_med_veto_site_2007-2.ppt.

Trystram G. et al, (2012).

Réseau européen de surveillance de la résistance Bactérienne aux antibiotiques (EARS Net) : résultats 2001-2010 pour la France et place en Europe. BEH In VS. 42-43 : 477-479.

Udekwu, K.I., Parrish, N., Ankomah, P., Baquero, F. et Levin, B.R, (2009).

Functional relationship between bacterial cell density and the efficacy of antibiotics.

J Antimicrob Chemother, 63: 745-757.

Witte, W, (1998).

Medical consequences of antibiotic use in agriculture. Science, 279, 996–997.

Wiuuff, C., Lykkesfeldt, J., Svendsen, O. et Aarestrup, F.M, (2003).

The effects of oral and intramuscular administration and dose escalation of enrofloxacin on the selection of quinolone resistance among Salmonella and coliforms in pigs. ResVet Sci, 75: 185-193.

WVA/COMISA/IFAP, (1999).

Prudent use of antibiotics: global basic principles. 1999, 2p.

Liste des sites

- [1]: <http://andre.ar.free.fr/antibiotiques.pdf> consulté 16 /02/2015 à 22 :28h
- [2]: http://roneo07.free.fr/Antibioresistance_SantePublique.pdf Consulté 09/05/2015 à 23:16h
- [3]: <http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/DIUparis/Module1/Cours%20labo%20et%20ATB%20DIU%2006-%20Vincent%20JARLIER.pdf> Consulté 09 /02/2015 à 17 :20 h
- [4]: http://redev.info/Doc/Polagri/III-Pol-Agri-securite-alimentaire/III-3-Dev-local /Enquete_residusAB_Senegal.pdf Consulté 09 /05/2015 à 17:24 h