

ββREPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE -ALGER

المدرسة الوطنية للبيطرة – الجزائر

PROJET DE FIN D'ETUDES

EN VUE DE L'OBTENTION

DU DIPLÔME DE DOCTEUR VETERINAIRE

THEME

USAGE DES ANTIBIOTIQUES EN ELEVAGE AVIAIRE

Soutenu le : 26 /06/2005

Présenté par :

- ABID Smail
- AFFANE Abdallah
- SOKRI Samir

Jury :

Présidente : Madame HAFSI F. (Chargée de cours)

Promotrice : Melle BEN-MAHDI MH. (Maître de conférence)

Examineur : Monsieur MOHAMMEDI D. (Chargé de cours)

Examinatrice : Madame AMIRECHE F. (Maître assistante)

Année universitaire : 2004/2005

Remerciements

Le présent travail n'aurait pu être réalisé sans l'aide et l'orientation prodiguée par notre promotrice Mademoiselle BEN-MAHDI MH., Maître de conférence à l'Ecole Nationale Vétérinaire, à laquelle nous adressons tous nos remerciements. A cet effet, nous tenons à souligner la richesse de ses conseils et de ses recommandations joignant harmonie et rigueur scientifique.

Nous exprimons notre vive gratitude à Madame HAFSI, chargée de cours à l'Ecole Nationale Vétérinaire, pour l'honneur qu'elle nous a fait en présidant le jury.

Nos sincères remerciements vont également à Madame AMIRECHE, Maître assistante à l'Ecole Nationale Vétérinaire et Monsieur MOHAMMEDI chargé de cours à l'Ecole Nationale Vétérinaire pour avoir accepté de juger comme examinateurs ce modeste travail.

Enfin, tous ceux qui nous ont aidé de près ou de loin, que ce soit par leur amitié, leurs conseils ou leur soutien moral, trouveront dans ces quelques lignes l'expression de nos remerciements les plus vifs.

ABID Smail
AFFANE Abdallah
SOKRI Samir

*A toute ma famille,
A ma descendance que je ne connais pas encore,
A mes ami(e)s qui m'ont tant soutenu,
Aux gens de mon village Trwal,
A l'Association Culturelle et Scientifique Tahar DJAOUI,
A tous les martyrs et militant(e)s de la démocratie,
Et à toutes les personnes qui m'ont fait du mal,
Je dédie ce travail.*

Smail

*A mes parents
A mes grands-parents,
A mes frères et sœurs,
A toute ma grande famille,
A tous mes enseignants valorisant le savoir,
A tous mes amis (es) qui m'ont tant soutenu,
Et à toutes les personnes qui m'ont connu, aidé et soutenu de près ou de loin
Je dédie ce travail*

Samir

*A Toute ma famille,
A Tous mes amis,
Et à tous ceux ou toutes celles qui m'ont aimé et apprécié,
Je dédie ce travail.*

Abdallah

Résumé :

Les antibiotiques représentent aujourd'hui la première classe thérapeutique en médecine vétérinaire, et tout particulièrement en élevage avicole. Leur large utilisation a été l'un des facteurs du développement rapide de l'élevage industriel ces cinq dernières décennies.

Cet usage intensif qu'il soit thérapeutique, préventif, curatif ou zootechnique s'est malheureusement soldé par l'émergence de multiples antibiorésistances. Les nombreux échecs thérapeutiques, ainsi que la diminution de rentabilité qui en résultent, ont conduit à la mise au point de nouvelles alternatives possibles à leur utilisation.

Un usage particulièrement réfléchi et raisonné des antibiotiques en aviculture et une parfaite conduite d'élevage constituent par conséquent un impératif à la fois économique et sanitaire.

Mots clés : antibiotique, aviculture, résistance, alternatives thérapeutiques, facteurs de croissance.

Summary

The antibiotics represent today the first therapeutic class in veterinary medicine, and especially in poultry raising. Their large use was one of the factors of the fast development of the industrial breeding these last five decades.

This intensive use that it is therapeutic, preventive, curative or zootechnic is balanced itself unfortunately by the emergence of multiple antibiorésistances. The numerous therapeutic failures, as well as the reduction of profitability that result, drove to the clarification of new possible alternatives to their use.

Therefore a particularly reflexive use and reasoned of the antibiotics in aviculture and a perfect conduct of poultry breeding constitute an economic and sanitary imperative.

Key words: antibiotic, aviculture, poultry, resistance, therapeutic alternatives, growth factor

تعتبر المضادات الحيوية حالياً من أولى أصناف الأدوية المستعملة في الطب البيطري خاصة في تربية الدواجن. فقد كان استعمالهم الواسع من أحد عوامل التطور السريع للتربية الصناعية للدواجن في العشرين الخمس الأخيرة. بحيث أن الاستعمال المكثف سواء كان استشفائي و وقائياً أو ذو علاقة مع تربية الدواجن أدى إلى ظهور مقاومة ضد هذه الأدوية، و عدم النجاعة العلاجية و كذا انخفاض المر دودية، أدى إلى ضبط حلول استبدالية لهذه الأخيرة. الاستعمال العقلاني للمضادات الحيوية و التربية الناجعة للدواجن يعتبران أمر حتمي من الجانب الاقتصادي و الصحي

. مفاتيح : المضادات الحيوية, تربية الدواجن, مقاومة, استبدالية علاجية, عوامل النمو.

I- TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
I. LES ANTIBIOTIQUES.....	4
I.1. HISTORIQUE	4
I.2. DEFINITION DES ANTIBIOTIQUES.....	5
I.3. DIFFERENTES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES.....	5
I.4. MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES.....	7
I.4.1. Antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne	7
I.4.1.1. β -lactamines.....	9
I.4.1.2. Glycopeptides	9
I.4.2. Antibiotiques agissant sur les membranes.....	9
I.4.2.1. Polypeptides.....	9
I.4.3. Antibiotiques agissant sur la synthèse protéique	10
I.4.3.1. Aminosides.....	11
I.4.3.2. Tétracyclines.....	11
I.4.3.3. Phénicolés.....	11
I.4.3.4. Lincosamides, Macrolides et Streptogramines (LMS)	12
I.4.4. Antibiotiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques	12
I.4.4.1. Sulfamides et Diaminopyrimidines.....	13
I.4.4.2. Quinolones.....	15
II.UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES EN ELEVAGE AVIAIRE	17
II.1. PERTINENCE DE L'USAGE DES ANTIBIOTIQUES EN ELEVAGE	17
II.1.1. Antibiotique à usage thérapeutique	17
II.1.2. Antibiotiques à usage zootechnique (les facteurs de croissance).....	17
II.2. ANTIBIOTIQUES AUTORISES EN ALGERIE (ANIMAUX DE RENTE OU AVICULTURE).....	18
II.3. UTILISATION PRATIQUE DES ANTIBIOTIQUES EN ELEVAGE AVIAIRE FILIERE CHAIR	20
II.3.1. Rappel sur l'élevage du poulet de chair.....	20
II.3.2. Mode d'administration des antibiotiques.....	21
II.3.3. Objectifs de la thérapeutique anti-infectieuse et choix des molécules antibiotiques.....	22

III.	LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES.....	32
III.1.	DECOUVERTE ET ORIGINE DES RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES.....	32
III.1.1.	Résistance naturelle et résistance acquise.....	32
III.1.2.	Découverte des résistances acquises.....	33
III.2.	MECANISMES DES RESISTANCES ACQUISES	33
III.2.1.	L'inactivation enzymatique	34
III.2.2.	Modifications des cibles	36
III.2.3.	Diminution de la concentration cellulaire de l'antibiotique	38
III.3.	SUPPORT GENETIQUE DES RESISTANCES.....	40
III.3.1.	Résistance chromosomique	40
III.3.2.	Résistance véhiculée par les plasmides, transposons et intégrons	41
III.3.2.1.	Plasmides.....	42
III.3.2.2.	Transposons	43
III.3.2.3.	Intégrons et « gènes cassettes »	44
III.3.3.	Mécanismes de transfert de gènes	45
III.3.3.1.	Transduction	45
III.3.3.2.	Conjugaison	45
III.3.3.3.	Transformation	45
III.4.	COMMENT LIMITER LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	47
III.4.1.	Surveillance des résistances aux antibiotiques	47
III.4.2.	Guide des bonnes pratiques de l'antibiothérapie en élevage aviaire.....	48
III.4.2.1.	Dans quels cas utiliser les antibiotiques ?	48
III.4.2.2.	Choix de l'antibiotique	49

III.4.2.3.	Utilisation de l'antibiotique choisi	50
IV.	QUELQUES ALTERNATIVES AUX ANTIBIOTIQUES	53
IV.2.	PREBIOTIQUES	54
IV.3.	ENZYMES	55
IV.4.	ACIDES ORGANIQUES	55
IV.5.	HUILES ESSENTIELLES	55
	CONCLUSION.....	58

II- LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Classification des antibiotiques	6
Tableau 2: Antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance homologués en Algérie	19
Tableau 3 : Antibiotiques utilisés en thérapeutique aviaire homologués en Algérie	19
Tableau 4: Anticoccidiens additifs alimentaires chez les poulets de chair	20
Tableau 5 : Historique de l'identification des premières résistances observées pour certains antibiotiques	33
Tableau 6: Exemples de mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques par inactivation enzymatique.	34

III- LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Sites d'action des différents types d'antibiotiques.....	7
Figure 2 : Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne	8
Figure 3 : Plusieurs classes d'antibiotiques inhibent la synthèse des protéines bactériennes	10
Figure 4 : Antibiotiques inhibant la synthèse des acides nucléiques	13
Figure 5 : Voie de synthèse de l'acide folique	14
Figure 6 : Distribution de la consommation des antibiotiques entre les différentes espèces animales	21
Figure 7: Représentation schématique des principales structures pariétales bactériennes	39
Figure 8 : Représentation du locus de multirésistance de <i>S. Typhimurium</i> T104	41
Figure 9 : Structure générale des intégrons.....	44
Figure 10 : Différents mécanismes de transfert horizontal de gènes entre bactéries	46
Figure 11 : Exemple de résistance acquise aux pénicillines, amoxicilline (ou AMX) et ticarcilline (ou TIC) chez <i>E. coli</i>	47
Figure 12 : Importance quantitative de l'utilisation des différentes classes d'antibiotiques en médecine vétérinaire.	59
Figure 13 : Performance de poulets de chair recevant ou non un facteur de croissance..	60

IV- LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

AFSSA: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ARN : Acide ribonucléique.

ARNr : ARN ribosomal.

ATP: Adénosine triphosphate

C: Chromosome.

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice.

CRD: Chronic Respiratory Disease.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

DSV : Direction des Services Vétérinaires.

DHPS : Dihydroptéroate synthétase.

DHFR : Dihydrofolate réductase.

EFG : Elongation Factor Growth (Facteur d'élongation)

EP: Espace périplasmique

FDA: the Food and Drug Administration.

FVE: Federation of Veterinarians of Europe.

GC : Gène cassette.

GMQ : Gain Moyen Quotidien.

Gyr : Gyrase.

IC : Indice de Consommation.

Kpb : Kilo paires de bases.

LMR : Limite Maximale de Résidus.

LMS : Lincosamides, macrolides et streptogramines.

LPS : Lipopolysaccharide.

MADR : Ministère de l'Agriculture et du Développement Rural.

MC : Membrane cytoplasmique

ME : Membrane externe

MG : *Mycoplasma gallisepticum*.

MRC: Maladie Respiratoire Chronique.

MRSA : *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline.

MS: *Mycoplasma synoviae*.

OIE : Office International des Epizooties.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

P : Plasmide

PABA : Para-amino-benzoïque.

PBP : Penicillin Binding Protein.

PG : Peptidoglycane.

PL : Phospholipides

Plasmide R : Un plasmide contenant un ou plusieurs transposons qui portent des gènes de résistance.

QRDR : Quinolone Résistance Determining Regions.

ppm : Partie par million.

SGI1 : *Salmonella genomic island 1*.

T : Transposon.

THF : Tetrahydrofolate.

TMP-SMZ : Triméthoprime-sulfaméthoxazole.

UE : Union Européenne

INTRODUCTION



INTRODUCTION

Les antibiotiques représentent aujourd'hui la première classe thérapeutique tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. Leur large utilisation a été un des facteurs du développement rapide de l'élevage industriel ces cinq dernières décennies. Leur emploi a permis aussi la maîtrise de nombreuses pathologies parfois transmissibles à l'homme.

La rentabilité d'un élevage d'animaux de rente dépend en grande partie du coût des matières premières et de la productivité des animaux. L'utilisation d'antibiotiques à faible concentration dans l'aliment, c'est à dire comme facteur de croissance, a permis une meilleure valorisation des aliments, une réduction de l'indice de consommation et par conséquent une baisse des coûts de production.

Différentes classes d'antibiotiques ont ainsi permis le contrôle de nombreuses maladies infectieuses bactériennes affectant le poulet de chair telles que : les mycoplasmoses, les salmonelloses, les colibacilloses, pasteurelloses, l'hémophilose ou les clostridioses ...**(BRUGERE- PICOUX et SILIM, 1992).**

Malheureusement l'usage intensif et intempestif de ces antibiotiques, que ce soit à titre curatif, préventif, ou comme facteurs de croissance pendant les cinquante dernières années, s'est soldé par le développement de multiples résistances aux antibiotiques chez des bactéries pathogènes pour l'homme et l'animal, posant ainsi un réel problème de santé publique.

Certains antibiotiques tels que l'avoparcine, la tylosine, la spiramycine, la bacitracine et la virginiamycine ont vus ainsi leur usage à titre de facteurs de croissance frappé d'interdiction par l'union européenne depuis 2001 **(Directive N° VI/7767/98 de la Commission Européenne)**, Cette interdiction devrait s'étendre à tous les antibiotiques dès janvier 2006 **(Décision A5-0373/2002 du Parlement Européen).**

L'adoption de nouvelles stratégies thérapeutiques constitue par conséquent un impératif médical et économique, diverses molécules : prébiotiques, probiotiques, acides organiques, enzymes et huiles essentielles sont ainsi proposées comme des alternatives possibles.

Ce mémoire bibliographique a pour but de présenter les différentes classes d'antibiotiques utilisées en élevage aviaire, d'expliquer les principaux mécanismes du développement de résistance aux antibiotiques, de présenter une synthèse des recommandations guidant un usage raisonné des antibiotiques en élevage aviaire et de recenser enfin les principales solutions alternatives actuellement disponibles.



LES ANTIBIOTIQUES



I. LES ANTIBIOTIQUES

I.1. HISTORIQUE

C'est à la fin du dix-neuvième siècle qu'est mise en évidence l'existence de substances antibiotiques. Après que Louis Pasteur ait démontré le rôle de germes microscopiques dans l'apparition de maladies infectieuses, Émile Duchesne observe, en 1897, les propriétés bactéricides de certaines moisissures. Vers 1900, le bactériologiste Rudolf Von Emmerich isole une substance, la pyocyanase, qui détruit *in vitro* les germes du choléra et de la diphtérie, mais qui se révèle toutefois inefficace dans le traitement de ces maladies.

Au début du vingtième siècle, le médecin et chimiste allemand Paul Ehrlich tente de synthétiser des composés organiques sélectifs qui attaqueraient l'agent infectieux sans nuire à l'organisme hôte. Ses expériences aboutissent en 1909, au développement du salvarsan, composé synthétique contenant de l'arsenic et qui fait preuve d'une action sélective contre les spirochètes responsables de la syphilis. Le salvarsan reste le seul traitement de la syphilis jusqu'aux années quarante. Ensuite, il est remplacé par la pénicilline, découverte en 1928 par Alexander Fleming (qui démontre son efficacité *in vitro* contre de nombreuses bactéries pathogènes) et isolée par Ernest Chain et sir Howard Florey. Le lysozyme est également découvert par Alexander Fleming, il s'agit d'une enzyme aux fortes propriétés anti-microbiennes, mais aux applications médicales limitées, car elle a principalement pour cible des bactéries non pathogènes (**LARPENT et SANGLIER, 1989**).

En 1939, la tyrothricine, isolée à partir de bactéries vivant dans le sol par le bactériologiste américain d'origine française René Dubos, est le premier antibiotique utilisé pour traiter une maladie, un an avant que Chain et Florey testent la pénicilline chez l'homme. En 1944, le biologiste américain Salman Waksman découvre la streptomycine, employée pour traiter des maladies contre lesquelles la pénicilline est inefficace, en particulier la tuberculose (**LECHAT, 1973**).

Depuis la généralisation de l'usage des antibiotiques dans les années cinquante, les chiffres de morbidité et de mortalité ont fortement diminué. Ainsi, certaines maladies, comme la tuberculose, les pneumonies d'origine bactérienne ou encore les septicémies, classées parmi les principales causes de mortalité à l'échelle mondiale, ont considérablement reculé. Elles sont toutefois loin d'avoir disparu et la tuberculose, par

exemple, qui sévit fortement dans les pays en développement, est en nette recrudescence dans les pays industrialisés (**RUCKEBUSCH, 1981**).

