

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE  
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

ECOLE NATIONALE SUPERIEURE VETERINAIRE ALGER

المدرسة الوطنية للبيطرة - الجزائر

POST GRADUATION SPECIALISEE

OPTION : AQUACULTURE ET ICTHYOPATHOLOGIE

## L'usage des antibiotiques en aquaculture

Présenté par : D<sup>r</sup> SISSALEH ABDERRAHMANE

Dr SEBAA M'hamed Abderrahim

Soutenu : 2009

Le jury :

-Président : Melle Milla , Maître assistant A

-Promoteur : Mme HAFSI.F chargée de cours à L'Ecole  
Nationale Supérieur Vétérinaire

-Examineur : M<sup>r</sup> MOHAMMEDI .D chargée de cours à  
L'Ecole Nationale Supérieur Vétérinaire

Année universitaire : 2008/2009

## ***Remerciements***

Nous tenons à remercier **Mademoiselle MILLA. A** d'avoir bien voulu nous honorer en acceptant de présider la commission de jury, hommage respectueux

Nos remerciements vont également à **Monsieur MOHAMMEDI .D** Pour nous avoir honoré de sa présence en acceptant d'examiner notre travail

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre promotrice **Madame HAFSI. F** pour son encadrement et ses conseils lucides et pertinents

Nos remerciements les plus vifs vont également à **Monsieur BENEDEUCHE BADIS** pour son dynamisme et à **Monsieur SOUAMES SAMIR** pour sa gentillesse et son efficacité.

Nous tenons à remercier vivement l'équipe enseignante pour la qualité de l'enseignement qui nous a été dispensé.

# **SOMMAIRE :**

# **SOMMAIRE :**

<b><u>Introduction</u></b> .....	<b>01</b>
<b><u>But du travail</u></b> .....	<b>02</b>

## **Chapitre I : Les antibiotiques.**

<b>I-1- Définition</b> .....	<b>03</b>
<b>I-2- Les différentes classes d'antibiotique</b> .....	<b>03</b>
<b>I-3- les différents modes d'action</b> .....	<b>05</b>
<b>I-3-1- Les antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne</b> .....	<b>05</b>
<b>I-3-1-1- Les <math>\beta</math>-lactamines</b> .....	<b>07</b>
<b>I-3-1-2- les glycopeptides</b> .....	<b>07</b>
<b>I-3-2- les antibiotiques agissant sur les membranes</b> .....	<b>08</b>
<b>I-3-2-1- les polypeptides</b> .....	<b>08</b>
<b>I-3-3- les antibiotiques agissant sur la synthèse protéique</b> .....	<b>08</b>
<b>I-3-3-1- les aminosides</b> .....	<b>08</b>
<b>I-3-3-2- les tétracyclines</b> .....	<b>09</b>
<b>I-3-3-3- les phénicolés</b> .....	<b>09</b>
<b>I-3-3-4- Lincosamides, macrolides, streptogramines « LMS »</b> .....	<b>09</b>
<b>I-3-4- antibiotiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques</b> .....	<b>09</b>
<b>I-3-4-1- inhibition de la réplication</b> .....	<b>10</b>
<b>I-3-4-1-1- les Quinolones</b> .....	<b>10</b>
<b>I-3-4-1-2- la Novobiocine</b> .....	<b>10</b>
<b>I-3-4-1-3- les imidazolés</b> .....	<b>10</b>
<b>I-3-4-2- inhibition de la transcription</b> .....	<b>10</b>

## **Chapitre II : La résistance aux antibiotiques.**

<b>II- la résistance aux antibiotiques</b> .....	<b>11</b>
<b>II-1- Les principes généraux de l'antibiothérapie</b> .....	<b>11</b>
<b>II-2- Les causes de la résistance aux antibiotiques</b> .....	<b>12</b>
<b>II-3- Les types de résistance</b> .....	<b>12</b>
<b>II-3-1- La résistance naturelle ou intrinsèque</b> .....	<b>12</b>

II-3-2- La résistance acquise.....	14
II-3-2-1- Mécanismes génétiques de la résistance acquise .....	14
II-3-2-1-1- Résistance chromosomique.....	14
II-3-2-1-2- La résistance extra-chromosomique .....	15
II-3-2-2- Les mécanismes biochimiques des résistances .....	15
II-3-2-2-1- Diminution de la perméabilité et efflux actif .....	16
A- Diminution de la perméabilité.....	16
B- Efflux actif.....	17
II-4- Origine des gènes de résistance aux antibiotiques.....	18
II-5-2- Diffusion de la résistance.....	19
II-6- Les bactéries multi-résistantes « B.M.R ».....	19

### **Chapitre III : Les antibiotiques en Aquaculture.**

III-1- L'usage des antibiotiques en aquaculture .....	21
III-2- Les antibiotiques d'aquaculture en Algérie.....	22
III-2-1- Le vert de malachite.....	22
III-3- L'usage thérapeutique des antibiotiques.....	24
III-3-1- Le mode d'action.....	24
III-3-2- Les modes d'administration.....	25
III-3-3- Posologie et indications.....	27
III-4- Quantités d'antibiotiques utilisées dans l'industrie piscicole (Exemple du Canada).....	27
III-5- Résidus d'antibiotiques en aquaculture.....	29
III-6- Bonne utilisation des antibiotiques.....	31

### **Chapitre IV : L'alternative aux antibiotiques.**

IV- Alternative aux antibiotiques.....	33
IV-1- Les prébiotiques.....	33
IV-2- Les probiotiques.....	33
IV-3- Les symbiotiques.....	34
IV-4- Autres Alternatives aux prescriptions des antibiotiques.....	35
A- Hygiène.....	35
B- Traitement anti viraux.....	35
C- Les vaccins.....	35

**LISTE DES**  
**TABLEAUX ET**  
**FIGURES :**

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Classification des antibiotiques.....	03
<b>Tableau 2</b> : Exemples de résistance naturelle ou acquise à diverses familles d'antibiotiques.....	17
<b>Tableau 3</b> : Familles d'antibiotiques regroupant ceux homologués pour usage chez les poissons au Canada avec leur mode d'action.....	24
<b>Tableau 4</b> : Posologies des différentes molécules homologuées au Canada.....	26
<b>Tableau 5</b> : Nombre de prescriptions d'antibiotiques faites par le Service de diagnostic en ichtyopathologie à la Faculté de médecine vétérinaire de Saint-Hyacinthe de 1998-99 à 2003-04.....	27
<b>Tableau 6</b> : Quantités d'antibiotiques (kg) vendues au Canada pour usage en aquaculture par les distributeurs de médicaments vétérinaires de 2000 à 2004 .....	28
<b>Tableau 7</b> : Limites maximales de résidus d'antibiotiques dans la chair des salmonidés fixées par le Canada.....	30

# Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> Sites d'action des antibiotiques «Université catholique de Louvain Pharmacologie et pharmacothérapie des anti-infectieux.....	04
<b>Figure 2 :</b> Antibiotiques actifs sur la synthèse de la paroi bactérienne .....	05
<b>Figure 3 :</b> Transfert de gènes au sein du monde bactérien.....	14
<b>Figure 4 :</b> Interférence avec le mécanisme de transport de type imperméabilité.....	15
<b>Figure 5 :</b> Exemple d'une souche de <i>E. coli</i> imperméable.....	16
<b>Figure 6 :</b> Le mécanisme d'efflux.....	16

# **INTRODUCTION :**

## **INTRODUCTION :**

L'aquaculture est une activité relativement récente en Algérie. Restrainte initialement au domaine continental, l'activité s'est étendue au milieu saumâtre et marin. Avec le développement de cette pratique est apparue toute une variété de maladies d'origine bactérienne favorisées par les conditions d'élevage intensif et qui ont entraîné des problèmes au niveau de la production et du bien-être des animaux.