I.2. DEFINITION DES ANTIBIOTIQUES

Le terme même « antibiotique » fut créé en 1889 par Paul Vuillemin. Un antibiotique est un dérivé produit par le métabolisme des micro-organismes possédant une activité antibactérienne à faible concentration et dénué de toxicité pour l'hôte. Cette notion est étendue aux molécules obtenues par hémisynthèse (**BRYSKIER, 1995**).

I.3. DIFFERENTES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques, en fonction de leur structure chimique, sont regroupés en plusieurs grandes familles.

Dans chaque famille on retrouve :

- une structure chimique voisine, plus au moins homogène ;
- des caractères physico-chimiques voisins, déterminant un devenir généralement assez proche dans l'organisme;
- une activité antibactérienne du même ordre.

Cependant, à l'intérieur d'une même famille des particularités concernant le spectre d'activité, les propriétés pharmacocinétiques ou la tolérance font l'originalité et l'intérêt de certains produits. Parmi les dizaines de milliers de molécules découvertes et étudiées dans les centres de recherche industrielles depuis 1944, seule, une centaine de produits sont utilisés en thérapeutique humaine ou animale. Ils ont un nom scientifique ou une dénomination commune internationale (DCI) et des noms commerciaux désignant le produit pur et les préparations diverses le contenant (**FONTAINE et CADORE, 1995**)

**Tableau 1: Classification des antibiotiques
(LARPENT et SANGLIER, 1989).**

Antibiotiques antibactériens		
Famille	Site d'action/ Mode d'action	Origine
β-lactamine		
Pénicilline	paroi/bactéricide	penicillium semi-synthèse
Céphalosporine	paroi/bactéricide	céphalosporium semi-synthèse
Céphamycine	paroi/bactéricide	streptomyces semi-synthèse
Aminoside	ribosomes (30 S)/bactéricide	streptomyces micromonospora semi-synthèse
Chloramphénicol	ribosome (50 S) / bactériostatique	streptomyces Synthèse
Tétracycline	ribosome (50 S) / bactériostatique	streptomyces semi-synthèse
Macrolides, Lincosamines, Streptogramines	ribosome (50 S) /bactériostatique ou bactéricide	Streptomyces
Polypeptides	membrane cytoplasmique /bactéricide	bacillus Nocardia
Quinolones	DNA gyrase/ bactéricide	Synthèse
Sulfamides, Triméthoprimes	métabolismes des folates /bactériostatique	Synthèse
Vancomycine, Novobiocine Fosfomycine	paroi/ bactéricide	Streptomyces
Acide fusidique		Fusidium
Nitrofuranes	DNA/ bactéricide	Synthèse

I.4. MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques agissent essentiellement par inhibition de réactions de synthèse variées. Ils se fixent sur des sites moléculaires de la cellule bactérienne entraînant ainsi la perturbation de diverses réactions métaboliques, sans affecter la cellule de l'hôte. C'est pour cela que les scientifiques s'évertuent à identifier des fonctions spécifiques et vitales de la bactérie qui pourraient être des cibles potentielles. Ces dernières sont caractéristiques de chaque famille (**PAGE et al, 1999**).

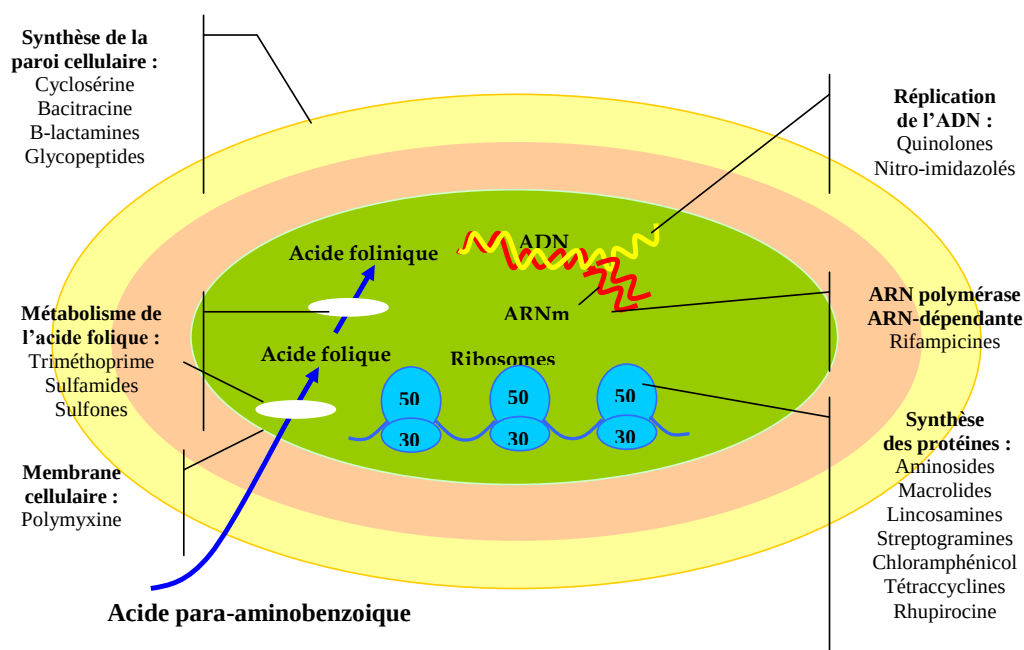


Figure1 : Sites d'action des différents types d'antibiotiques (PAGE et al, 1999).

I.4.1. Antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne

La paroi bactérienne est une cible toute indiquée pour les antibiotiques. Elle est constituée de mucopéptides. Au cours de la division cellulaire, une acétyl-muramidase induit la lyse partielle de la paroi de la cellule mère, puis une transpéptidation intervient pour synthétiser la paroi des cellules filles.

Les antibiotiques qui bloquent la transpéptidation provoquent la formation d'une paroi incomplète aboutissant à l'éclatement de la bactérie. Il est évident que les bactéries en croissance ou en formation sont les plus touchées. Ce mode d'action explique l'étroitesse du spectre de ces antibiotiques : en effet, la paroi des cocci Gram- est constituée à 60% de mucopéptides, alors que celle des bacilles Gram- n'en renferme que 10%. (NEAL, 2003).

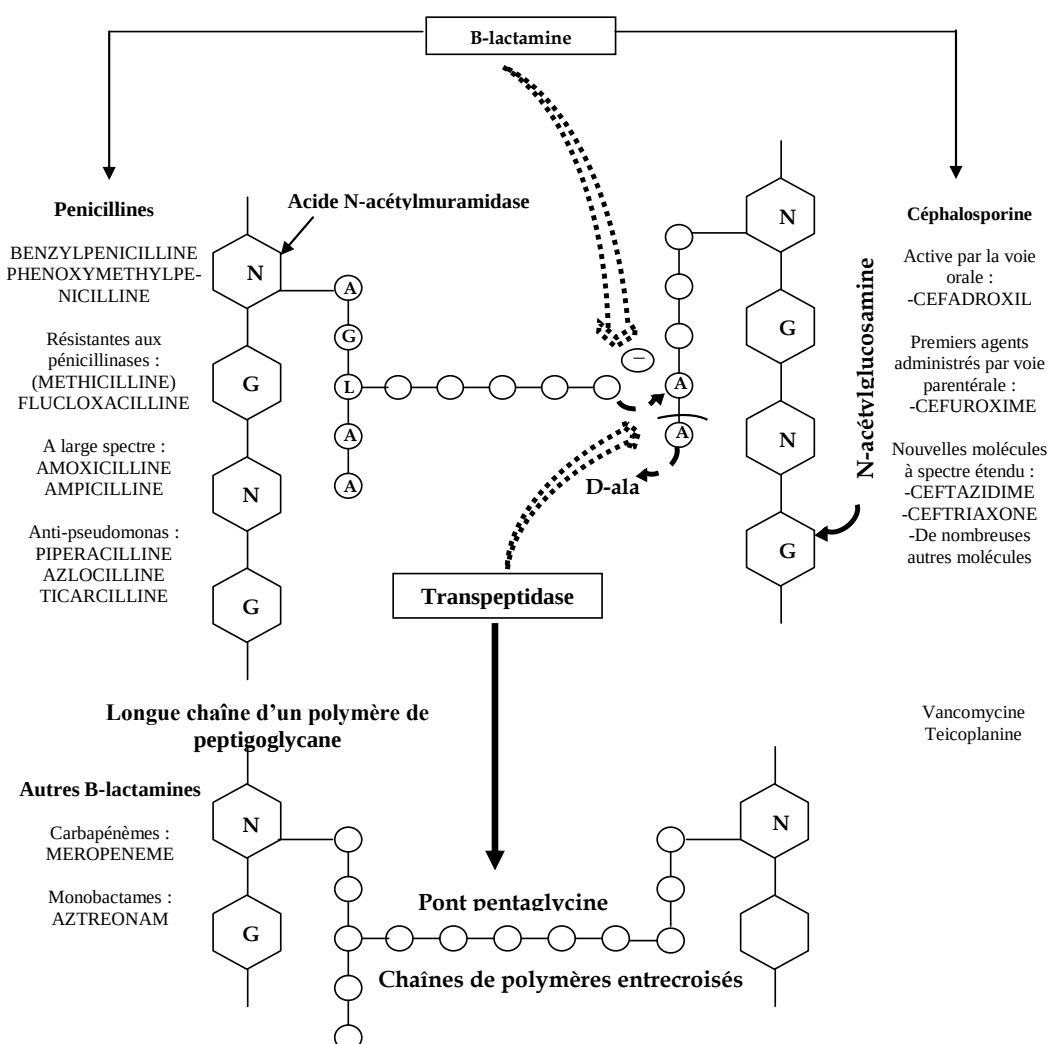


Figure 2 : Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne
(NEAL, 2003)

I.4.1.1. β -lactamines

D'une façon très schématique, les β -lactamines, parmi lesquelles on peut distinguer les pénicillines et les céphalosporines interagissent avec les sites catalytiques de plusieurs protéines enzymatiques, appelées PBP (penicillin binding protein), impliquées dans le pontage du peptidoglycane.

Les β -lactamines sont des antibiotiques bactéricides, ils exercent leur activité antibactérienne en empêchant la formation de ponts entre les chaînes polymériques du peptidoglycane qui constituent la paroi bactérienne. Cette dernière sert au maintien de la forme de la cellule bactérienne et protège la membrane cytoplasmique des effets de la pression osmotique interne.

I.4.1.2. Glycopeptides

Les glycopeptides, comme la vancomycine, inhibent les réactions de transglucosylation et de transpéptidation en se liant au motif D-alanyl-D-alanine des sous unités du peptidoglycane transférées hors du cytoplasme, inhibant ainsi leur incorporation au peptidoglycane en cours de formation.

I.4.2. Antibiotiques agissant sur les membranes

Les antibiotiques ayant une action sur la membrane cytoplasmique de la bactérie altèrent l'architecture lipidoprotéique de cette membrane et la dissocie, ce qui entraîne la lyse du cytoplasme (**MERCK, 2002**).

I.4.2.1. Polypeptides

Les polypeptides, comme la colistine et la polymixine B se comportent comme des détergents polycationiques du fait de leur propriété tensioactive. Ils déstabilisent la membrane externe en se liant au groupement phosphate des phospholipides et du lipopolysaccharide (LPS). Il s'en suit la destruction de la membrane cytoplasmique. Ce qui entraîne la fuite de composants cytoplasmiques vitaux (protéines et acides nucléiques), ainsi que la libération d'enzyme lytiques. Leur spectre d'activité concerne

surtout les germes à Gram-, notamment les colibacilles, les salmonelles, les klebsielles, les shigelles, les pseudomonas et enterobacter.

I.4.3. Antibiotiques agissant sur la synthèse protéique

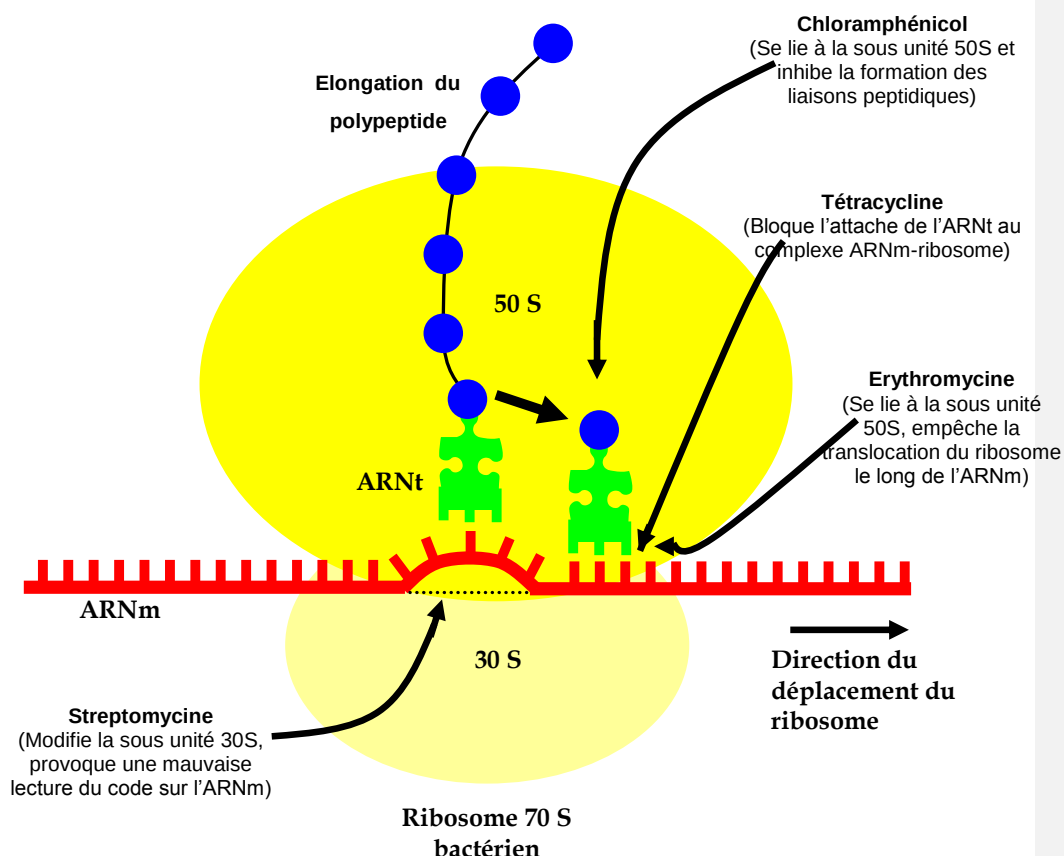


Figure 3 : Plusieurs classes d'antibiotiques inhibent la synthèse des protéines bactériennes (PAGE et al, 1999).

Plusieurs grandes classes d'antibiotiques agissent principalement en inhibant la synthèse protéique des bactéries. Ces médicaments exercent une toxicité sélective en inhibant davantage la synthèse protéique dans les bactéries que dans les cellules de l'hôte, par suite d'une fixation spécifique sur la cible bactérienne. La plupart de ces

médicament sont surtout bactériostatiques, à l'exception des aminosides qui sont bactéricides (**PAGE et al, 1999**).

I.4.3.1. Aminosides

Les aminosides pénètrent dans la bactérie via un système de transport oxygène dépendant, qui n'existe pas dans les bactéries anaérobies ou les streptocoques. Le mode d'action des aminosides est actuellement mal connu. Ils se lient à la sous unité ribosomale 30 S et inhibent la fixation du complexe ARN de transfert- acide aminé au complexe ribosome-ARN messenger. Les aminosides induisent également des erreurs de lecture de l'ARN messenger, entraînant la synthèse des protéines non fonctionnelles.

L'étape suivante dans la synthèse peptidique est la transpeptidation où la chaîne peptidique en formation fixée au site P (site de la chaîne polypeptidique en croissance) est transférée sur l'acide aminé fixé à l'aminoacyl-ARN de transfert au niveau du site A (ARN de transfert porteur d'un seul acide aminé).

I.4.3.2. Tétracyclines

Les tétracyclines pénètrent dans les microorganismes en partie par diffusion passive et en partie par un système de transport dépendant de l'énergie. Le site exact impliqué dans l'activité antibactérienne des tétracyclines n'a pas été clarifié. Il est généralement admis qu'elles interagissent avec la sous-unité 50S, par des liaisons chélates établies avec les groupes phosphates des ARN messagers, empêchant ainsi l'aminoacyl-transférase d'atteindre le site accepteur. Il en résulte une impossibilité de fixation des ARN de transfert sur les ARN messagers.

Les tétracyclines sont des antibiotiques bactériostatiques, à spectre large (bactéries à Gram+ et à Gram-). Spectre qui s'est restreint au fur et à mesure du développement des résistances (surtout des bactéries à Gram- : entérobactéries).

I.4.3.3. Phénicolés

L'action des phénicolés : molécules à large spectre d'activité, essentiellement bactériostatique, a lieu au niveau de la réaction de formation de la liaison peptidique par la peptidyl-transférase. L'inhibition de cette réaction qui fait suite à la fixation du

chloramphénicol sur la sous unité 50 S des ribosomes bactériens, entraîne un blocage de l'élongation de la chaîne peptidique et donc du cheminement des ribosomes le long de l'ARN messager. La libération du polypeptide synthétisé en fin de lecture de l'ARN messager est également bloquée.

I.4.3.4. Lincosamides, Macrolides et Streptogramines (LMS)

Les LMS, bien que structurellement différents, partagent avec les phénicolés les mêmes mécanismes d'action et d'activité antimicrobienne. Ils se fixent réversiblement à la sous unité ribosomale 50 S, bloquent la réaction de translocation du groupement aminoacyl entraînant une dissociation de la chaîne peptidique en formation.

I.4.4. Antibiotiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques

La synthèse des acides nucléiques constitue une voie importante que les antibiotiques peuvent perturber. L'activité sélective de ces divers composés sur les bactéries par rapport aux cellules eucaryotes est basée sur des caractéristiques métaboliques ou structurales spécifiques aux bactéries. Certains exercent leur effet indirectement en interrompant les voies métaboliques menant à la synthèse des acides nucléotides, d'autres agissent directement sur les acteurs intervenant dans la synthèse des acides nucléiques (**NEAL, 2003**).

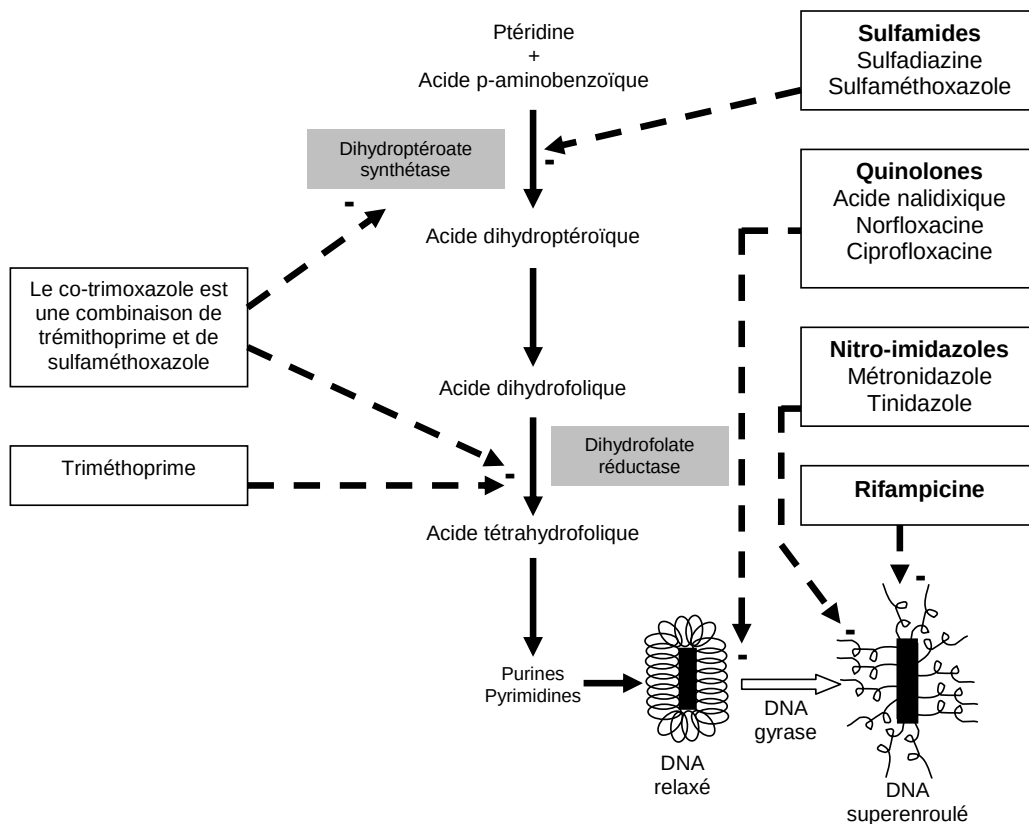


Figure 4 : Antibiotiques inhibant la synthèse des acides nucléiques
(NEAL, 2003)

I.4.4.1. Sulfamides et Diaminopyrimidines

Contrairement aux cellules eucaryotes animales, la plupart des bactéries synthétisent l'acide folique à partir de l'acide para-amino-benzoïque (PABA). Les folates sont des facteurs nécessaires à la synthèse des purines et par conséquent de l'ADN.

La synthèse d'ADN peut être antagonisée à deux étapes : par inhibition de la dihydroptéroate synthétase (DHPS) ; le cas des sulfamides, ou de la dihydrofolate réductase (DHFR) ; le cas des diaminopyrimidines.

Les sulfamides entrent en compétition avec le PABA pour la DHPS, inhibant ainsi la synthèse de l'acide folique. Ils sont bactériostatiques. Ils sont plus efficaces au stade précoce des infections aiguës lorsque les microorganismes se multiplient rapidement. Mais sont totalement inactifs sur les bactéries quiescentes.

Les diaminopyridines sont des inhibiteurs puissants de la synthèse de la DHFR et de la forme active des folates ; la tetrahydrofolate (THF).

Le triméthoprim et le sulfaméthoxazole bloquent deux étapes différentes de la synthèse de l'acide folique. Leur combinaison entraîne souvent un effet de synergie, bactéricide. Ces deux médicaments sont excrétés intacts par le rein. Leurs concentrations respectives demeurent constantes, car leurs demi-vies sont semblables. L'association triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMZ), parfois appelée cotrimoxazole, est active contre la plupart des entérobactéries, *H. influenzae* et de nombreuses souches de streptocoques et de staphylocoques. Aux concentrations atteintes dans l'urine, TMP-SMZ inhibe de nombreux entérocoques. Ce médicament est très actif sur *P. carinii*. Il est inactif sur *P. aeruginosa* et les bactéries anaérobies (PAGE et al, 1999).

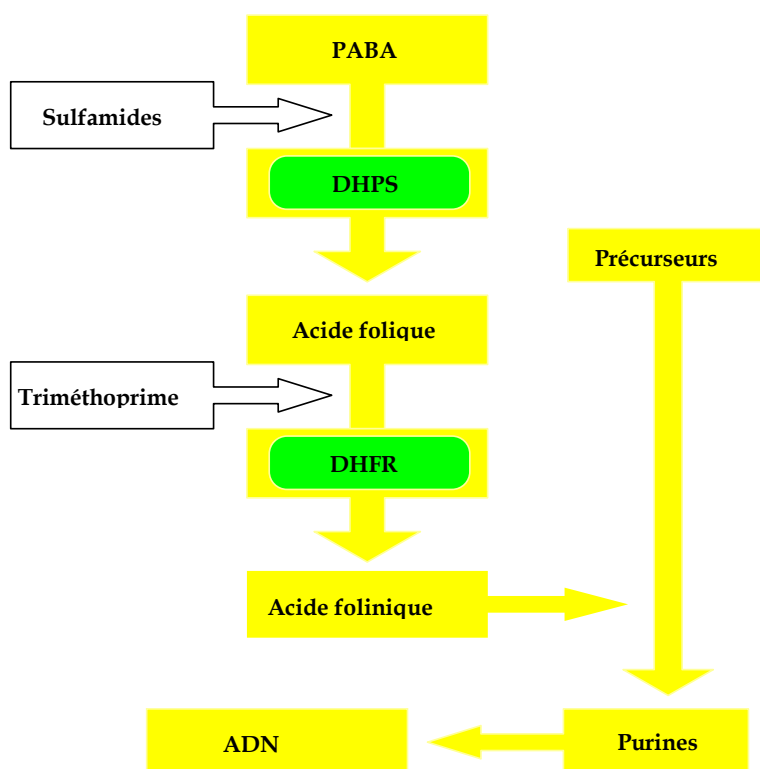


Figure 5 : Voie de synthèse de l'acide folique (PAGE et al, 1999).

I.4.4.2. Quinolones

Les quinolones inhibent l'ADN-gyrase bactériennes, enzyme responsable de l'enroulement en super hélice, de la coupure et du scellement de l'ADN bactérien.

En présence de quinolones, le superenroulement de l'ADN ne peut se faire et les brins d'ADN coupés par la gyrase ne peuvent plus se souder. Les quinolones inhibent donc la réplication d'ADN, induisant la mort de la cellule (effet bactéricide) (**LARPENT et SANGLIER, 1989**).



UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES EN ELEVAGE AVIAIRE (POULET DE CHAIR)



II. UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES EN ELEVAGE AVIAIRE (POULET DE CHAIR)

II.1. PERTINENCE DE L'USAGE DES ANTIBIOTIQUES EN ELEVAGE

II.1.1. Antibiotique à usage thérapeutique

Les indications thérapeutiques des antibiotiques sont la prévention et le traitement des infections bactériennes. A titre préventif, ils peuvent être administrés lors de périodes critiques de la vie de l'animal (vaccination, changement de régime alimentaire, stress divers,...). Les traitements sont administrés sur des périodes courtes et se font légalement sous la prescription et le contrôle d'un vétérinaire.

Les doses recommandées permettent d'atteindre des concentrations efficaces sur les bactéries potentiellement présentes au site de l'infection.

Ces médicaments sont élaborés par des laboratoires pharmaceutiques et soumis à une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par le Ministère de l'Agriculture et du Développement Rural (MADR). Au cours de son élaboration, la sécurité du consommateur est prise en compte par l'établissement de limites maximales de résidus (LMR) et le temps d'attente séparant la dernière administration du médicament de la commercialisation des denrées animales (**Décret exécutif N 90-240 du 04 août 1990**).

II.1.2. Antibiotiques à usage zootechnique (les facteurs de croissance)

Ce type d'utilisation a été fortuitement découvert lorsque des supports de fermentation utilisés par l'industrie pharmaceutique ont été utilisés en alimentation animale. L'origine de l'amélioration des résultats zootechniques enregistrés à l'époque était due aux faibles teneurs en antibiotique contenues dans ces matériaux.

Il a été démontré que les facteurs de croissance antibactériens, incorporés à des concentrations de l'ordre de 50 ppm dans l'aliment des animaux amélioraient les performances zootechniques :

- Augmentation de la vitesse de croissance (le gain moyen quotidien augmente de 0 à 5%) ;

- Amélioration de l'efficacité alimentaire (IC: indice de consommation, la quantité de matière sèche consommée pour produire 1kg de poids vif de l'animal, diminue de 2 à 5 %). Il faut donc moins d'aliment pour produire autant de viande ;
- Réduction de la période de croissance ;
- Diminution de l'écart de poids entre les sujets (homogénéité des bandes).

L'effet des facteurs de croissance s'exerce sur la flore digestive, dont ils modulent les relations symbiotiques avec l'hôte animal. A très faibles doses, les antibiotiques inhibent fortement le catabolisme de l'urée et des acides aminés des bactéries de la flore intestinale : ils augmentent donc la disponibilité des nutriments et de l'énergie pour l'animal. La production de molécules toxiques comme l'ammoniaque est également réduite entraînant en retour une diminution du taux de renouvellement de l'épithélium intestinal, épargnant les nutriments (**BORIES et LOUISOT, 1998**).

Malgré les faibles concentrations incorporées dans l'aliment, cette forme d'utilisation des antibiotiques est quantitativement importante du fait de son utilisation systématique sur de longues périodes de la vie de l'animal.

II.2. ANTIBIOTIQUES AUTORISES EN ALGERIE (ANIMAUX DE RENTE OU AVICULTURE)

La liste des antibiotiques « utilisés en tant que facteurs de croissance » (tableau 2) a toujours été limitée par rapport à la liste des antibiotiques utilisés en thérapeutique (tableau3).

Tableau 2: Antibiotiques utilisés comme facteurs de croissance homologués en Algérie (Décision portant sur l'utilisation des additifs dans l'alimentation animale, MADR, du 23/03/03).

Groupe chimique	Molécule	Utilité
Polyethers ionophores	Salinomycine; Monensin de sodium; Narasine; Semduramycine	Coccidiostatique
Orthosomycines	Avilamycine	Additif
Glycophospholipides	Flavophospholipol	Additif

Tableau 3 : Antibiotiques utilisés en thérapeutique aviaire homologués en Algérie (MADR, DSV, 2003).

famille	Molécule
Pénicilline	Amoxycilline, Ampicilline
Macrolides	Erythromycine, Josamycine, Spiramycine, Tilmicosine, Tylosine
Sulfamides & Diaminopyrimidines	Sulfadimérazine Sulfadiméthoxine, Sulfaguanidine, Sulfadiazine, Sulfaquinoxaline, Sulfamethoxypyridazine, Sulfaméthazine, Sulfadimine, Triméthoprime.
Tétracyclines	Tétracycline, Chlortétracycline, Doxycycline, Oxytétracycline
Péptides	Colistine
Quinolones	Acide oxolinique; Enrofloxacin; Fluméquine
Aminosides	Néomycine, Gentamicine.

II.3. UTILISATION PRATIQUE DES ANTIBIOTIQUES EN ELEVAGE AVIAIRE FILIERE CHAIR

II.3.1. Rappel sur l'élevage du poulet de chair

La production du poulet de chair doit obéir à une bonne gestion zootechnique. Le mode de production est fondé sur un schéma type d'organisation visant à limiter la transmission des maladies, à optimiser la croissance des animaux et les conditions d'hygiène. A l'éclosion, les poussins doivent être vifs, fermes, sains, uniformes et le nombril bien cicatrisé. La bande est démarrée dès que possible après la sortie des couvoirs. Il est exigé que tous les enclos et équipements soient prêts et fonctionnels avant l'arrivée des poussins (**JULIAN, 2004**).

Les poulets reçoivent un aliment de début à haute teneur en protéine (21-23%) durant les premiers 14-21 jours. Ensuite un aliment de croissance leur est distribué jusqu'à 28 jours et enfin un aliment de finition plus pauvre en protéine, jusqu'au moment de la commercialisation. L'ajout systématique d'antibiotiques (flavophospholipol et avilamycine) -quelques mg à 50 mg/kg d'aliment- et d'anticoccidiens (tableau 4) dans la ration alimentaire durant les trois phases d'élevage (démarrage, croissance et finition) a pour but de protéger le poulet, respectivement, de l'entérite nécrotique et des coccidioses.

**Tableau 4: Anticoccidiens additifs alimentaires chez les poulets de chair
(Règlement européen 1831/2003).**

Principe actif	Famille	Posologie	Délai d'attente
Monensine	ionophore	100-125 ppm	3 jours
Narasine (methyl-salinomycine)	ionophore	60-70 ppm	5 jours
Salinomycine	ionophore	50-70 ppm	5 jours
Semduramicine	ionophore	20-25 ppm	5 jours

*ppm : partie par million (1ppm = 1g /tonne = 1mg/kg)

II.3.2. Mode d'administration des antibiotiques

90 % des antibiotiques produits dans le monde et destinés aux animaux (27.000 tonnes/an) seraient distribués par l'aliment, tous usages confondus (facteurs de croissance, usage préventif ou curatif) (**BORIES ET LOUISOT, 1998**).

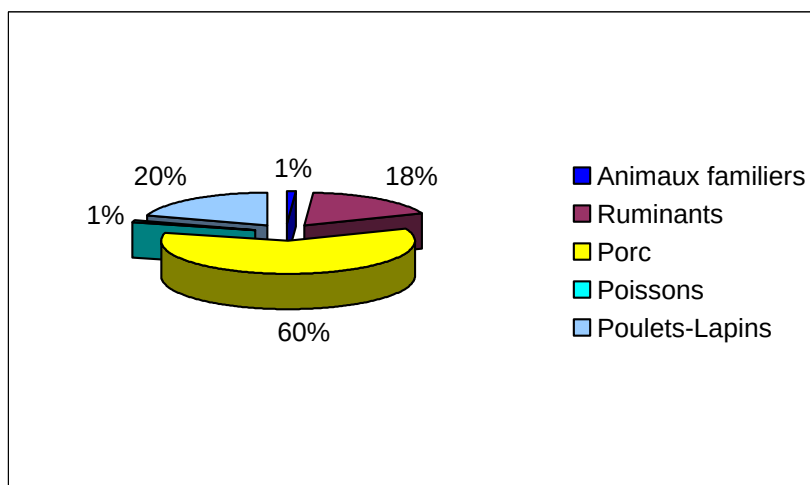


Figure 6 : Distribution de la consommation des antibiotiques entre les différentes espèces animales (BORIES ET LOUISOT, 1998)

En élevage aviaire, les antibiotiques peuvent être administrés aux animaux par voie orale, soit dans l'alimentation ou dans l'eau de boisson. Leur innocuité pour l'animal et pour le consommateur, ainsi que leur efficacité, doivent être démontrées. Des garanties de constance de composition et de pureté sont également exigées.