L'émergence de ces pathologies infectieuses représente un facteur limitant le progrès de l'aquaculture perçue le plus souvent comme l'alternative inéluctable de la pêche, et engendrent de lourdes pertes économiques. Par conséquent, de nombreuses méthodes de prévention, diagnostic et traitement sont mises en œuvre et d'autres sont à l'étude, dans le seul but de limiter l'impact économique de ces bactérioses, et bien que l'importance primordiale de la vaccination et de bonnes conditions environnementales soit reconnue, la chimiothérapie antibactérienne demeure incontournable dans les élevages piscicoles. Mais, il faut se rendre à l'évidence : après avoir révolutionné le traitement des maladies infectieuses, les antibiotiques cèdent du terrain face à des bactéries qui ont appris à se défendre.

Ces résistances ne sont que l'une des manifestations des processus d'adaptation qui président à l'évolution des espèces.

Comme dans les autres secteurs de la production animale, des antibiotiques sont utilisés en aquaculture, tant pendant la production qu'au stade de la transformation, tant pour prévenir (usage prophylactique) que pour traiter (usage thérapeutique) des maladies bactériennes. Les antibiotiques n'ont pas toujours été utilisés à bon escient en aquaculture, et l'on connaît divers cas dans lesquels les contrôles effectués n'ont pas toujours donné l'assurance que les risques pour l'homme étaient correctement évités. La (FAO) fonds des nations unies pour l'agriculture et l'alimentation, l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'Office international de épizooties (OIE) et plusieurs gouvernements ont déjà soulevé la question de l'utilisation irresponsable des antibiotiques dans tous les secteurs de production, eu égard en particulier aux risques potentiels pour la santé publique.

Dans ce modeste travail nous ferons un rappel non exhaustif des différentes familles d'antibiotiques ainsi que les différents mécanismes de résistances des bactéries face à ces molécules, de plus nous avons essayé de faire le point sur l'utilisation de ces médicaments en élevage aquacole.

**CHAPITRE I :**  
**Les antibiotiques.**

**I-1- Définition :**

Dérivé des deux termes grecs « **anti** » et « **bios** » signifiant « **contre la vie** », le terme « **antibiotique** » fut créé en **1889 par Paul Vuillemin**. Les antibiotiques se définissent comme des dérivés produits par le métabolisme des microorganismes possédant une activité antibactérienne à faible dose, et dénué de toxicité pour l'hôte. Cette notion est étendue aux molécules obtenues par hémisynthèse (**BRYSKIER, 1995**).

En 1942, Waksman a repris la même définition des antibiotiques, mais cette définition classique, permettant de différencier les antibiotiques des substances de synthèse dotées d'un pouvoir antibactérien, ne semble plus justifiée car de nombreuses substances, autrefois obtenues à partir de cultures, sont actuellement synthétisées ou modifiées par synthèse. En bactériologie médicale, on préfère donc retenir une définition plus large ; les antibiotiques sont des composés chimiques, élaborés par microorganisme ou produits par synthèse et dont l'activité spécifique se manifeste à faible dose sur les microorganismes.

**I-2- Les différentes classes d'antibiotique :**

Les antibiotiques sont regroupés en familles en fonction de leur structure moléculaire et leur mode d'action (**DIXON, 2001**).

Ils peuvent aussi être classifiés comme étant bactéricides ou bactériostatiques. 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 recherches industrielles depuis 1944, seul 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 du contenant (**FONTAINE et CADORE, 1995**) (**Tableau 01**).

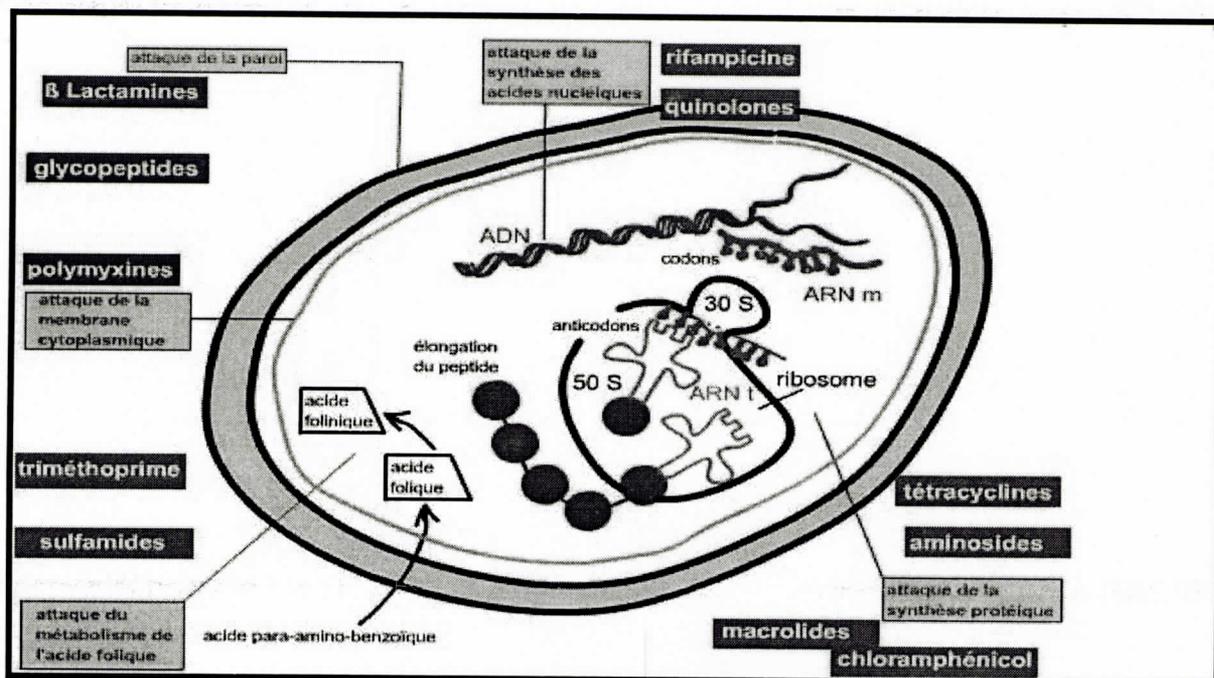
Les antibiotiques homologués au Canada pour l'utilisation chez le poisson font partie de trois (**03**) différentes familles qui regroupent des antibiotiques qui ont une action bactériostatique (**Tableau 3**).

**Tableau 01 : Classification des antibiotiques (LARPENT et SANGLIER, 1989)**

Famille	Site d'action / Mode d'action	Origine
β-lactamine : pénicilline céphalosporine céphamycine	Paroi/bactéricide Paroi/bactéricide Paroi/bactéricide	Pénicilline « semi synthèse ». Céphalosporium « semi synthèse ». Streptomyces « semi synthèse ».
Aminosides	Ribosome « 30S »/ bactéricide	Streptomyces Micromonospora Semi synthèse.
chloramphénicol	Ribosome « 50S »/ bactériostatique	Streptomyces. Synthèse.
tétracycline	Ribosome « 50S »/ bactériostatique	Streptomyces. Semi synthèse
Macrolides Lincosamines Streptogramines	Ribosome « 50S »/ bactériostatique ou bactéricide	Streptomyces.
Polypeptides	Membrane cytoplasmique/ bactéricide	Bacillus. Nocardia.
Quinolones	ADN gyrase / bactéricide.	Synthèse.
Sulfamides. triméthoprimes	Métabolisme des folates / bactériostatique.	Synthèse.
Vancomycine. Novobiocine. Fosfomycine. Acide fusidique	Paroi /bactéricide	Streptomyces.   Fusidium.
Nitrofuranes	ADN /bactéricide	Synthèse.

**I-3- les différents modes d'action :**

Le mécanisme d'action des antibiotiques antibactériens n'est pas toujours parfaitement élucidé mais on distingue cinq grands modes d'action (**figure 1**) : action sur la synthèse du peptidoglycane, action sur la membrane cytoplasmique, action sur l'ADN, action sur la synthèse des protéines, action par inhibition compétitive.



**Figure 01 :** Sites d'action des antibiotiques «Université catholique de Louvain Pharmacologie et pharmacothérapie des anti-infectieux » (Repris de Armstrong et Cohen, 1999).

**I-3-1- Les antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne :**

La paroi bactérienne est une cible toute indiquée pour les antibiotiques. Elle est constituée de mucopeptides. 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'étrécissement du spectre de ces antibiotiques : en effet, la paroi des cocci Gram- est constituée de 60% de mucopeptides, alors que celle des bacilles Gram+ n'en renferme que 10% (NEAL, 2003) (**figure 2**).

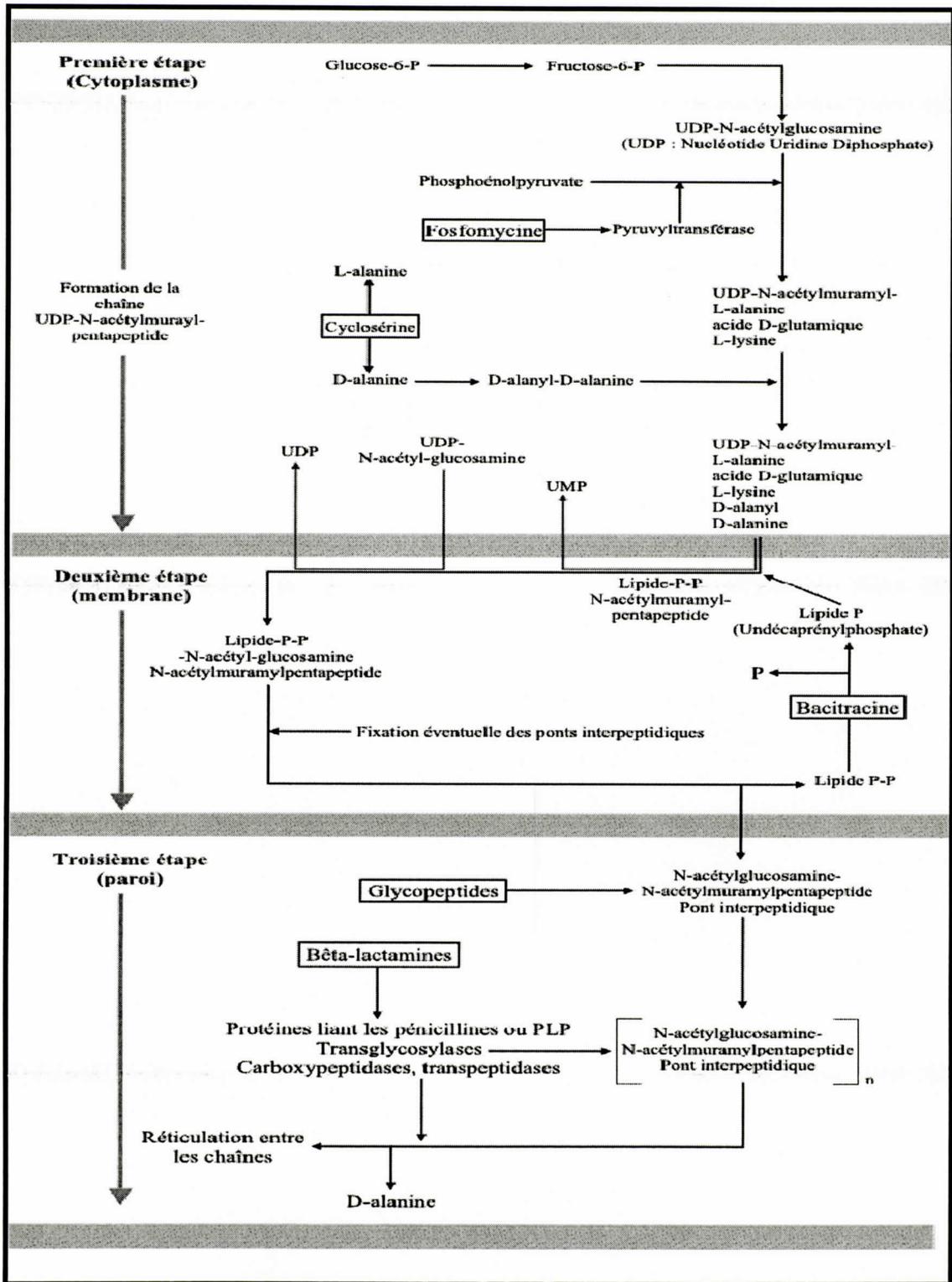


Figure 02 : Antibiotiques actifs sur la synthèse de la paroi bactérienne (Euzéby, 2007)

### **I-3-1-1- Les $\beta$ -lactamines :**

Les  $\beta$ -lactamines sont une large classe d'antibiotiques qui comprend les dérivés de la pénicilline, les céphalosporines, les monobactames.....etc. bref, tout antibiotique qui contient un noyau  $\beta$ -lactame dans sa structure moléculaire. L'action antibactérienne des pénicillines provient de leur liaison aux Pénicillin-Binding-Protéine et surtout, de l'inhibition des activités de transpéptidase impliquée dans la synthèse de la paroi bactérienne, inhibition due à la parenté entre les  $\beta$ -lactamines et le Dipéptide D-alanine D-alanyl ; constitutif de la paroi. Ces antibiotiques se fixent sur les protéines membranaires, les protéines de liaison, aux pénicillines (**PLP**). Ces protéines sont des enzymes catalysant les liaisons entre les chaînes peptidiques dans la paroi ou assurent le remaniement de ces chaînes. Les PLP essentielles sont capables de réaction de transpéptidation et de transglycosilation (étape pariétale de la synthèse du peptidoglycane consistant à rattacher de nouvelles chaînes de peptidoglycane à d'autre plus anciennes) (**EUZEBY, 2007**).