Les conditions d'emploi concernant les additifs sont strictement limitées par la réglementation : il doit être vérifié au préalable le respect de ces conditions garantissant l'innocuité de leur utilisation et en particulier un niveau de résidus largement inférieur aux doses journalières admissibles pour le consommateur.

Dans le cadre du médicament, les conditions d'emploi sont beaucoup moins standardisées (elles sont définies *in fine* par la prescription vétérinaire, au cas par cas) ; le contrôle se fait essentiellement *a posteriori*, par l'analyse des résidus dans les produits animaux.

Il faut noter que dans certains pays industrialisés, et notamment aux Etats-Unis, le terme additif vise toutes les utilisations dans l'aliment, que ce soit à titre curatif, préventif, ou comme facteur de croissance et les mêmes dispositions réglementaires encadrent ces différents types d'utilisation.

Au niveau mondial, les familles d'antibiotiques utilisées en élevage sont surtout les plus anciennes, maintenant moins utilisées en médecine humaine.

II.3.3. Objectifs de la thérapeutique anti-infectieuse et choix des molécules antibiotiques

Les maladies infectieuses bactériennes affectant le poulet de chair sont principalement : les mycoplasmoses, les salmonelloses, les colibacillooses ; les pasteurelloses, l'hémophilose, les clostridioses et la tuberculose. Secondairement on retrouve : les staphylococcies, les streptococcies, la spirochétose, la pseudotuberculose, la compylobacteriose ; l'hépatite à vibron et la listériose. Parfois *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* peuvent être responsables de troubles sérieux (BRUGERE- PICOUX et SILIM, 1992).

II.3.3.1. Mycoplasmoses

Les mycoplasmoses aviaires sont des maladies infectieuses, contagieuses qui affectent la poule et la dinde ainsi que de nombreuses autres espèces. Mondialement répandues, elles sont responsables de très lourdes pertes économiques. Elles résultent de l'infection des oiseaux par des mycoplasmes associés ou non à d'autres agents pathogènes et sont favorisées par les stress biologiques ou liées aux conditions d'environnement.

➤ Infection à *mycoplasma gallisepticum* (MG)

MG intervient dans l'étiologie de la maladie respiratoire chronique (MRC ou Chronic Respiratory Disease = CRD) et de la sinusite infectieuse (Infectious Sinusitis), qui résultent d'infections par MG associé le plus souvent à d'autres agents infectieux tels des virus sauvages ou vaccinaux ou des bactéries (*E. coll.*, *Haemophilus*, *Pasteurella*...) ou d'autres mycoplasmes ou des parasites (*Aspergillus*...).

Cette pathologie est favorisée par de mauvaises conditions d'ambiance (taux excessif d'ammoniac, poussières, humidité, ventilation mal réglée...), les stress subis par les oiseaux (stress sociaux, manipulations: vaccinations, tri ...), les carences alimentaires et le parasitisme.

Lorsque l'infection ne peut être évitée, les traitements anti-infectieux doivent être utilisés. Ils sont administrés soit lors de l'apparition des premiers symptômes respiratoires, soit en milieu contaminé ou lors de suspicion d'infection du lot, lors des périodes critiques d'élevage (vaccinations 3ème semaine).

Les molécules les plus employées sont les macrolides (tylosine, spiramycine), les tétracyclines (chlortétracycline, oxytétracycline), les aminoglycosides (néomycine, gentamicine, spectinomycine, lincomycine) et les quinolones (enrofloxacin).

➤ Infection à *Mycoplasma synoviae*

Mycoplasma synoviae (MS) peut infecter dans les conditions naturelles la poule, la dinde ou la pintade. Il est responsable chez ces espèces d'infections cliniques ou subcliniques de l'appareil respiratoire supérieur ainsi que de retards de croissance. Dans certaines circonstances, il peut également provoquer des lésions articulaires qui occasionnent des saisies très importantes au niveau des abattoirs.

Les méthodes de contrôle des infections à MS sont identiques à celles décrites pour MG.

II.3.3.2. Salmonelloses

Les salmonelloses sont des maladies infectieuses, contagieuses, virulentes et inoculables dues à la multiplication dans l'organisme d'un des germes du genre *Salmonella*.

Chez les oiseaux, plus de 200 sérotypes de *Salmonella* ont été identifiés et la maladie s'exprime cliniquement, en fonction de la date d'infection et de l'âge des malades par des troubles génitaux, digestifs ou organiques extrêmement variés.

Le traitement anti-infectieux du cheptel avicole reconnu atteint de salmonellose à *salmonella enteritidis*, *typhimurium*, *typhi*, *arizona*, *dublin*, *paratyphi* et *pullorum gallinarum*, est interdit (**Article 8, Arrêté interministériel N°06 du 20/01/2003**).

II.3.3.3. Colibacilloses

Contrairement à ce qui se passe chez les mammifères, *Escherichia coli*, chez les volailles, n'est qu'assez peu impliqué en pathologie digestive mais participe à des syndromes variés évoluant sous forme septicémique ou localisée: maladie respiratoire chronique, omphalite, synovite, coligranulomatose, salpingite.

Le traitement fait appel aux anti-infectieux, aux antibiotiques plus particulièrement, et ne présente aucun caractère d'originalité. Il convient donc de respecter les règles usuelles de l'antibiothérapie et de ne pas oublier en premier lieu que la fréquence des polyrésistances du germe aux antibactériens impose pratiquement le recours à l'antibiogramme. Parmi les produits les plus utilisés nous citerons: les sulfamides potentialisés (triméthoprim et sulfaquinoxaline par exemple); la soframycine; la fluméquine et l'apramycine (sulfate).

Les résistances sont plus fréquentes avec les antibiotiques plus anciens comme la streptomycine et les tétracyclines. La fréquence de l'association mycoplasmoses-colibacillose impose souvent l'usage d'associations médicamenteuses comprenant des macrolides (streptomycine et spiramycine ou streptomycine et tylosine par exemple). Il est naturellement essentiel de tenir compte de la capacité de chaque antibiotique distribué *per os* à franchir la barrière intestinale pour aller agir au niveau des voies respiratoires (aminosides et polymyxines ne diffusent pas).

II.3.3.4. Hémophilose

L'hémophilose aviaire, appelée encore coryza infectieux des gallinacés, est une maladie infectieuse contagieuse provoquée par une bactérie Gram négative, *Haemophilus paragallinarum*. Elle est caractérisée cliniquement par inflammation aiguë de la muqueuse nasale et des sinus infra-orbitaires, accompagnée le plus souvent d'une conjonctivite catarrhale et fibrineuse.

De nombreuses substances anti-infectieuses sont actives contre *Haemophilus paragallinarum*; il est sensible à l'érythromycine, à la gentamicine, à la spectinomycine, aux tétracyclines, à la furazolidone, et aux associations sulfamides-triméthoprim.

L'intervention thérapeutique doit avoir lieu le plus tôt possible, afin de limiter les baisses de production. Car ces produits, donnés de préférence par l'eau de boisson,

n'assurent malheureusement qu'une guérison clinique; les rechutes ou le portage chronique sont fréquemment observés.

II.3.3.5. Clostridioses

Les clostridioses aviaires les plus importantes sont le botulisme, l'entérite ulcérate, l'entérite nécrotique et la dermatite ulcérate. Elles peuvent également induire des cas d'omphalite.

➤ Botulisme

Le botulisme est de répartition mondiale mais reste peu fréquent chez les poulets en raison des conditions d'hygiène dans les élevages. Sur les 8 types de toxines connus, on observe surtout le type C chez les Oiseaux (plus occasionnellement les types A et B).

Le traitement avec l'apport d'antitoxine ne peut être envisagé que chez des animaux de grande valeur. Il faut surtout éviter l'apparition de cette clostridiose en respectant les mesures de prophylaxie sanitaire en particulier l'enlèvement fréquent des cadavres dans les élevages. Des essais de vaccination se sont révélés efficaces chez le Faisan.

➤ Entérite ulcérate

Cette clostridiose fut décrite chez la Caille puis dans d'autres espèces aviaires comme le Poulet, le Faisan et la Perdrix. Due à *Clostridium colinum*, elle apparaît le plus souvent à la suite d'un stress (mauvaises conditions hygiéniques) et/ou d'une autre affection (coccidiose, maladie de Gumboro). Elle sera surtout observée chez les poulets âgés de 4 à 15 semaines. Les oiseaux atteints apparaissent apathiques, anorexiques avec un plumage ébouriffé. La mortalité varie de 2% à 12%.

L'atteinte de la muqueuse intestinale débute par de petits ulcères ronds qui deviennent progressivement coalescents et plus profonds (en cratères) et même perforants avec une péritonite. On peut fréquemment observer une infestation coccidienne associée avec l'apparition de membranes diphtéroïdes pouvant entraîner une confusion

avec l'entérite nécrotique. La rate est hypertrophiée, hémorragique et le foie peut présenter des lésions nécrotiques.

Une antibiothérapie dirigée contre les germes Gram positif peut se révéler efficace. Il faut aussi penser à la fréquente association avec une coccidiose, cette affection parasitaire nécessitant un traitement spécifique.

➤ **Entérite nécrotique**

Cette affection est rencontrée sporadiquement chez les jeunes âgés d'environ 4 semaines mais aussi les oiseaux adultes. Elle est due à *Clostridium perfringens* type C (et A). Ces bactéries peuvent être retrouvées dans le contenu intestinal des animaux sains.

La maladie peut apparaître à la suite d'un changement de la ration alimentaire (excès de farines de poisson ou de blé) ou être associée à une coccidiose intestinale, les conditions d'hygiène (litière ou aliment riche en clostridies) jouant un rôle déterminant.

Les animaux atteints seront surtout des poulets âgés de 2 à 4 semaines en bon état d'entretien. Les oiseaux présentent une apathie, une diarrhée noirâtre parfois sanguinolente (évoquant une coccidiose).

Les lésions siègent principalement au niveau de l'intestin grêle (iléon et surtout jéjunum). On peut également observer une atteinte hépatique, des lésions rénales et des hémorragies intramusculaires.

L'apport d'antibiotiques dans la ration (virginamycine, bacitracine, pénicilline tétracycline...) permet une diminution du nombre de clostridies.

➤ **Dermatite gangreneuse**

Cette affection (encore appelée oedème malin) peut être due à différentes clostridies telles que *Clostridium perfringens* type A, *Clostridium septicum*, *Clostridium novyi* et *Clostridium sordellii*. Parfois la clostridie peut être associée à *Staphylococcus aureus* et parfois à *Escherichia coli*. Il peut s'agir de la surinfection d'une lésion cutanée ou, au contraire, de la conséquence d'une clostridiose septicémique avec localisation sous-cutanée (oedème malin aviaire). Elle apparaît souvent à la suite d'une autre maladie (maladie de Gumboro, une adénovirose...) chez des oiseaux âgés de 4 à 10 semaines dans les locaux humides et chauds.

La durée de la maladie est généralement courte (moins de 24 heures). Les animaux sont le plus souvent retrouvés morts. Le taux de mortalité est très variable, de 1% à 60%. L'apport d'antibiotiques (tétracyclines, pénicilline) peut parfois se révéler efficace.

II.3.3.6. Tuberculose

La tuberculose est une maladie infectieuse, contagieuse, inoculable, commune à l'homme et à de nombreuses espèces animales, domestiques et sauvages. Cette zoonose dont l'agent étiologique est une mycobactérie spécifique est caractérisée:

- **sur le plan clinique** par une évolution généralement chronique, de symptômes très variés en rapport avec la localisation du processus infectieux (troubles locomoteurs, digestifs, respiratoires, tégumentaires ou muqueux...),
- et **sur le plan anatomopathologique** par des lésions nodulaires blanchâtres, de taille variable, qui sont le siège d'une nécrose de caséification.

L'importance de la tuberculose aviaire est à nuancer de nos jours sur le plan économique au regard de son épidémiologie, la maladie ne se rencontrant presque plus dans les élevages industriels; elle se limite essentiellement aux élevages fermiers de volaille. C'est surtout sur le plan hygiénique que la tuberculose aviaire pose un problème de santé publique en raison de la possibilité de transmission de la maladie à l'homme.

La tuberculose aviaire ne se traite pas, non pas parce que *Mycobacterium avium* est insensible aux drogues actives sur *M. tuberculosis* mais bien évidemment pour des raisons hygiéniques. Aussi faut-il rechercher l'adhésion du propriétaire pour l'élimination des sujets tuberculeux.

II.3.3.7. Autres affections bactériennes

➤ Staphylococcies

Les infections staphylococciques, fréquentes chez les oiseaux, sont généralement dues à *Staphylococcus aureus*. Elles peuvent être observées dans la plupart des espèces où elles déterminent des lésions suppuratives à localisations multiples.

Les affections où l'on peut isoler *Staphylococcus aureus* sont nombreuses : omphalites, septicémie, abcès, bursite septique du sternum, dermatite gangreneuse...

La guérison étant très difficile à obtenir une fois les lésions installées, il est préférable d'éliminer les malades. On peut néanmoins effectuer en tout début d'évolution de la maladie une antibiothérapie pendant au moins 12 jours (tétracyclines, ampicilline, sulfamides...). Il est cependant nécessaire de choisir l'antibiotique en fonction des résultats de l'antibiogramme car les staphylocoques sont souvent antibiorésistants.

➤ **Streptococcies**

Les streptococcies sont relativement peu fréquentes chez les oiseaux malgré leur répartition mondiale. Ces streptocoques peuvent être responsables d'infections aiguës septicémiques ou chroniques avec un taux de mortalité variant de 0,5 à 50%.

Certains antibiotiques (pénicilline, érythromycine, tétracyclines...) semblent être efficaces dans le traitement des formes aiguës. On peut observer le développement d'antibiorésistances.

➤ **Spirochétose ou Borréliose**

Les borrélioses aviaires sont transmises par des tiques (*Argas persicus*). Chez les oiseaux on connaît principalement *Borrelia anserina* qui ne semble pas affecter l'homme. Les oiseaux atteints sont dépressifs, cyanosés, parfois diarrhéiques (diarrhée blanchâtre riche en cristaux d'urates) et semblent paralysés. On observe surtout une anémie marquée.

Dans les régions où la spirochétose est enzootique, une antibiothérapie (pénicilline, tétracyclines...) peut se révéler efficace.

➤ **Pseudotuberculose**

La pseudotuberculose aviaire est caractérisée par une septicémie aiguë de courte durée suivie d'infections chroniques localisées avec l'apparition de nodules caséux rappelant la tuberculose. Elle est due à *Yersinia (Pasteurella) pseudotuberculosis*, germe Gram négatif et peut être rencontrée dans de nombreuses espèces aviaires (dindons, canards, oies, poulets, pintades, oiseaux de volière...).

Une antibiothérapie peut être préconisée pour diminuer le taux de mortalité (streptomycine, tétracyclines).

➤ **Campylobactériose et Hépatite à vibron**

La campylobactériose apparaît actuellement comme une zoonose importante affectant de nombreuses espèces (oiseaux et mammifères). L'agent causal *Campylobacter jejuni* a été isolé chez des oiseaux atteints d'une hépatite alors appelée "hépatite à vibron" (*Vibrio hepaticus*).

Il est impossible de réduire l'infection chez des animaux contaminés sur litière. Seule une décontamination comprenant un changement de la litière et une désinfection avec vide sanitaire de 7 jours permet d'éliminer les campylobacters présents dans les bâtiments. La contamination des volailles au cours de la croissance est cependant difficile à éviter. Il importe surtout de décontaminer les carcasses de volailles (irradiation, désinfectants) pour éviter une contamination humaine.

➤ **Listériose**

La listériose peut être observée occasionnellement chez de nombreuses espèces aviaires. Le germe responsable, *Listeria monocytogènes*, Gram positif, est très répandu et particulièrement résistant dans la nature. Il peut être présent dans le tractus intestinal de nombreuses espèces d'oiseaux et de mammifères. La listériose est une zoonose.

La listériose peut apparaître chez les oiseaux sous une forme septicémique avec des cas de mort subite (splénomégalie, foyers de nécrose sur le foie et le cœur) ou sous une forme nerveuse encéphalique (torticolis, paralysie). Parfois une diarrhée peut être observée. En aviculture les tétracyclines ont été recommandées pour lutter contre la listériose.

➤ **Autres bactéries**

Pseudomonas aeruginosa, germe Gram négatif, peut être responsable d'une mortalité des embryons ou des jeunes poussins dans les couvoirs. Parfois l'explosion des oeufs peut être cause d'une contamination par la voie aérienne des poussins éclos. Il peut être également isolé dans des cas de septicémie. Les symptômes seront une apathie, un oedème facial, une diarrhée, une conjonctivite...

CHAPITRE II _____ Usage des antibiotiques en élevage aviaire

Proteus peut être isolé lors de mortalité embryonnaire, de septicémie, d'arthrite (*Proteus vulgaris*) ou de salpingite (*Proteus mirabilis*).



LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES



III. La résistance aux antibiotiques

Une souche est dite « résistante » lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement des autres souches de la même espèce (**OMS, 1961**).

Une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration que l'on peut atteindre *in vivo* (**POYART, 2002**).

Ces définitions montre clairement que la résistance aux antibiotiques n'est pas seulement un problème microbiologique mais tient compte également des aspects pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et cliniques.

III.1. DECOUVERTE ET ORIGINE DES RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES

III.1.1. Résistance naturelle et résistance acquise

La résistance naturelle pour un antibiotique est commune à toutes les bactéries d'une même espèce, elle permet de définir le spectre d'action d'un antibiotique. Elle peut être due à la présence de gènes chromosomiques communs aux bactéries d'une même espèce. Ainsi, plusieurs espèces du genre *Streptomyces* possèdent des gènes leur permettant d'échapper à l'action des antibiotiques qu'elles produisent naturellement (**POYART, 2002**). La résistance naturelle peut également être due à des particularités structurales. Ainsi, la présence d'une membrane naturelle de perméabilité sélective rend les bactéries à Gram négatif intrinsèquement résistantes à certains antibiotiques de poids moléculaire relativement élevé, comme les glycopeptides (**BRYSKIER, 1999**).

Le terme de **résistance acquise** est utilisé pour désigner des processus permettant à des bactéries appartenant à une espèce naturellement sensible de devenir résistante à un ou plusieurs antibiotiques. Les résistances acquises sont déterminées par des modifications génétiques ayant pour origine une mutation chromosomique ou l'acquisition de nouveaux gènes par transfert horizontal (**VANDÈLE, 2004**).

Commentaire [B1]:

III.1.2. Découverte des résistances acquises

Les antibiotiques sont utilisés depuis plus de 60 ans. Pendant toute cette période, une pression de sélection a été exercée sur les écosystèmes bactériens en particulier chez l'homme et les animaux, ce qui a abouti à l'émergence de bactéries résistantes. Le phénomène des résistances s'est développé quelques années après l'apparition du premier antibiotique. Ensuite, chaque fois qu'a été mis au point un nouvel antibiotique, les bactéries s'y sont adaptés plus ou moins vite (EMEA, 1999).

Tableau 5 : Historique de l'identification des premières résistances observées pour certains antibiotiques (BRYSKIER, 1999, EMEA, 1999).

Antibiotique	Découverte	Premières utilisations en thérapeutique	Premières résistances identifiées
Pénicilline	1940	1942	1943
Streptomycine	1944	1947	1947
Tétracycline	1948	1952	1956
Erythromycine	1952	1955	1956
Acide nalidixique	1960	1962	1966
Gentamicine	1963	1967	1970
Céphalosporines	date non disponible	1980	1985
Fluoroquinolones	1978	1982	1985

III.2. MECANISMES DES RESISTANCES ACQUISES

Les mécanismes mis en œuvre par les bactéries pour résister aux antibiotiques sont variés. Certains mécanismes confèrent spécifiquement une résistance à un antibiotique ou à une famille d'antibiotiques. D'autres mécanismes présentent une spécificité d'action plus faible et peuvent donc conférer une résistance à de nombreux antibiotiques.

Trois mécanismes majeurs sont impliqués dans les résistances aux antibiotiques : L'inactivation enzymatique, la protection, le remplacement ou la modification des cibles et la diminution de la concentration intracellulaire de l'antibiotique (**MEUNIER et MARTEL, 2002**).

III.2.1. L'inactivation enzymatique

De nombreuses enzymes sont connues pour inactiver les antibiotiques. Certaines détruisent directement la molécule antibiotique, ce sont principalement les bêta-lactamases, les hydrolases et les estérases. D'autres enzymes se contentent d'inactiver les antibiotiques en ajoutant sur la molécule des groupements acétyl, adényl ou phosphorique.

Tableau 6: Exemples de mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques par inactivation enzymatique (Chaudron, 2003).

Mécanisme	Antibiotique	Enzymes	Localisation du gène	Bactéries possédant cette enzyme
Hydrolyse	bêta-lactamines	bêta-lactamases	P, T	Gram+, Gram-, aérobies et anaérobies
	Macrolides	Estérases	P, GC	Gram+, Gram-
Modification chimique	Aminosides	acétyl-, adényl-, phosphotransférase	P, T, GC, C	Gram+, Gram-, aérobies
	Macrolides	Phosphotransférase	P, T, C	<i>Escherichia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Staphylococcus</i>
	Tétracyclines	Oxyréductase	T	<i>Bacteroides</i>

* P = plasmide, T = transposon, GC = gène cassette, C = chromosome

La résistance aux bêta-lactamines est due principalement à l'existence de bêta-lactamases, enzymes capables de scinder le noyau bêta-lactame qui est communs à toutes les bêta-lactamines. Les bêta-lactamases sont nombreuses, on distingue entre autres les pénicillinases et les céphalosporinases.

Chez les bactéries Gram négatif, les bêta-lactamases sont excrétées dans l'espace périplasmique tandis que chez les bactéries Gram positif, les bêta-lactamases sont excrétées à l'extérieur de la cellule. Chez les bactéries Gram positif, l'expression des gènes codant pour les bêta-lactamases est habituellement **induite** à la différence des bactéries Gram négatif où elle est plus généralement **constitutive** (**BRYSKIER, 1999** et **YULI, 1994**).

L'inactivation des aminosides est réalisée par différentes enzymes qui, en ajoutant des radicaux sur les molécules, vont inhiber leur fixation aux sous-unités ribosomales. Au nombre de trente, ces enzymes sont classées en trois familles, en fonction du radical qu'elles vont ajouter à la molécule d'antibiotique :

- Les N-acétyltransférases
- Les O-nucléotidyltransférases
- Les O-phosphotransférases.

Chacune de ces familles compte un nombre important d'enzymes qui diffèrent par la nature de leurs substrats.

Les N-acétyltransférases utilisent comme donneur l'acétyl-coenzyme A et affectent les fonctions aminées.

Les O-nucléotidyltransférases et O-phosphotransférases utilisent toute deux l'ATP comme donneur et affectent les fonctions hydroxyles. Les gènes codant pour ces enzymes modifiant les aminosides sont souvent présents sur des plasmides et inclus dans des transposons (**SCHORDERET et al, 1989**).

L'inactivation des macrolides est réalisée par trois types d'enzymes : les estérases, les hydrolases et les transférases. La plupart des gènes codant pour ces enzymes sont associés à des plasmides.

Dans le cas des **tétracyclines**, il existe chez les bactéries anaérobies du genre *Bacteroides* une enzyme, l'oxydoréductase, capable de modifier la molécule de tétracycline en présence d'oxygène et de NADPH (**PATRICK, 2003**).

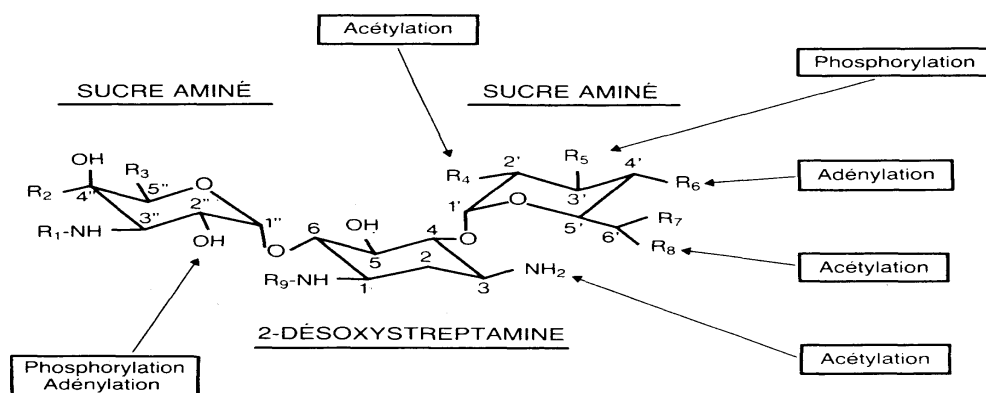


Figure 6 : Sites d'action des différents enzymes inactivant les aminosides (SCHODERET et al, 1989).

III.2.2. Modifications des cibles

Protection de la cible

Certaines bactéries résistent aux tétracyclines grâce à un système de protection ribosomale. Ce système est composé de protéines cytoplasmiques qui présentent une grande homologie avec les facteurs d'élongation ribosomale EFG et EF-Tu. Ces protéines ont aussi la faculté de promouvoir l'activité GTPasique. Ces protéines protectrices sont codées par les gènes *tét*. Il existe 8 classes de gènes *tét* dont certains se retrouvent communément sur des transposons qui peuvent être transférés à une large variété d'hôtes (en particulier le gène *tét* (*M*)) (DUVAL et SOUSSY, 1995).

Modification chimique de la cible

La modification de cible par les ARNr méthylases a été détectée chez de nombreuses bactéries Gram positif ainsi que quelques bactéries Gram négatif (*Escherichia coli*, *Bacteroides spp.*). Ces ARNr méthylases sont codées par le gène *erm* qui est lui même porté par un plasmide ou un transposon. Le produit de ce gène va modifier un résidu adénine dans une région conservée de l'ARNr 23S. Cette méthylation confère à la bactérie une résistance croisée aux macrolides, lincosamides et streptogramines du groupe B. On parle de résistance MLS (PATRICK, 2003).

Surproduction des cibles

Des mutations chromosomiques de certains gènes (*dhfr*) peuvent provoquer la surproduction de certaines enzymes comme la dihydrofolate réductase, ce qui entraîne une résistance au triméthopime (**COURVALIN, 1997**).

Remplacement de la cible par une structure résistante

Les résistances aux sulfamides et au triméthopime sont dues à des gènes exprimant des variants des enzymes cibles, dihydroptéroate synthétase (DHPS) et dihydrofolate réductase (DHFR), respectivement insensibles aux sulfamides et au triméthopime.

Deux gènes, *sulII* et *sulIII*, portés par des transposons et des plasmides, et exprimant des DHPS hautement résistantes aux sulfamides, ont été identifiés chez des bactéries Gram négatif. Pour le triméthopime, une vingtaine de gènes de résistance, phylogénétiquement séparés, exprimant des DHFR insensibles à l'antibiotique, ont été caractérisés. Ils se propagent efficacement sous forme de cassettes dans des intégrons, et sur des transposons et des plasmides. Il existe également de nombreux exemples de résistance chromosomique avec divers degrés de complexité, allant des simples changements de bases dans les gènes cibles aux échanges par transformation et recombinaison de gènes entiers ou de partie de gènes, formant des structures de gènes en mosaïque.

L'acquisition de PBP (Penicillin Binding Protein) résistantes aux bêta-lactamines est la cause de la résistance à la méthicilline chez *Staphylococcus*. Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (MRSA) sont non seulement résistants aux pénicillines mais aussi aux céphalosporines, carbapénèmes et monobactames. Des PBPs avec une moindre affinité pour les bêta-lactamines ont également été trouvées chez des streptocoques et des entérocoques (**ROY, 1997**).

Mutation génétique et altération de la cible

Le mécanisme majeur de résistance aux quinolones est l'altération des enzymes cibles que sont l'ADN gyrase et la topoisomérase IV. L'ADN gyrase est composée de 2 sous unités Gyr A et de sous unités Gyr B. La topoisomérase IV est composée de 2 sous unités *Par C* et de 2 sous unités *Par E*.

Selon certaines études, la cible primaire des quinolones serait chez *Escherichia coli* la sous unité GyrA de l'ADN gyrase. Chez d'autres bactéries, Gram+, comme *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*, la cible principale des quinolones serait la topoisomérase IV (GRIFFITHS et al, 2002).

Les sous unités Gyr A et Par C possèdent toute deux une région N-terminale impliquée dans la résistance aux quinolones. Ces régions sont appelées QRDR (quinolone resistance determining regions). Des substitutions d'acides aminés dans ces régions induisent une résistance aux quinolones. Des mutations dans les sous unités Gyr B et Par E sont parfois mises en cause dans la résistance aux quinolones. Une mutation dans l'ARN ribosomal 16S a été identifiée chez *Propionibacterium acné*, elle confère à la bactérie une résistance à la tétracycline. Cette mutation consiste en un simple échange entre 2 bases : 1058G devient 1058C. La position 1058 est localisée dans une région qui joue un rôle important dans l'arrêt de l'élongation de la chaîne peptidique.

Des mutations sur les ARNr 23S et 16S ont été mises en évidence chez des mycobactéries, entraînant des résistances respectivement aux macrolides et aux streptogramines. Chez de nombreuses bactéries, une mutation sur le gène codant pour la protéine ribosomale S12 va induire une résistance aux streptogramines (ROY, 1997).

III.2.3. Diminution de la concentration cellulaire de l'antibiotique

La structure de la paroi cellulaire et de la membrane des bactéries à Gram positif diffère nettement de celle des bactéries à Gram négatif (Figure 7). Dans les bactéries à Gram positif, de nombreuses couches de peptidoglycane recouvrent la membrane cellulaire ; il n'existe pas de barrière notable à l'entrée des antibiotiques. À l'inverse, les bactéries à Gram négatif possèdent une membrane externe avec une grande quantité de lipopolysaccharides et une membrane interne qui constitue la véritable membrane cytoplasmique. La membrane interne est recouverte par beaucoup moins de couches de peptidoglycanes que celle des bactéries à Gram positif et est séparée de la membrane externe par l'espace périplasmique. La membrane externe comporte une bicouche de phospholipides et des canaux aqueux formés par des protéines de la membrane externe et dénommées «porines» (PRESCOT et al, 2003). La pénétration des médicaments dans les bactéries à Gram négatif est donc malaisée. Elle est facilitée pour les médicaments lipophiles, quant à ceux qui sont hydrophiles et de petit poids

moléculaire, ils peuvent pénétrer par les canaux. Des modifications des porines ou des lipopolysaccharides de la membrane externe peuvent induire une résistance en réduisant le passage transmembranaire des antibiotiques. La diminution de perméabilité concerne souvent plusieurs antibiotiques et aboutit alors à une multirésistance. (PAGE et al, 1999).

Récemment, un autre mécanisme majeur permettant de maintenir une concentration intracellulaire non inhibitrice a été mis en évidence, il s'agit de l'**efflux actif** des antibiotiques par des pompes spécifiques ou multidrogues. Certaines mutations dans des gènes régulateurs de bactéries à Gram négatif entraînent une activation de pompes à efflux capables d'expulser hors de la bactérie des antibiotiques appartenant à des familles différentes (chloramphénicol, quinolones, tétracyclines). Il en résulte une sensibilité moindre à ces composés (POYART, 2002).

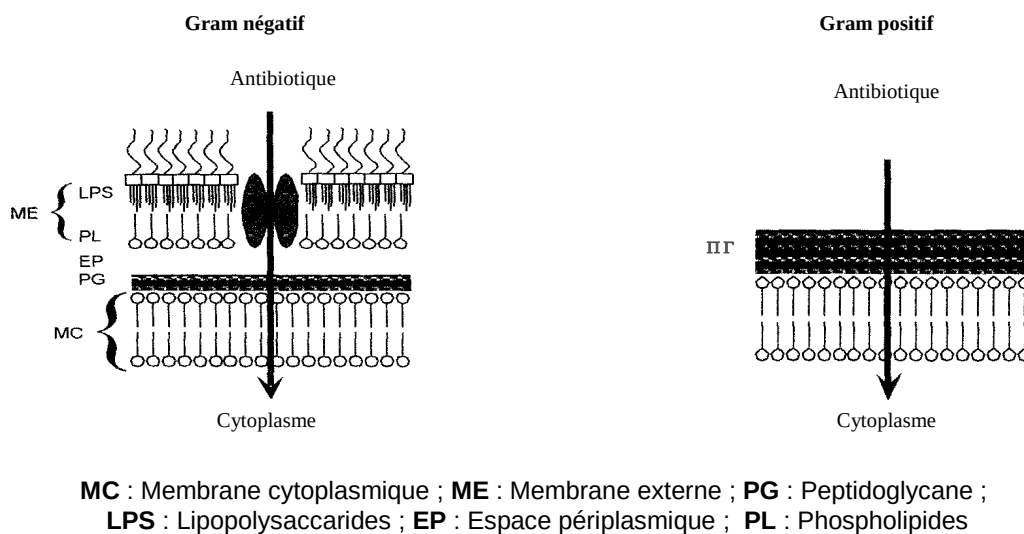


Figure 7: Représentation schématique des principales structures pariétales bactériennes (POYART, 2002)

III.3. SUPPORT GENETIQUE DES RESISTANCES

La dissémination des gènes de résistance nécessite leur présence sur des supports génétiques ou leur capture par des systèmes spécifiques capables d'assurer cette dissémination. Ces supports peuvent être le chromosome, les plasmides, les transposons ou les intégrons (MERLIN et TOUSSAINT, 1999).