### **I-3-1-2- les glycopeptides :**

Les glycopeptides (**Vancomycine, ristocétine et teicoplanine**) ont une affinité pour les précurseurs du peptidoglycane comportant le dipeptide D-alanyl-D-alanine. Les cibles potentielles sont donc soit intra-cytoplasmiques soit situées au niveau de la paroi en formation. Ces cibles ne sont pas toutes atteintes car elles ne sont pas toutes accessibles aux glycopeptides.

Aucune cible n'est atteinte chez les bactéries à Gram négatif car ces antibiotiques ne peuvent pas traverser la membrane externe. Ceci explique que les glycopeptides ont un spectre étroit limité aux bactéries à Gram positif (principalement streptocoques, entérocoques et staphylocoques).

Chez les bactéries à Gram positif, ces antibiotiques diffusent librement à travers les mailles du peptidoglycane. En revanche, ils ne peuvent traverser la membrane cytoplasmique et leur action s'exerce sur la paroi en formation. Grâce à des liaisons hydrogènes, les glycopeptides forment un complexe avec les dipeptides D-alanyl-D-alanine présents dans la paroi en formation.

Les glycopeptides sont des molécules peu flexibles et leur conformation en forme de poche permet une interaction avec les groupements cibles selon un modèle "**clé-serrure**". Du fait de l'encombrement stérique induit par la présence de ces grosses molécules, il y a inhibition des transglycosylases et des transpéptidases. L'élongation de la paroi et la croissance bactérienne sont inhibées (**effet bactériostatique**), puis d'autres mécanismes doivent intervenir car les glycopeptides ont un effet bactéricide lent (**EUZEBY, 2007**).

### **I-3-2- les antibiotiques agissant sur les membranes :**

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

#### **I-3-2-1- les polypeptides :**

La polymyxine et la colistine sont des antibiotiques qui altèrent la membrane plasmique de certains germes en s'y incorporant et en y formant des pores à l'origine d'échange anormaux, notamment une sortie de phosphate. Ils sont particulièrement actifs sur les bacilles Gram- comme les pseudomonas et E.coli.

Sur le plan pharmacocinétique, la colistine administrée par voie buccale est généralement bien tolérée car elle est peu absorbée. Administrée par voie parentérale, la colistine a des effets indésirables rénaux et neurologiques, si bien que son utilisation par cette voie est réservée au traitement des infections à germes résistants aux autres antibiotiques (ALLAIN, 2006).

### **I-3-3- les antibiotiques agissant sur la synthèse protéique :**

Plusieurs grandes classes d'antibiotiques agissent principalement en inhibant la synthèse protéique des bactéries. Les macrolides inhibent cette synthèse en se fixant sur la sous unité ribosomale 50S.

La plupart de ces médicaments sont surtout bactériostatiques, à l'exception des aminosides qui sont bactéricides (PAGE et al, 1999).

#### **I-3-3-1- les aminosides :**

Sont des antibiotiques à large spectre d'activité (à l'exception des bactéries anaérobiques et des entérocoques) et généralement bactéricides.

Les aminosides pénètrent dans la bactérie via un système de transport oxygène dépendant, qui n'existe pas dans les bactéries anaérobies ou les entérocoques.

Le mode d'action des aminosides est actuellement mal connu. Ils se lient à la sous unité ribosomale 30S et inhibent la fixation du complexe ARN de transfert-acide aminé au complexe ribosome-ARN messager.

Les aminosides induisent également des erreurs de lecture de l'ARN messager, entraînant la synthèse des protéines non fonctionnelles. D'autre part, la streptomycine empêche la fixation du facteur F3 qui ; en fin de synthèse ; provoque la dissociation du ribosome en ses 2 sous unités. De ce fait, les ribosomes sont « gelés » et incapables de s'unir à de nouveaux ARN messager (EUZEBY, 2007).

L'effet bactéricide des aminosides semble, en grande partie lié aux modifications structurales de la membrane cytoplasmique.

**I-3-3-2- les tétracyclines :**

Les tétracyclines sont des antibiotiques bactériostatiques à large spectre comprenant les bactéries intra cellulaires et les mycoplasmes. Chez les Gram-, la traversé de la membrane externe se fait par les porines, ou directement à travers la couche phospholipidique (doxycyclines, minocyclines). Le franchissement de la membrane cytoplasmique se fait par diffusion passive mais aussi grâce à un ou à des systèmes de transport actif permettant l'accumulation dans les bactéries (EUZEBY, 2007).

Les tétracyclines sont actives sur les bactéries intracellulaires et leur absence de toxicité pour les cellules eucaryotes (dont les ribosomes sont pourtant sensibles) serait liée à une concentration intracytoplasmique faible alors que l'accumulation intra-bactérienne est importante grâce au transport actif à travers la membrane cytoplasmique (les faibles quantité de tétracyclines qui pénètrent dans le cytoplasme des cellules eucaryotes sont rapidement concentrées dans le cytoplasme bactérien des bactéries intracellulaires) (EUZEBY, 2007).

Les tétracyclines se fixent sur les ribosomes au niveau du site A par liaison avec les protéines de la sous-unité 30S. Cette fixation inhibe celle de l'aminocyl-ARNt et bloque l'étape de reconnaissance de la phase d'élongation de la chaîne peptidique (EUZEBY, 2007).

**I-3-3-3- les phénicolés :**

Molécules à large spectre d'activité, le chloramphénicol, le thiamphénicol et le florphénicol se fixent préférentiellement sur le siteA au niveau de la sous-unité 50S. Le mécanisme d'action des phénicolés demeure imprécis mais il est probable qu'ils inhibent la formation de liaison peptidique et bloque l'élongation de la chaîne.

Le chloramphénicol peut interférer avec la synthèse des protéines dans les mitochondries ce qui pourrait expliquer certains de ses effets toxiques hématologiques (EUZEBY, 2007).

**I-3-3-4- Lincosamides, macrolides, 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 50S, bloquant la réaction de la chaîne peptidique en formation.

**I-3-4- antibiotiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques :**

La synthèse des acides nucléiques constitue une voie importante que les antibiotiques peuvent perturber comme les quinolones qui sont largement utilisées en clinique.

**I-3-4-1- inhibition de la réplication :****I-3-4-1-1- les Quinolones :**

Sont des agents anti-bactériens de synthèse, à large spectre d'activité. Ils entraînent une inhibition rapide de la synthèse de l'ADN par action sur les topo-isomérases bactériens. En revanche, les quinolones sont inactives sur les topo-isomérases des cellules eucaryotes (EUZEBY, 2007).

Les Quinolones inhibent aussi la réplication des plasmides parfois à des concentrations non bactéricides et, à forte dose, leur action inhibe également la transcription.

**I-3-4-1-2- la Novobiocine :**

Antibiotique bactériostatique, actif principalement sur les Gram+, inhibe la réplication de l'ADN en empêchant la fixation d'ATP sur la sous-unité B de l'ADN-gyrase (EUZEBY, 2007).

**I-3-4-1-3- les imidazolés :**

Les imidazolés sont des molécules dont l'action nécessite une réduction partielle de leur groupement NO<sub>2</sub> que seules les bactéries anaérobies sont capables de réaliser. Les dérivés réduits sont les produits biologiquement actifs qui se fixent sur l'ADN, notamment au niveau des régions riches en adénine et thymine, et qui provoquent une oxydation suivie d'une coupure des brins et d'un déroulement de l'ADN. Ces lésions de l'ADN sont suivies de la mort de la bactérie (EUZEBY, 2007).

**I-3-4-2- inhibition de la transcription :**

Les rifamycines se fixent sur la sous-unité  $\beta$  de l'ARN polymérase et empêchent l'initiation de la synthèse des ARNm. Elles ne se fixent pas sur l'ARN polymérase déjà liée à l'ADN et n'ont donc pas d'action sur la phase d'élongation de la transcription. L'absence d'activité des rifamycines sur les ARN polymérases des cellules eucaryotes explique sa toxicité sélective pour les bactéries (EUZEBY, 2007).

Les rifamycines sont douées d'une action bactéricide s'exerçant même sur les bactéries au repos. Cet effet serait lié à l'oxydation *in vivo* du site quinone de la molécule ce qui formerait des ions superoxydes et secondairement des radicaux libres toxiques pour l'ADN bactérien (EUZEBY, 2007).

**CHAPITRE II :**  
**La résistance aux**  
**antibiotiques.**

**II- la résistance aux antibiotiques :**

Pour être efficace, un antibiotique doit parvenir au contact de la bactérie, ce qui implique qu'on tienne compte, dans la prescription, des données pharmacologiques telles que la posologie, la voie d'introduction, la diffusion tissulaire et le métabolisme de la molécule. Il doit ensuite pénétrer dans la bactérie, n'y être ni détruit ni modifié, se fixer à une cible et perturber ainsi la physiologie bactérienne. Si l'une de ces conditions n'est pas remplie, l'antibiotique, même correctement administré, se révèle inefficace. Ce phénomène appelé résistance est lourd de conséquences et doit être, si possible, dépisté au laboratoire. La résistance aux antibiotiques est la capacité d'un micro-organisme à résister aux effets des antibiotiques. Elle apparaît suite à une mutation génétique aléatoire ou à un échange de gènes de résistances entre des bactéries « transformation génétique, transduction ». Si une bactérie est porteuse de plusieurs gènes de résistance pour différents antibiotiques, elle est appelée « multi-résistante ». La génération de la résistance à toute une population de bactéries par une sélection naturelle est due à une exposition prolongée de cette population à l'antibiotique **(D'après l'ANMV, 2008)**.

Il existe des germes naturellement réfractaires à l'action de certains antibiotiques. D'autres, initialement sensibles, ont acquis une certaine résistance à l'endroit de certaines molécules. Ces résistances ont un support génétique, héréditaire, et posent de graves problèmes pour l'antibiothérapie **(MICHEL, 2006)**.

**II-1- Les principes généraux de l'antibiothérapie :**

L'antibiothérapie a pour objet la destruction des microorganismes pathogènes par apport d'une concentration efficace d'antibiotiques au site de prolifération des germes. Les traitements par antibiothérapie doivent obéir à certains impératifs :

- le choix de l'antibiotique est fonction de la sensibilité du germe en cause. La réalisation d'un antibiogramme permet de connaître les différentes sensibilités et de fixer ce choix en toute certitude.
- L'antibiotique doit pénétrer dans la cellule bactérienne pour exercer son activité et par conséquent être présent en quantité suffisante au niveau du foyer bactérien visé.

Il est possible de jouer sur la dose, dans les limites compatibles avec une absence de toxicité pour le sujet traité. La voie d'administration sera choisie en fonction du site à atteindre. Pour ce faire, il est important de connaître le devenir de la substance dans l'organisme.

- L'action doit être prolongée. Contrairement aux agents antiseptiques, l'antibiotique ne crée pas de désordre dans la cellule microbienne. Il faut donc maintenir sa présence jusqu'à ce que l'interruption de la fonction vitale conduise la cellule à la destruction spontanée ou à l'élimination par l'organisme.

Le non respect de ces règles expose non seulement à l'échec, mais au risque de voir apparaître des résistances qui compliquent d'autant les interventions ultérieures (MICHEL, 2006).

En pisciculture l'antibiothérapie est une arme thérapeutique. Tout emploi préventif est à proscrire. Ceci découle des règles d'utilisation énoncées. De plus, l'eau est un milieu écologique fragile, où toute rupture d'équilibre peut avoir des conséquences néfastes. On sait très bien que certaines maladies traduisent une perturbation du milieu aquatique « **Myxobactérioses par exemple** ». Il est dangereux d'intervenir sans y être contraint.

La suspicion de maladie bactérienne est affaire d'expérience. Dès les premières mortalités suggérant une telle origine, un antibiotique à large spectre « **tétracyclines** » pourra être mis en œuvre. On prendra garde à maintenir un faible effectif d'animaux non traités, qui pourront le cas échéant être envoyés au laboratoire de diagnostic.

Les maladies justiciables de cette attitude sont : la furonculose, les infections à *Aeromonas* et *Pseudomonas* « **hydropsie infectieuse, pourriture des nageoires et de la queue** », l'Erythrodermatite des carpes, les Myxobactérioses branchiales et cutanées (MICHEL, 2006).

## **II-2- Les causes de la résistance aux antibiotiques :**

La résistance aux antibiotiques est permise par l'évolution par sélection naturelle, les antibiotiques exerçant une pression sélective dans l'environnement. Les bactéries présentant une mutation leur permettant d'y survivre continuent à se reproduire, en transmettant à leur descendance leurs gènes de résistance, produisant rapidement une génération de bactéries pleinement ou majoritairement résistantes.