III.3.1. Résistance chromosomique

Elle peut être due soit à des mutations soit à la présence de gènes de résistance impliquant d'autres mécanismes de résistance.

La résistance par mutation présente un certain nombre de caractéristiques :

- Apparition spontanée et avec une fréquence comprise entre 10^{-6} et 10^{-10} par génération.
- Transmission verticale.
- Apparition indépendante de l'usage d'antibiotique.

Généralement cette mutation est perdue ou réparée par les mécanismes cellulaires. Les bactéries mutantes sont théoriquement désavantagées en absence de pression de sélection. Toutefois, on est fréquemment confrontés à des mutants, isolés en élevage ou à l'hôpital, ne semblant pas souffrir d'un réel désavantage.

Certains scientifiques considèrent le problème des résistances par mutations comme minime par rapport aux résistances transférables horizontalement.

La présence sur le chromosome de gènes de résistance est également observée. C'est en particulier le cas des *Salmonella Typhimurium* de lysotype 104, qui véhiculent un large locus de multirésistance chromosomique, localisé dans une structure particulière appelé îlot génomique SGI1 (*Salmonella genomic island 1*) (MEUNIER ET MARTEL, 2002).

La résistance aux antibiotiques est conférée par :

- le gène *pse-1* pour les bêtalactamines ;
- le gène *sulI* pour les sulfamides ;
- le gène *tet R* et *tet A* pour les tétracyclines ;
- le gène *flo R* pour les phénicolés ;
- le gène *aadA2* pour les aminosides.

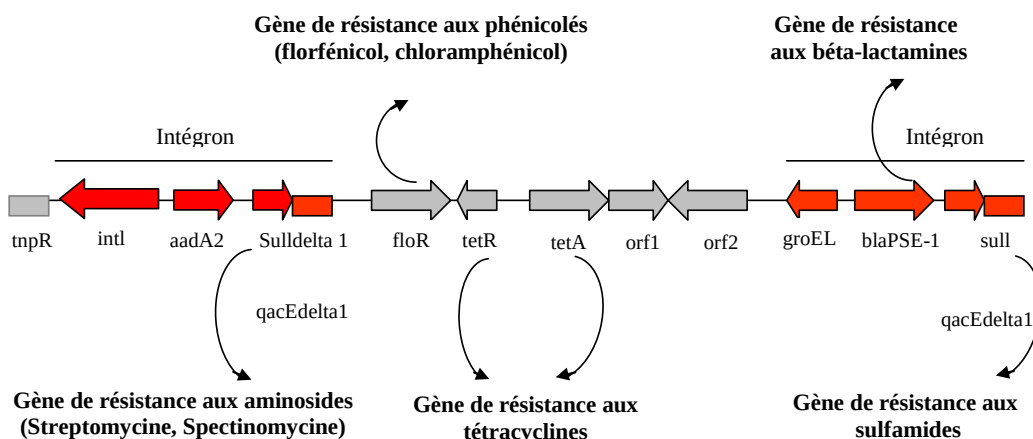


Figure 8: Représentation du locus de multirésistance de *S. Typhimurium* T104 (MEUNIER et MARTEL, 2002).

Récemment, il a été montré que la penta-résistance n'est pas restreinte à *S. Typhimurium* DT104. Elle a été également identifiée chez *S. Agona* et *S. Paratyphi* B. L'organisation des gènes de résistance est la même dans ces différents sérovars. Par ailleurs, dans de nombreuses souches, la multirésistance peut-être due à la présence simultanée de différents gènes de résistance localisés sur différents sites du chromosome (l'îlot génomique SGI1 étant absent) ou des plasmides.

III.3.2. Résistance véhiculée par les plasmides, transposons et intégrons

La diffusion rapide des gènes de résistance aux antibiotiques entre bactéries d'une même espèce ou entre bactéries d'espèces ou de genres différents est le résultat d'un transfert horizontal. Le premier constat sur l'existence d'un mode de transfert horizontal de gènes de résistance aux antibiotiques a été fait au Japon dans le milieu des années 50 (PRESCOTT et al, 2003).

Ce mode de transfert horizontal est assuré par des éléments génétiques mobiles qui portent un ou plusieurs gènes de résistance. Trois types d'éléments génétiques assurent cette fonction : les plasmides, les transposons et les intégrons. Ces trois

éléments sont composés d'ADN double brin mais diffèrent par leur taille, leur structure et leurs propriétés biologiques (mode de diffusion) (**MERLIN et TOUSSAINT, 1999**).

III.3.2.1. Plasmides

Les plasmides sont des éléments d'ADN extra chromosomiques capables de réplication indépendante du chromosome. Leur taille varie entre 2 Kpb et 100 Kpb (Kilo paires de bases).

Ces plasmides sont des éléments essentiels dans l'évolution des populations bactériennes car ils portent non seulement des gènes de résistance aux antibiotiques mais aussi des gènes de résistance aux désinfectants, aux métaux lourds, aux anions, aux toxines bactériennes (bactériocines) et aux bactériophages. Ils portent aussi des gènes affectant la réplication, le métabolisme, la fertilité et la virulence. Néanmoins les plasmides ne sont pas nécessaires à la survie des bactéries dans des conditions physiologiques, ils deviennent utiles dans certaines conditions d'environnement particulières.

Le mécanisme de réplication d'un plasmide donné détermine sa gamme de cellules-hôtes : quelques plasmides sont capables de se répliquer uniquement chez des bacilles entériques, d'autres uniquement chez les *Pseudomonas* alors que certains se retrouvent dans plusieurs espèces ou dans plusieurs genres.

Les plasmides portant un ou plusieurs gènes de résistance sont appelés « plasmides R ». Ils peuvent aussi contenir différents gènes assurant d'autres fonctions comme celles indiquées ci-dessus. A ce jour, un très grand nombre de plasmides R ont été identifiés. Un même plasmide R peut coder des résistances pour plus de 10 antibiotiques différents.

Les plasmides sont pour la plupart conjuguatifs. Ils possèdent des gènes pour les pili et pour un mécanisme spécialisé de réplication de l'ADN. Un plasmide est dit conjugatif lorsqu'il peut être transféré d'une bactérie à une autre par conjugaison.

La conjugaison bactérienne est le transfert génétique entre une bactérie donatrice et une bactérie réceptrice, par un pont cytoplasmique interbactérien ou par l'intermédiaire de pili sexuels. Les plasmides non conjuguatifs ne peuvent être transférés d'une cellule à une autre que si ils cohabitent avec un plasmide conjugatif. Les plasmides peuvent être intégrés en totalité ou en partie au chromosome bactérien. Ils

peuvent constituer des vecteurs pour les transposons et les intégrons. (GRIFFITHS et al, 2002).

III.3.2.2. Transposons

Les transposons, encore appelés «gènes sauteurs», sont de courtes séquences d'ADN capables de se transférer entre le chromosome bactérien et les plasmides ou entre plasmides, ou encore entre deux sites d'un même réplicon, en absence d'homologie avec les ADN qui interagissent : ils peuvent par exemple être transférés d'un plasmide au génome d'un bactériophage.

Contrairement aux plasmides, les transposons sont incapable de se répliquer de manière autonome. De ce fait, ils doivent être maintenus dans une structure possédant un système de réplication : le chromosome ou un plasmide.

La taille des transposons varie entre moins d'1 Kpb à 60 Kpb, leur structure est également variable.

Chez les bactéries Gram négatif, les transposons ne sont jamais conjugatifs, alors que chez les bactéries Gram positif ils peuvent l'être. Cependant, si un transposon est intégré à un plasmide conjugatif, son transfert horizontal devient possible même chez les bactéries Gram négatif.

Les transposons, y compris ceux qui contiennent des gènes de résistance aux antibiotiques, sont facilement intégrés par les plasmides et peuvent ensuite être incorporés dans le génome bactérien.

Il arrive souvent que plusieurs transposons soient insérés dans le même plasmide. Dans ce cas, une simple conjugaison peut être à l'origine de la diffusion de multirésistance.

Le transfert intracellulaire de transposons entre plasmides ou entre le chromosome et les plasmides ainsi que le transfert interbactérien de plasmides ou de transposons conjugatifs sont à l'origine d'une diffusion rapide des résistances dans une large population bactérienne. L'impact majeur des transposons dans l'émergence des résistances aux antibiotiques tient au fait qu'ils peuvent diffuser dans de nombreuses bactéries d'espèces différentes.

L'expression du ou des gènes de résistance localisés sur un transposon, nécessite la présence du ou des antibiotiques en question. Les antibiotiques créent un environnement dans lequel les bactéries possédant le gène de résistance sont avantagées, donc le taux de transfert de ces gènes est augmenté (MERLIN et TOUSSAINT, 1999).

III.3.2.3. Intégrons et « gènes cassettes »

Les intégrons sont d'efficaces systèmes de capture, de dissémination et d'expression de gènes de résistance. Ce sont des structures d'ADN, mobiles, composées de deux régions conservées entre lesquelles viennent s'insérer des cassettes ou « gènes cassettes ». Une des deux régions conservées, la région 5', code pour l'intégrase, enzyme responsable de l'insertion des « gènes cassettes » et contient le promoteur nécessaire à l'expression de ces cassettes. L'autre région conservée, la région 3', peut être un autre gène de résistance comme le gène *sulI* conférant la résistance aux sulfamides.

Les cassettes sont de courtes structures de moins de 2 Kpb qui n'ont été pour le moment détectées que chez les bactéries Gram négatif. Elles sont constituées d'un seul gène lequel est dans la majorité des cas un gène de résistance aux antibiotiques et d'un système d'intégration (et d'excision) lui permettant de se fixer sur l'intégron. Plus de 40 cassettes ont été identifiées et seulement cinq d'entre elles ne concernent pas un gène de résistance aux antibiotiques. (PLOY, 2000).

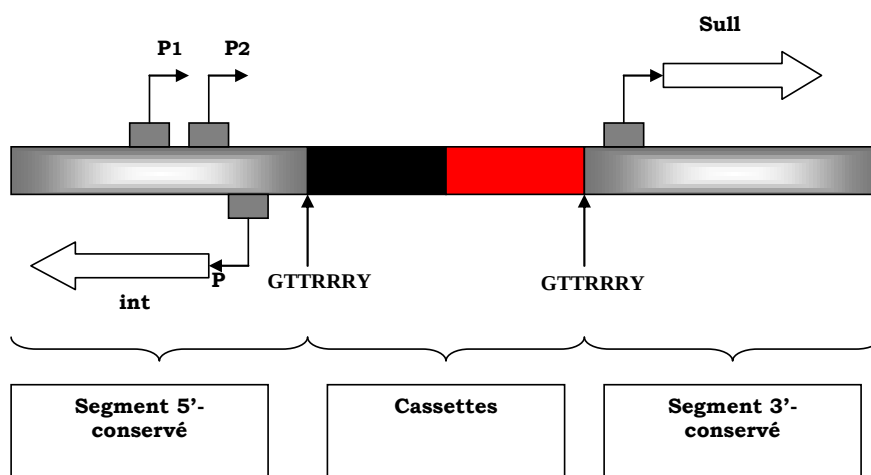


Figure 9: Structure générale des intégrons (PLOY, 2000).

Plusieurs cassettes peuvent s'intégrer en tandem sur un intégron. Les intégrons sont localisés sur le chromosome ou dans la majorité des cas sur un plasmide ou un transposon. Ils peuvent aussi être mobiles.

Les « gènes cassettes » diffèrent des plasmides car ils ne possèdent pas de systèmes de réplication autonome, ils diffèrent aussi des transposons car ils ne possèdent pas non plus de systèmes de transposition (PLOY, 2000).

III.3.3. Mécanismes de transfert de gènes

Les plasmides, transposons et intégrons sont diffusés verticalement durant la division cellulaire, mais ils peuvent aussi être transférés horizontalement entre bactéries d'une même espèce ou d'espèce et de genre différents par transduction, conjugaison et transformation (figure 10) (GRIFFITHS et al, 2002).

III.3.3.1. Transduction

La transduction consiste en un procédé de transfert de gènes passant par l'intermédiaire de bactériophages. Après avoir infecté une bactérie, ces derniers peuvent parfois transporter un gène de résistance chromosomique ou plasmidique et ainsi le transmettre à d'autres cellules hôtes.

III.3.3.2. Conjugaison

Il s'agit du transfert d'un plasmide ou d'un transposon d'une cellule donatrice vers une cellule réceptrice par l'intermédiaire des pili sexuels.

La conjugaison a une importance majeure dans la diffusion des résistances entre bactéries d'espèces et de genres différents.

III.3.3.3. Transformation

La transformation est un mode de transfert d'ADN libre provenant d'une cellule bactérienne lysée vers une cellule destinataire compétente.

Elle jouerait un rôle limité dans les transferts de gènes de résistance car l'ADN libre provenant de la lyse de bactéries est rapidement dégradé dans l'environnement et seulement quelques bactéries comme *Streptococcus pneumoniae* ou encore *Bacillus spp* présentent la capacité naturelle à prélever de l'ADN libre.

Grâce à ces mécanismes de diffusion des gènes, de vastes réservoirs de gènes et de bactéries commensales résistantes aux antibiotiques sont constitués. C'est alors

dans ces réservoirs que des bactéries pathogènes vont venir puiser de nouveaux gènes de résistance.

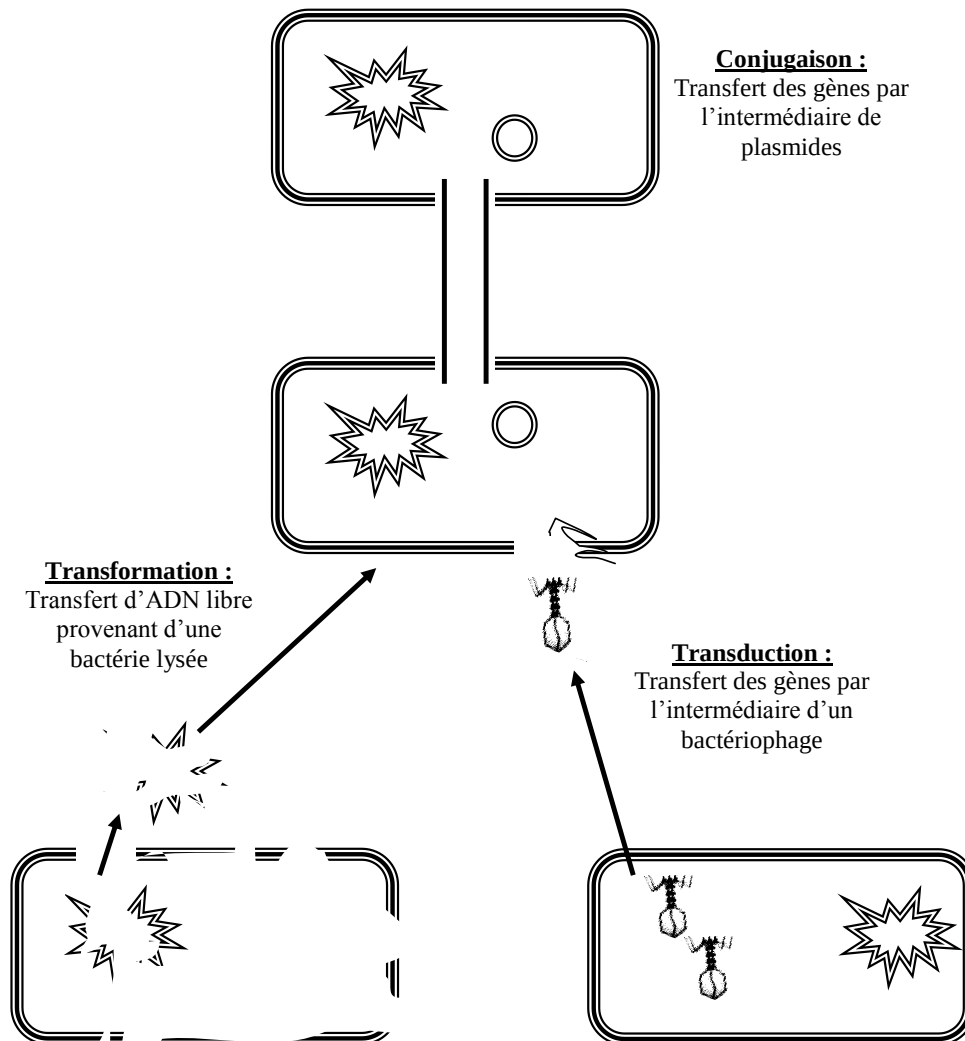


Figure 10: Différents mécanismes de transfert horizontal de gènes entre bactéries (GRIFFITHS et al, 2002)

III.4. COMMENT LIMITER LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

III.4.1. Surveillance des résistances aux antibiotiques

L'efficacité d'un réseau de surveillance repose sur une standardisation des techniques et des méthodes de récolte des données nécessaires à une évaluation de l'antibiorésistance. Il existe deux moyens pour évaluer la résistance d'une souche bactérienne. Le premier est la méthode de diffusion ou antibiogramme, le second est la mesure de la concentration minimale inhibitrice (CMI).