Diverses études ont démontré que le mode d'utilisation des antibiotiques comme phytopharmaceutiques sur des plantes, comme adjuvant alimentaire ou médicament chez les animaux d'élevages, y compris poissons, et comme médicament chez l'homme, influe fortement sur le nombre d'organismes résistants qui se développent.

D'autres facteurs contribuent aux résistances, dont les diagnostics incorrects, les prescriptions abusives, l'utilisation inappropriée d'antibiotiques par les patients, des éleveurs ou des cultivateurs, par exemple en complément alimentaire pour une croissance accélérée des animaux d'élevage, ou pour lutter contre le feu bactérien (D'après l'AN M V, 2008).

## **II-3- Les types de résistance :**

### **II-3-1- La résistance naturelle ou intrinsèque :**

La résistance naturelle a pour support génétique le chromosome bactérien et elle permet de définir le spectre d'activité des antibiotiques. Ses mécanismes biochimiques sont nombreux et quelques uns d'entre eux sont cités ci-dessous :

- Les bacilles à Gram négatif (les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*) sont naturellement résistants, le plus souvent à bas niveau aux antibiotiques hydrophobes et/ou de masse moléculaire élevée (pénicilline G, pénicilline M, macrolides, rifampicine, acide fusidique, novobiocine, vancomycine) car ces antibiotiques ne peuvent traverser la membrane externe de la paroi.

- Des systèmes d'efflux constitutifs (**Figure 6**) ont été identifiés chez de nombreuses bactéries à Gram négatif. Ces mécanismes d'efflux actif ont été décrits à l'origine chez *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*. Ils s'exercent vis-à-vis de nombreux antibiotiques dont la cible d'action est intracellulaire (quinolones, chloramphénicol, macrolides, tétracyclines...) et ils sont qualifiés de pompes d'efflux multi drogues.

L'efflux repose sur une pompe insérée dans la membrane interne et capable d'éjecter l'antibiotique hors de la bactérie grâce un canal présent dans la membrane externe et grâce à une protéine de jonction périplasmique. Cet efflux conduit à une diminution de la concentration intracellulaire de l'antibiotique et confère généralement des résistances à bas niveau.

- Les mycobactéries sont résistantes à de nombreux antibiotiques qui ne peuvent traverser la paroi très riche en lipides. À titre d'exemple, la perméabilité de la paroi de *Mycobacterium chelonae* vis-à-vis de la céfaccétrile est 1 000 à 10 000 fois plus faible que la perméabilité de la paroi de *Escherichia coli* et 10 à 100 fois plus faible que celle de *Pseudomonas aeruginosa*.

- Les représentants de l'ordre des *Mycoplasmatales*, dépourvus de paroi, sont résistants aux bêta-lactamines.

- Les PLP (protéines liant les pénicillines) des entérocoques ont une faible affinité pour les pénicillines M et les céphalosporines et les PLP des entérobactéries ont une faible affinité pour la cefsulodine.

- Les quinolones de première génération sont peu actives sur *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* car elles ont une mauvaise affinité pour les gyrases de ces espèces.

- Les bactéries anaérobies sont naturellement résistantes aux aminosides car le passage des aminosides à travers la membrane cytoplasmique nécessite un système de transport actif absent chez les anaérobies. Pour les mêmes raisons, les bactéries aéro-anaérobies facultatives sont moins sensibles aux aminosides lorsqu'elles sont placées dans un environnement pauvre en oxygène.

- Certaines espèces (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Bacillus cereus*, *Nocardia* spp., *Mycobacterium* spp., ...) produisent naturellement des bêta-lactamases (**EUZEBY, 2007**).

**II-3-2- La résistance acquise :**

La résistance acquise résulte d'une modification du capital génétique permettant à une bactérie de tolérer une concentration d'antibiotique plus élevée que celle qui inhibe les souches sensibles de la même espèce. En pathologie infectieuse, une bactérie est dite résistante lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que celle qu'il est possible d'obtenir *in vivo* à la suite d'un traitement.

Ultérieurement, la généralisation de l'utilisation des antibiotiques a conduit à une sélection des souches résistantes et on constate, quotidiennement, que de très nombreuses souches ne se comportent pas à l'égard des antibiotiques conformément à ce que les spectres d'activité permettraient de le supposer. Ce phénomène a atteint une telle ampleur que la seule identification bactérienne ne permet plus de prédire le comportement d'une souche isolée vis-à-vis des antibiotiques (EUZEBY, 2007).

**II-3-2-1- Mécanismes génétiques de la résistance acquise :****II-3-2-1-1- Résistance chromosomique :**

La résistance chromosomique résulte d'une mutation dont elle en présente tous les caractères :

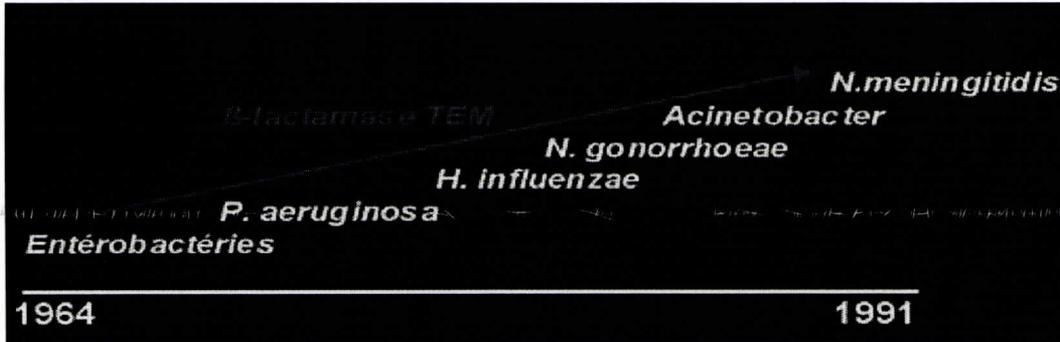
◆ **Rareté** : Une mutation se produit en moyenne toutes les  $10^5$  à  $10^{10}$  divisions mais compte tenu de l'importance des populations bactériennes dans un foyer infectieux la probabilité pour qu'il existe une bactérie résistante à un antibiotique n'est pas négligeable.

◆ **Hasard** : L'antibiotique ne provoque pas la mutation qui se produit au hasard. Il se contente de révéler et de sélectionner les bactéries mutantes.

◆ **Spécificité** : Une mutation n'affecte qu'un caractère et souvent la résistance ne concerne qu'un antibiotique ou qu'une famille d'antibiotiques ayant le même mode d'action. Il existe toutefois quelques exceptions notables à cette règle lorsque la mutation affecte les porines. Ainsi, une seule mutation permet une résistance simultanée aux bêta-lactamines et aux aminosides chez *Serratia marcescens* et *Pseudomonas aeruginosa* ; une résistance simultanée à certaines bêta-lactamines, aux quinolones, au chloramphénicol et au triméthoprimé chez *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. et *Serratia* spp. ; une résistance simultanée aux bêta-lactamines, aux tétracyclines, au chloramphénicol et aux quinolones chez *Escherichia coli*.