La mesure de la CMI est une méthode de référence pour évaluer la résistance bactérienne dans le cadre de plan de surveillance. Cependant, pour des raisons pratiques, c'est l'antibiogramme qui est utilisé en routine dans les laboratoires de diagnostic. Des diamètres critiques pour l'interprétation des résultats doivent être déterminés. Ces valeurs sont déterminées pour des infections systémiques chez l'homme et sont utilisées pour l'interprétation des antibiogrammes en médecine vétérinaire. En Europe, la méthode diffère entre les pays, tant concernant le milieu de culture, les charges des disques, les conditions de culture, que la taille des inoculums. Il en résulte des interprétations différentes entre pays. La standardisation de la méthode est un passage obligé pour que les réseaux puissent collaborer et échanger leurs données (MCKELLAR et al, 2001).



Figure 11: Exemple de résistance acquise aux pénicillines, amoxicilline (ou AMX) et ticarcilline (ou TIC) chez *E. coli* (à droite souche sauvage)

III.4.2. Guide des bonnes pratiques de l'antibiothérapie en élevage aviaire

L'usage raisonné des antibiotiques fait partie intégrante des bonnes pratiques vétérinaires. Il s'agit d'une approche visant à optimiser l'efficacité thérapeutique et à minimiser la sélection de micro-organismes résistants.

Des guides de bonnes pratiques de l'antibiothérapie ont été réalisés par différentes organisations et associations vétérinaires européennes ou américaines ainsi que par l'Office Internationale des Epizooties (**FDA 2003, FVE 2003, OIE 2001**).

Les principes énoncés ci-dessous forment un guide pour une utilisation optimale des antibiotiques, ils ne doivent toutefois pas être interprétés de manière si restrictive qu'ils viendraient à remplacer l'expérience du praticien ou à mettre en péril la santé ou le bien-être des animaux.

III.4.2.1. Dans quels cas utiliser les antibiotiques ?

Les antibiotiques doivent être réservés avant tout à un usage curatif suite au diagnostic d'une maladie d'étiologie bactérienne. L'utilisation des antibiotiques dans le cadre de stratégies préventives doit faire partie intégrante d'un programme de contrôle des maladies et son maintien doit être régulièrement réexaminé.

Le diagnostic préalable à la mise en place d'un traitement est une garantie indispensable à une utilisation judicieuse des antibiotiques. Le vétérinaire doit collecter des données d'ordre épidémiologique, clinique, nécropsique, des résultats d'examens complémentaires et d'analyses de laboratoire, afin d'établir un diagnostic le plus précis possible.

Une fois le diagnostic établi, le vétérinaire va prescrire si besoin une spécialité antibiotique. L'antibiothérapie si elle est mise en œuvre, n'est pas là pour guérir l'animal mais pour l'aider à combattre l'infection: elle doit agir en coopération avec les défenses de l'organisme. Le recours aux antibiotiques ne se justifiera donc que lorsque l'animal aura besoin qu'on l'aide à guérir du fait d'un système immunitaire diminué et/ou lors d'infection par des bactéries très pathogènes.

III.4.2.2. Choix de l'antibiotique

Le choix d'une spécialité antibiotique va se faire sur les caractéristiques des spécialités choisies, les renseignements fournis par les firmes pharmaceutiques, ainsi que sur les tests de sensibilité fournis par le laboratoire d'analyse.

Pour le traitement d'animaux immuno-déprimés ou en cas de maladies graves, les substances bactéricides seront préférées. Le succès d'antibiotiques bactériostatiques, repose davantage sur un système immunitaire compétent pour aider au contrôle de l'infection.

Sur le terrain, il est important de commencer un traitement anti-infectieux dès le début de la maladie. Le traitement est donc généralement démarré avant d'avoir les résultats de laboratoire. Néanmoins, le traitement peut être adapté ou modifié dès réception des résultats de laboratoire.

Le prescripteur choisira quelle que soit la largeur de leur spectre d'activité les molécules ayant la plus grande activité sur l'espèce bactérienne mise en évidence. Une erreur serait de considérer que l'étendue du spectre d'activité de la spécialité affranchit de la nécessité d'un diagnostic précis. Au contraire, dans la mesure où ils exercent une pression de sélection sur un plus grand nombre de micro-organismes, les antibiotiques à large spectre d'activité conduisent au développement de résistances chez les bactéries non cibles plus rapidement que ceux ayant un spectre d'activité étroit.

D'autre part le recours aux molécules de dernière génération est une tentation qu'il serait dommage de systématiser alors que des molécules anciennes restent efficaces sans que leur usage apparaisse préjudiciable sur le plan de l'antibiorésistance. Par exemple, la colistine conserve une très grande efficacité vis-à-vis des infections intestinales à *Escherichia coli*.

L'utilisation non réfléchie d'association d'antibiotique doit être évitée à cause des risques de toxicité accrue, d'antagonisme pharmacologique et de sélection de micro-organismes résistants qu'une telle utilisation comporte. Le nombre de trois antibiotiques associés ne devrait en aucun cas être dépassé.

En première intention, chaque fois que cela est possible, le vétérinaire doit utiliser un médicament ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'espèce aviaire. L'utilisation hors AMM doit être réservée aux situations où aucun autre produit n'est disponible et le vétérinaire doit enregistrer les raisons d'une telle utilisation

(0.I.E ,1999). Le vétérinaire a alors la responsabilité de définir la posologie, la voie d'administration, la durée du traitement et celle du délai d'attente.

III.4.2.3. Utilisation de l'antibiotique choisi

Dans la mesure où l'utilisation de concentrations insuffisantes peut favoriser le développement de souches résistantes aux anti-infectieux, les posologies et les durées de traitement prescrites ne doivent pas être inférieures à celles préconisées par l'AMM. Dans tous les cas, la stratégie anti-infectieuse doit assurer que l'antibiotique est distribué uniquement pendant le temps nécessaire à la guérison des animaux malades.

Lorsqu'il est administré par voie orale, soit par l'aliment soit dans l'eau de boisson, les taux d'inclusion doivent être calculés pour des doses par unité de poids vif.

Le vétérinaire doit rédiger des ordonnances décrivant avec précision le ou les médicament(s) prescrits nécessaires au traitement en spécifiant :

- Dénomination,
- Forme pharmaceutique,
- Posologie,
- Voie d'administration,
- Délais d'attente,
- Quantité à délivrer.

Le vétérinaire s'attachera également à informer l'éleveur sur les moyens à mettre en œuvre pour appliquer la prescription avec rigueur, afin d'éviter un mauvais usage.

De plus, tout antibiotique à usage thérapeutique doit être délivré par un vétérinaire ou un autre professionnel de la santé, légalement autorisé à le faire, sur présentation d'une ordonnance vétérinaire. Des enregistrements mentionnant les quantités d'antibiotiques fournies et utilisées doivent être conservés par le prescripteur, l'utilisateur ou par tout intermédiaire éventuel.

Il est difficile, voire impossible, d'établir des lignes directrices qui puissent s'appliquer universellement. Aussi, ces principes généraux couvrent-ils uniquement les règles de base en matière d'antibiothérapie. L'essai reste à transformer et ces principes de base à adapter dans des codes de bonnes pratiques nationaux, locaux, voire au

CHAPITRE III _____ Usage des antibiotiques en élevage aviaire

niveau des cabinets. Toutefois le vétérinaire praticien, dans son rôle de prescripteur ou de conseiller, doit pouvoir garder une liberté d'appréciation **(FVE 2003)**.



QUELQUES ALTERNATIVES AUX ANTIBIOTIQUES



IV. QUELQUES ALTERNATIVES AUX ANTIBIOTIQUES

Il est fort probable que dans un avenir proche, le consommateur réclame à l'industrie d'élimination l'usage des antibiotiques comme facteurs de croissance dans les aliments pour volailles de chair. Ce retrait ne se fera pas sans heurts. Une détérioration des poids et des conversions alimentaires est à prévoir. Par contre, il existe des solutions pour les substituer, en partie du moins. Des alternatives aux antibiotiques, à l'efficacité scientifiquement prouvée, sont nécessaires dans le cadre des bonnes pratiques d'élevage.

Une première ligne d'action impliquera des méthodes de prévention habituelles telles une conduite d'élevage rigoureuse, des contrôles vétérinaires réguliers et des plans de vaccinations adaptés. L'alimentation et la sélection génétique sont aussi des points importants à prendre en compte dans la prévention des maladies.

Actuellement, de nombreux produits sont proposés aux éleveurs et aux fabricants d'aliments pour remplacer les facteurs de croissance antibiotiques.

Il va de soi que dans un contexte de production de volailles de chair sans antibiotiques, la conduite de l'élevage doit être adaptée de façon à réduire au minimum le risque de développement de maladies intestinales (**BRUNEAU, 2005**).

Les solutions actuellement présentes sur le marché sont : les prébiotiques, les probiotiques, les acides organiques, les enzymes et les huiles essentielles.

IV.1. Probiotiques

L'utilisation du terme probiotique remonte à 1965 et fait référence à toute substance ou organisme qui contribue à l'équilibre dans l'intestin (**LILLY et STILLWELL, 1965**), principalement chez les animaux d'élevage. Plus récemment, les probiotiques ont été définis comme des organismes vivants qui, après ingestion en certaines quantités, génèrent des effets bénéfiques pour la santé allant au-delà des vertus nutritives inhérentes de base (**GUARNER F., 1998**).

L'emploi des probiotiques en élevage industriel est relativement récent. Comme pour les autres espèces animales, leur utilisation s'est développée à la suite de recherches effectuées sur le tractus gastro-intestinal. Ces dernières ont permis une

meilleure compréhension du rôle de la microflore et de son importance sur la santé et l'hygiène digestive des animaux. En aviculture, ces préparations sont pratiquement toutes à base de *Lactobacillus*. (**GOURNIER-CHATEAU et LARPENT, 1994**).

Il existe deux types de probiotiques destinés à l'alimentation animale. Le premier consiste en un mélange de bactéries qui va contribuer à l'amélioration de l'équilibre de la flore intestinale. Le second est un mélange de bactéries provenant d'un animal adulte sain et que l'on va servir à un oiseau nouveau-né pour établir une flore intestinale saine dès le départ. L'objectif visé par l'ajout des probiotiques est l'introduction de bactéries désirables dans l'intestin (**DION, 2001**).

L'efficacité première des probiotiques se situe au niveau de l'**aspect sanitaire** : les *Lactobacillus* exercent **des activités antimicrobiennes** contre diverses bactéries pathogènes et notamment contre les micro-organismes fréquemment responsables d'infections chez les poulets : *Salmonella sp.*, *Campylobacter* et *Escherichia coli*. Les bactéries lactiques *in vitro* inhibent le développement des germes indésirables par production de bactériocines, d'acides organiques ou de peroxyde d'hydrogène. *In vivo*, par extrapolation des observations faites *in vitro*, il semblerait que l'inhibition des micro-organismes pathogènes se fasse soit par l'action d'un des composés soit par l'action combinée de plusieurs de ces composés. Mais les mécanismes par lesquels les *Lactobacillus* empêchent le développement des germes pathogènes dans le tractus digestif des volailles ne sont pas clairement définis. L'activité antagoniste pourrait également s'expliquer par un phénomène de compétition soit pour les nutriments soit pour les sites d'attachement au niveau de la muqueuse intestinale.

Les *Lactobacillus* sont également efficaces du point de vue **zootechnique**. Leur addition à la ration alimentaire améliore la croissance des animaux, l'indice de consommation, la digestibilité des graisses et la réduction azotée. D'autres paramètres nutritionnels tels que la dégradation des amidons sont également améliorés en présence des *Lactobacillus*. . (**GOURNIER-CHATEAU et LARPENT, 1994**)

IV.2. Prébiotiques

Les prébiotiques sont définis comme des ingrédients alimentaires non digestibles qui ont des effets bénéfiques sur l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et / ou l'activité d'une quantité limitée d'espèces bactériennes déjà résidentes dans la flore

digestive de l'animal. Les prébiotiques sont des oligosaccharides de la famille des polysaccharides non amylacés. Les plus utilisés en alimentation animale sont les oligosaccharides (des sucres). Il en existe les mannan-oligosaccharides et les fructo-oligosaccharides. Bien que leurs modes d'action soient différents, ces derniers favorisent la croissance des bactéries désirables dans le système digestif (**GRIZARD et BARTHOMEUF, 1999**).

IV.3. Enzymes

Les enzymes ne peuvent être considérées, à proprement parler, comme des produits alternatifs aux antibiotiques régulateurs de flore mais elles améliorent la digestibilité de l'aliment. Ces préparations vont aussi influencer la qualité et la quantité des substrats à disposition de la flore digestive de l'intestin grêle et du gros intestin.

L'objectif de l'ajout d'enzymes consiste à améliorer la digestion des polysaccharides non amylacés (sucres ne contenant pas d'amidon). Ces derniers contribuent à l'augmentation de la viscosité du contenu digestif et par conséquent, à réduire la digestibilité de l'aliment. Leur présence en forte concentration favorise la déstabilisation la flore intestinale et augmente le risque de maladies (**LARRETA-GARDE, 1997**).

IV.4. Acides organiques

Les acides organiques sont largement utilisés comme agent antimicrobien dans les aliments. Ils permettent de contrôler le niveau de bactéries et de moisissures dans les aliments. Dans le cas de la volaille, les recherches sont encore balbutiantes. Le but recherché est de réduire la croissance des bactéries indésirables dans l'intestin. Ils réduisent les diarrhées, augmentent l'ingéré et améliorent le gain moyen quotidien et l'indice de consommation. Leur mode d'action est encore discuté. Ils ont des effets physiologiques sur la digestibilité et la rétention des nutriments. Ils possèdent également une activité anti-microbienne : par perturbation de la membrane cellulaire des bactéries, inhibition des fonctions métaboliques fondamentales, modification du pH interne et accumulation d'anions toxiques dans les bactéries (**DENIL ET LANNOYE, 2004**).

IV.5. Huiles essentielles

L'incorporation d'huiles essentielles à l'alimentation des volailles permettrait d'une part la régulation de la flore intestinale et l'amélioration de la digestibilité de la ration

d'autre part. Un certain nombre de firmes commercialisent des complexes d'huiles essentielles dont les caractéristiques chimiques ne sont pas parfaitement définies. En effet les huiles essentielles sont des mélanges complexes et variables d'alcool, de cétones, d'aldéhydes terpéniques et aromatiques, d'esters, d'éthers, de terpènes et d'oxydes **(DION, 2001)**. Ce qui explique en partie la multiplicité de leurs cibles au niveau bactérien, elles exerceraient en effet leur action antibactérienne en induisant une lyse de la paroi, une altération de la membrane cytoplasmique ou une dégradation des protéines membranaire...**(Carson et al, 2002)**.



CONCLUSION



CONCLUSION

Première classe thérapeutique en terme de fréquence et d'importance d'utilisation en médecine vétérinaire, les antibiotiques ont permis un essor important de la filière avicole ces dernières décennies. Leur utilisation revêt ainsi différents aspects : thérapeutique (préventif, curatif) ou encore zootechnique comme facteur de croissance. Malgré les faibles concentrations incorporées dans l'aliment, cette dernière forme d'utilisation des antibiotiques est quantitativement importante chez le poulet de chair du fait de son utilisation systématique sur de longues périodes de la vie de l'animal (Figure N°6, N°12). En effet près de 20 % de la production mondiale d'antibiotiques est consommée par les filières avicoles et cunicoles (**BORIES ET LOUISOT, 1998**).

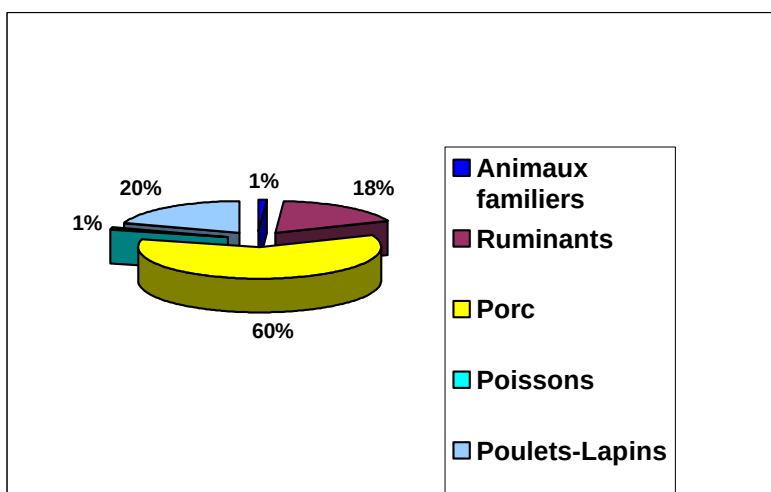


Figure 6 : Distribution de la consommation des antibiotiques entre les différentes espèces animales (BORIES ET LOUISOT, 1998)

Cette utilisation à des fins zootechniques a permis notamment l'homogénéisation des élevages et la réduction de l'incidence de certaines pathologies telles que les coccidioses ou l'entérite nécrotique.

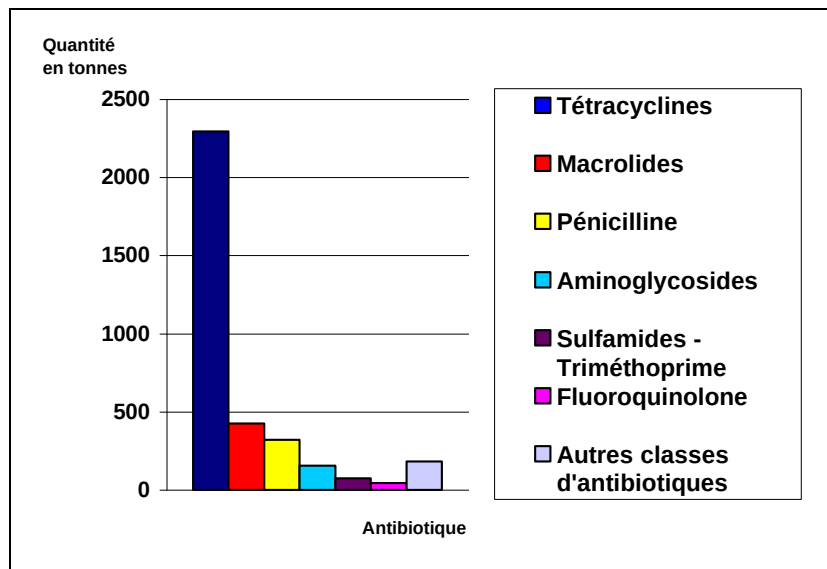


Figure 12 : Importance quantitative de l'utilisation des différentes classes d'antibiotiques en médecine vétérinaire (FEDESA, 1997).

En contre partie, cet emploi massif des antibiotiques s'est soldé par l'émergence de résistances multiples, responsable des nombreux échecs thérapeutiques rencontrés en médecine vétérinaire en général et en aviculture en particulier.

Dès la fin des années soixante, le rapport SWANN alertait la communauté scientifique sur l'importance d'une régulation de l'utilisation des antibiotiques en élevage (**SWANN, 1969**). Mais ce n'est qu'en 2001 que certains antibiotiques tels que l'avoparcine, la tylosine, la spiramycine, la bacitracine et la virginiamycine ont vus ainsi leur usage à titre de facteurs de croissance frappé d'interdiction par l'union européenne (**Directive N° VI/7767/98 de la Commission Européenne**). Cette interdiction devrait s'étendre à tous les antibiotiques dès janvier 2006 (**Décision A5-0373/2002 du Conseil Européen**).

Ce bannissement découlait d'une mesure préventive prise par la communauté européenne relative essentiellement au développement de résistance des micro-organismes pathogènes chez l'homme aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine), macrolides (érythromycine et clarithromycine) et streptogramines (dalfo-. / quinupristine). En effet, des études statistiques ont montré que la réduction des antibiotiques dans

CONCLUSION _____ Usage des antibiotiques en élevage aviaire

l'environnement entraînait une diminution de l'occurrence des résistances (les populations bactériennes perdent leur résistance si elles ne sont pas soumises à la pression de sélection de l'antibiotique).

En résumé, **restreindre** l'usage des antibiotiques serait certainement la meilleure façon de résoudre le problème de la résistance. D'autant plus que L'industrie pharmaceutique n'est pas en mesure à l'heure actuelle de fournir à la médecine vétérinaire de nouvelles molécules pour remplacer celles qui sont rendues obsolètes par le développement des résistances. Les nouvelles classes d'antibiotiques en développement (kétolides, glycyclines ou oxazolidinones) sont en effet réservées à la thérapeutique humaine.

La Suède en 1986, suivie du Danemark en 1999 ont spontanément cessé toute utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance entraînant une réduction de 50 à 60 % du volume annuel des antibiotiques consommés dans ces deux pays sans rapporter de répercussions négatives (**WHO**). Il faut néanmoins souligner que cette sortie d'un système dépendant des antibiotiques, a demandé une série de réformes afin de préserver la compétitivité des produits avicoles. Elle implique des mesures de sélection pour obtenir une meilleure immunité et surtout une amélioration des conditions de conduite d'élevage (habitat, nourriture, qualité de l'environnement, vaccinations, hygiène...) (Figure N°13).

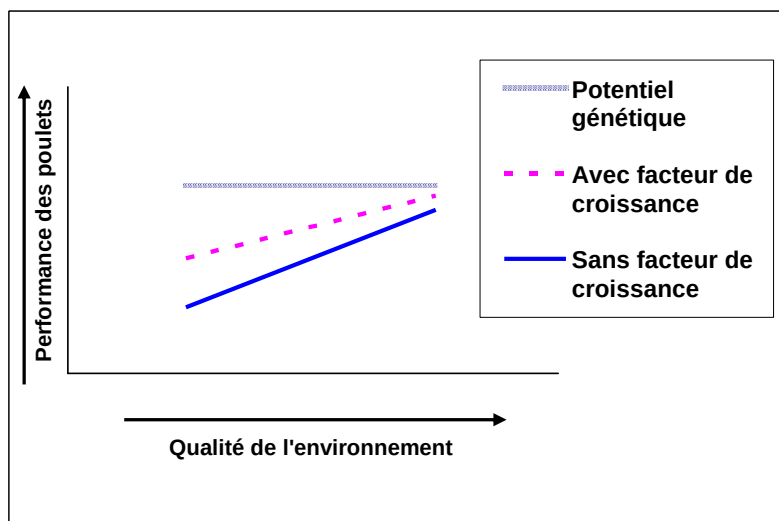


Figure 13 : Performance de poulets de chair recevant ou non un facteur de croissance (DION, 2001)

Différentes alternatives sont proposées à l'éleveur pour compenser les éventuelles baisses de performances enregistrées en l'absence de facteurs de croissances (les acides organiques, les prébiotiques, les probiotiques, les huiles essentielles et les enzymes). Outre le surcoût qu'elles génèrent pour certaines, se pose également le problème de leur effet quant au contrôle de l'entérite nécrotique. Aussi actuellement, l'importance de leur efficacité est encore débattue et l'association de ces procédés est plutôt privilégiée.

En résumé, il n'est pas possible à l'heure actuelle d'élever de manière rentable du poulet de chair sans recourir aux antibiotiques. Le confinement des élevages avicoles a augmenté les risques de transmission de maladies. Même si de nombreuses mesures de prévention et de contrôle sont prises, comme l'éradication des maladies, la biosécurité, la vaccination, etc., les antibiotiques constituent une partie importante des programmes de prévention. La question qui se pose aujourd'hui tant au praticien qu'au législateur est la suivante : est-il possible éthiquement de retirer ces antibiotiques sans courir le risque d'exposer les poulets à risque, à des agents infectieux mortels, de les priver d'une guérison et toujours produire une source de protéines animales à faibles coûts? Cette question revêt non seulement des aspects économiques, mais également éthiques. L'antibiorésistance est une question complexe et le secteur vétérinaire n'est pas le seul responsable. Le fait de limiter l'intervention à cet aspect du problème serait fort imprudent compte tenu de l'ampleur du préjudice.

La solution au développement de la résistance antibiotique repose sur une utilisation raisonnée et réfléchie des antibiotiques, la création d'un programme national de surveillance des antibiorésistances (tant chez l'homme que chez l'animal), une meilleure connaissance de la pharmacocinétique liée aux médicaments vétérinaire, la formation des professionnels de la santé et, ce qui est encore plus important, la sensibilisation de l'éleveur et du consommateur.



REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES



V- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Bories M.G., Louisot P., 1998** : Rapport concernant l'utilisation d'antibiotiques comme facteurs de croissance en alimentation animale, 1-39.
2. **Brugere Picoux J., Silim A., 1992** : Manuel de pathologie aviaire, Imprimeries du cercle des élèves, ENV d'Alfort.
3. **Bruneau C., 2005** : La Fin Des Antibiotiques, Le coopérateur agricole.

[http:// www.coopfed.qc.ca/cooperateur/](http://www.coopfed.qc.ca/cooperateur/)

4. **Bryskier A., 1995** : Antibiothérapie au passé, au présent et au futur, *Médecine / Sciences*. 24 :55-65
5. **Bryskier A., 1999** : Antibiotiques Agents antibactériens et Antifongique, Édition Ellipses.
6. **Carson C.F., Mee, B.J., Riley, T.V., 2002** : Mechanism of action of Melaleuca alternifolia (tea tree) oil on *Staphylococcus aureus* determined by time-kill, lysis, leakage and salt tolerance assays and electron microscopy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 46 (6), 1914–1920.
7. **Chaudron M., 2003** : Analyse critique des pratiques de l'antibiorésistance en élevage porcin, thèse Nantes, N°030.
8. **Courvalin P., 1997** : Évolution de la résistance aux antibiotiques. *Médecine/ Sciences*, 13 : 925-6.
9. **Denil M., Lannoye P., 2004** : Guide des additifs alimentaires, les précautions à prendre, Édition Friso-Roche, 2^e édition, Paris.
10. **Dion S., 2001** : Antibiotiques et facteurs de croissance Avons-nous d'autres choix? Le coopérateur agricole.

[http:// www.coopfed.qc.ca/cooperateur/](http://www.coopfed.qc.ca/cooperateur/)

11. **Direction des Services Vétérinaire (DSV) ; 2004** : Dictionnaire des médicaments à usage vétérinaire, ISBN 9947-0-0392-2, 1^o Édition.
12. **Duval S., Soussy CS., 1995** : Antibiothérapie, Édition Masson, 4^e Édition.
13. **Décret exécutif N° 90-240** fixant les conditions de fabrication, de mise en vente et de contrôle des médicaments vétérinaires.
14. **E.M.E.A (European Agency for the Evaluation of Medical Product), 1999**: Antibiotic resistance in the European union associated with therapeutic use of veterinary medicine. Report and qualitative risk assessment by the comity for veterinary medicinal products.
15. **F.D.A (The Food and Drug Administration,Center for Veterinary Medicine), 2003**: Judicious Use of Antimicrobials for Swine Veterinarians. 1-7.
16. **Fontaine M., Cadore JN., 1995** : Vade-mecum du vétérinaire, 16^e Édition, Paris, 107-203.
17. **F.V.E (Federation of veterinarians of Europe), 2003** : Résistances aux antibiotiques et usage prudent des antibiotiques en médecine vétérinaire. 1-7.
18. **Gournier -Chateau N., Larpent J-P., 1994** : Les probiotiques en alimentation animale et humaine, Technologie et Documentation- Lavoisier. Paris, 143-149.
19. **Griffiths A.J.F., Miller J.H., Suzuk D.T, Lewontin R.C, Gelbart W.M., 2002** : Introduction à l'analyse génétique, 3^eÉdition, Édition de boeck.
20. **Grizard D., Barthomeuf C., 1999**: Non- digestible oligosaccharides used as prebiotic agents : mode of production and benifical effects on animal and human health, Reproduction Nutrition Development. 39, 563-588.
21. **Guarner F., Schaafsma G.J., 1998**: Probiotic. Int J Food Microbiol. 17;39(3):237-8.
22. **Julian R.J., Traduit en français par Gauthier R., 2004** : La régie de l'élevage des volailles, La Fondation du 23^e Congrès Mondial Vétérinaire,1-50.

<http://www.easynet.ca/~pic>

- 23. Journal officiel de la République algérienne démocratique et populaire N° 36 du 08/06/2003** : Extrait de Arrêté interministériel N°06 du 20/01/2003 définissant les mesures de prévention et de lutte spécifique aux salmonelloses aviaires, Art 8.
- 24. Journal officiel de l'Union Européenne, 2003** : Règlement (CE) N° 1831/2003 du Parlement Européen et du Conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux.
- 25. Larpent J.P., Sanglier J.J., 1989** : Biotechnologie des antibiotiques, Édition MASSON, Paris.
- 26. Larreta –Garde V., 1997** : Enzyme en agroalimentaire, Technique et Documentation- Lavoisier, Paris.
- 27. Lechat P., 1973** : Abrégé de pharmacologie médicale, Masson & Cie, Paris.
- 28. Lilly D.M., Stillwell R.H., 1965**. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*. 12; 147:747-8.
- 29. Mckellar Q., Nolan A., Hart T., Payne S., Reid S., 2001**: Report on Antimicrobial Resistance in Relation to Veterinary Medicines, Veterinary Products Committee Working Group on antimicrobial resistance, 1-14.
- 30. Ministère de l'Agriculture et du Développement Rural (MADR)** : Décision portant sur l'utilisation des additifs dans l'alimentation animale du 24/03/2003.
- 31. MERCK H., 2002** : Le manuel vétérinaire, 2° Édition, Paris,
- 32. Meunier D., Martel J.L., 2002** : Mécanismes de résistances aux antibiotiques des salmonelles suivies à travers le RESSAB, Bulletin des GTV. 36-40.
- 33. Neal M., 2003** : Pharmacologie médicale, DE BOECK, Paris.
- 34. OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 1961** : Rapport Technique N°210
- 35. OIE (Office Internationale des Epizooties), 1999** : European Scientific Conference, Paris.
- 36. OIE, 2001** : Antimicrobial resistance: responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine, *Revue Scientifique et Technique*. 20 (3), 829-839.

37. **OIE, 2001** : Antimicrobial resistance: risk analysis methodology for the potential impact on public health of antimicrobial resistant bacteria of animal origin, *Revue Scientifique et Technique*. 20 (3), 811-827
38. **Page C.P., Curtis M.J., Sutter M.J., Walker M.C., Hoffman B.B., Traduction de la 1^e édition anglaise par Cheymol G., 1999** : Pharmacologie intégrée, Édition de boeck, Paris, 419-460.
39. **Patrick G.L., traduction de la 2^e édition anglaise par DEPOVERE P., 2003** : Chimie Pharmaceutique, Édition de boeck.
40. **Ploy MC., 2000** : Les intégrons : un système original de capture de gènes chez les bactéries, *médecine/sciences*, 16 : 255-9.
41. **Poyart C., 2002-2003** : Cours de Bactériologie générale P C E M 2, Faculté de Médecine Necker - Enfants Malades, 375-431.
42. **Prescot L.M., Harley J.P., Klein D.A., 2^e Édition française, Traduction de la 5^e Édition américaine par Bacq- Calberg C-L., Dusart J., 2003** : Microbiologie, édition de boeck, 805-825.
43. **Roy P.H., 1997** : Dissémination de la résistance aux antibiotiques (la génie génétique à l'oeuvre chez les bactéries). *Médecine/ Sciences*, 13 :927-33.
44. **Ruckebusch Y., 1981** : Physiologie Pharmacologie Thérapeutique Animales, MALOINE S.A, 2^o édition, Paris.
45. **Schorderet M., 1989** : Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, Office des Publications Universitaires, Alger.
46. **Merlin C., Toussaint A., 1999** : Les éléments transposables bactériens, médecine/sciences, Société française de génétique. 1-13.
47. **Swann M.M., 1969**: Report of the Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine. Her Majesty's Stationary Office, Londres, 4 190 ; 83 p.
48. **Vandële E., 2004** : Comment la résistance vient aux bactéries ? La Semaine Vétérinaire, 1160,14.

Commentaire [B2]:

Commentaire [B3]: Les initiales prénoms

Commentaire [B4]: Initiale prénom

Commentaire [B5]: Ou sont les initiales des prénoms

49. **Watkins S.E., Jones F.T., 2002** : Feed antibiotics- Can we get along without them?, *AVIAN Advice*, 4: 1-3.
50. **WHO, ELECTRONIC DISCUSSION GROUP**. Ten years without antibiotic growth promoters. Results from Sweden with special reference to production results alternative disease preventive methods and usage of antimicrobial drugs. M.Wierup, Swedish Animal Health Service.
51. **Yull I., 1994** : l'antibiothérapie spécifique adaptée, BERTI ÉDITION.