◆ **Indépendance** : La probabilité de deux mutations simultanées est égale au produit du taux des mutations et elle est donc très faible. Cette indépendance des mutations constitue un des meilleurs arguments pour justifier l'association des antibiotiques.

♦ **Transmissibilité** : Une mutation résulte de la modification d'un gène, elle est permanente (sauf mutation reverse) et elle a un caractère héréditaire (transmission sur un mode vertical de bactérie mère à bactéries filles). (**Figure 3**).



**Figure 03** : Transfert de gènes au sein du monde bactérien (PHILIPPON, 2004).

Pour certains antibiotiques (streptomycine, rifamycines, quinolones, acide fusidique, novobiocine) une seule mutation peut conférer une résistance à des taux thérapeutiques élevés alors que pour d'autres molécules (pénicilline, chloramphénicol) la résistance à des concentrations élevées ne se manifeste qu'après des mutations successives. Dans ce dernier cas, chaque mutation augmente la résistance et plusieurs mutations sont nécessaires pour entraîner une résistance élevée.

La résistance extra-chromosomique constitue le seul mode d'acquisition de résistance connu chez les mycobactéries et les brucelles et la résistance à la rifampicine et aux quinolones résulte toujours d'une mutation (EUZEBY, 2007).

**II-3-2-1-2- La résistance extra-chromosomique :**

Dont le support est un plasmide ou un transposon acquis par conjugaison ou plus rarement par transduction :

- ♦elles sont fréquentes (plus de 80% des résistances acquises).
- ♦elles sont contagieuses et se transmettent horizontalement entre bactéries cohabitant, même d'espèces différentes.
- ♦elles peuvent concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques, entraînant une poly résistance.

**II-3-2-2- Les mécanismes biochimiques des résistances :**

Préciser le déterminisme biochimique de la résistance amène à comprendre la résistance croisée entre antibiotiques de la même famille ou encore à imaginer de nouvelles molécules plus actives, car plus hydrophiles, donc ayant une meilleure diffusion à travers les porines chez une bactérie à Gram-négatif ou une meilleure affinité sur ses cibles telles certaines protéines du ribosome.

A l'inverse, le mode d'action des antibiotiques peut permettre une meilleure compréhension des mécanismes de résistance possibles. Depuis quelques années, **cinq mécanismes** peuvent être envisagés pour expliquer la résistance naturelle ou surtout acquise des bactéries aux antibiotiques, (**Tableau 03**)

### **II-3-2-2-1- Diminution de la perméabilité et efflux actif :**

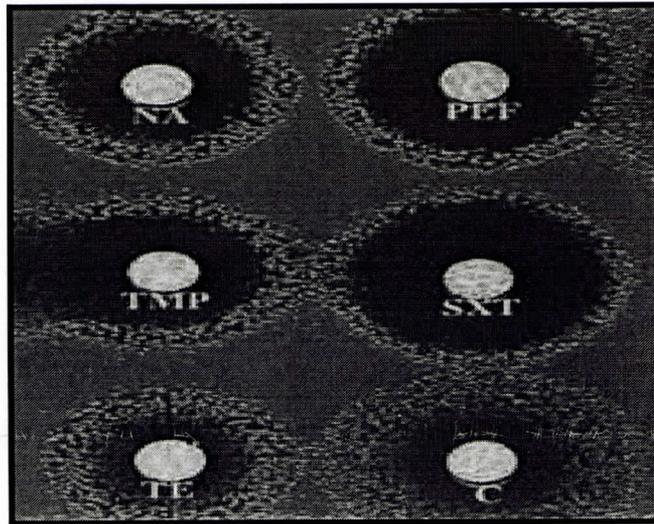
#### **A- Diminution de la perméabilité :**

Une diminution de la perméabilité résulte souvent d'une mutation affectant la structure des porines ou diminuant la synthèse des porines (**Figure 04**). C'est chez *Escherichia coli* (figure 04), les *Enterobacter* spp., les *Serratia* spp., les *Klebsiella* spp. et *Pseudomonas aeruginosa* que ce mécanisme a le plus d'importance : une ou plusieurs modifications des porines sont à l'origine d'une résistance acquise aux bêta-lactamines, aux quinolones, au chloramphénicol, aux sulfamides, au triméthoprimé et aux tétracyclines.

Dans le cas des aminosides, l'imperméabilité résulte d'un mécanisme différent. Elle est due à des mutations modifiant le système de transport actif de ces molécules et provoquant une diminution d'activité de tous les aminosides (**EUZEBY, 2007**).



**Figure 04 : Interférence avec le mécanisme de transport de type imperméabilité (PHILIPPON, 2004).**



**Figure 05 :** Exemple d'une souche de *E. coli* imperméable (PHILIPPON, 2004)

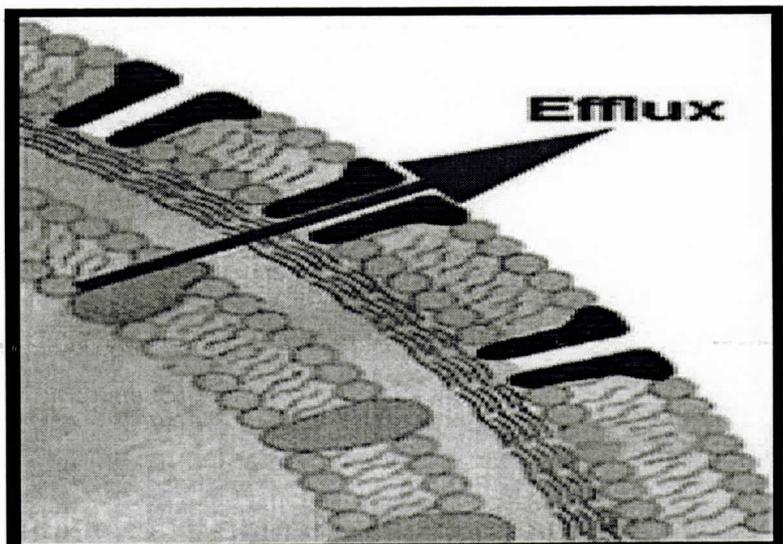
### **B- Efflux actif :**

Des mutations dans les régions régulatrices des opérons des systèmes d'efflux multi-drogues peuvent conduire à une surexpression des systèmes d'efflux constitutifs, associée ou non à une perte des porines, et conférer une multi-résistance aux antibiotiques.

Une acquisition de gènes peut être à l'origine de systèmes d'efflux spécifiques (**Figure06**).

Contrairement aux systèmes d'efflux multi-drogues, les systèmes d'efflux spécifiques ne permettent que l'exportation de molécules apparentées.

Une mutation chromosomique provoque une surexpression d'une pompe à efflux responsable d'une résistance aux quinolones (**EUZEBY, 2007**).



**Figure 06 :** Le mécanisme d'efflux (PHILIPPON, 2004).

**Tableau 02 : Divers exemples de résistance naturelle ou acquise à diverses familles d'antibiotiques (PHILIPPON, 2004).**

Mécanismes	Famille d'antibiotique	Protéines impliquées
<b>Imperméabilité</b>	B-lactamines, macrolides, tétracy-clines, quinolones, fosfomycine, chloramphénicol.....	Omp, Opr telle OprD2
<b>Efflux</b>	β-Lactamines Macrolides Lincosamides Tétracyclines	Mex, Mar, AcrAB-TolC MFS (MefA), MsrA, ABC LsA TET (A)-(L)
<b>Inactivation</b>	β-Lactamines Aminoglycosides Aminoglycosides Aminoglycosides Macrolides Lincosamides Streptogramines Chloramphénicol	β-Lactamases (> 350) Phosphotransférases (APH) Nucléotidyltransférases (ANT) Acétyltransférases (AAC) Phosphotransférases ( <i>mphA-C</i> ) Nucléotidyltransférases (linA, lnuA, linB...) Acétyltransférases ( <i>vatA-E</i> ), lyases ( <i>vgbA</i> ) Acétyltransférases (CAT)
<b>Affinité</b>	Aminoglycosides Macrolides Quinolones-Fluoroquinolones Tétracyclines	Protéines L22..... Méthylases (Erm) Topoisomérases: ADNgyraseA/B, ParC/E TET (M)-(T)
<b>Substitution</b>	β-Lactamines Glycopeptides Sulfamides Triméthoprim	PLP2a Van DHFR (dihydrofolate réductase) DHPS (dihydroptéroate synthétase)

#### **II-4- Origine des gènes de résistance aux antibiotiques :**

Les gènes de résistance aux antibiotiques pourraient avoir deux origines : Selon une hypothèse classique, l'origine semble devoir être recherchée chez les microorganismes qui synthétisent naturellement des antibiotiques (de très nombreux antibiotiques, utilisés en thérapeutique, dérivent de ces antibiotiques naturels) et qui doivent se protéger de l'action de ces substances. La synthèse d'antibiotiques par des microorganismes aurait pour fonction d'éliminer d'autres microorganismes, présents dans la même niche écologique et susceptibles de rivaliser pour l'acquisition de nutriments.

Le sol est certainement l'écosystème principal où se déroule cette lutte pour la vie :

- La plupart des microorganismes producteurs d'antibiotiques sont telluriques
- Un plasmide de résistance aux antibiotiques contient souvent des gènes de résistance aux métaux lourds (mercure, plomb, cadmium, bismuth, sels d'argent, ...) qui sont largement présents dans la terre.

Plus récemment, on a montré que certains gènes de résistance auraient un rôle dans le métabolisme cellulaire. Le cas le mieux connu est celui d'un gène chromosomique codant pour l'enzyme AAC (2')-Ia capable d'inactiver certains aminosides et retrouvée chez *Providencia stuartii*. Cette enzyme aurait pour rôle physiologique l'acétylation du peptidoglycane et les aminosides ne seraient que des substrats fortuits (EUZEBY, 2007).

### **II-5-2- Diffusion de la résistance :**

La diffusion de la résistance s'effectue soit par la diffusion des gènes de résistance soit par la diffusion des souches bactériennes résistantes.

Les plasmides, les éléments génétiques transposables et les intégrons peuvent diffuser entre bactéries phylogénétiquement éloignées.

La diffusion des souches résistantes se fait par des mécanismes similaires à celui de la diffusion des souches sauvages et elle sera donc fonction de l'espèce bactérienne. Il convient toutefois d'insister sur la transmission à l'homme de bactéries résistantes d'origine animale. Cette transmission conduit, parfois, certains médecins à préconiser l'interdiction des antibiotiques en médecine vétérinaire (!!!). Ce sont principalement les transmissions à l'homme de souches de salmonelles résistantes d'origine animale ou de souches de *Campylobacter jejuni* résistantes aux fluoroquinolones (soit par contact direct soit par ingestion d'aliments mal cuits) qui ont suscité le plus de polémiques (EUZEBY, 2007).

### **II-6- Les bactéries multi-résistantes « B.M.R » :**

Se sont des souches bactériennes résistantes à plusieurs familles d'antibiotiques pour lesquelles les possibilités thérapeutiques sont réduites et par fois anéanties (PHILIPPON, 2004).

On constate, en milieu hospitalier une recrudescence de la fréquence d'isolement de ses souches qui doivent être détectées rapidement et signalées, car elles imposent aux services d'hospitalisation des mesures strictes pour éviter leur diffusion.

En outre, des recommandations très précises qui ont fait l'objet d'un consensus doivent être appliqués pour le traitement des infections dont ces souches sont responsables.

Certaines espèces bactériennes sont plus particulièrement concernées par cette multi-résistance :

♦ *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSAP pour pneumocoques de sensibilité anormale à la pénicilline) pour lesquels la CMI de la pénicilline est supérieure à 0,06 mg/l. Les souches pour lesquelles cette CMI dépasse 1 mg/l sont résistantes et cette résistance s'étend à la plupart des bêta-lactamines dont la CMI doit être mesurée. On recommande un traitement associant glycopeptide et ceftriaxone ou cefotaxime.

♦ **Les Staphylocoques méticillino-résistants (Staph. méti R ou SARM)** dont la fréquence varie selon les sites hospitaliers. Les pourcentages signalés en France oscillent entre 10 et 60%. Cette résistance s'étend à toutes les bêta-lactamines et aux fluoroquinolones. Restent actifs les glycopeptides, les synergistines et moins fréquemment les autres antistaphylococciques : rifampicine, acide fusidique et fosfomycine (PHILIPPON, 2004).

Le traitement recommandé des infections à Staph. méti R est une association glycopeptide-aminoside ou autres antistaphylococciques testés actifs sur l'antibiogramme mais toujours en association.

♦ **Les Entérobactéries et souches de *Pseudomonas*** productrices de céphalosporinase déréprimée. Ces souches sont résistantes aux bêta-lactamines jusqu'aux uréidopénicillines, carboxypénicillines, C3G et monobactames. Seul l'imipénème reste actif ainsi que les dernières C3G : cefpirome et cefépime.

Pour traiter les infections provoquées par ces souches, on utilise les bêta-lactamines suscitées ou une fluoroquinolone en association avec un aminoside actif.

L'hyperproduction de céphalosporinase est due à une mutation atteignant le gène régulateur.

♦ **Les *Pseudomonas*** sont résistants aux pénicillines A, G et M, aux C1G et C2G et à la plupart des C3G sont actifs les carboxypénicillines, les uréidopénicillines et les céphèmes ainsi que certaines C3G dites "antipyocyaniques" telles que cefsulodine, cefépime et cefpirome.

Les souches hyperproductrices de céphalosporinase sont plus résistantes, en particulier aux carboxy et uréidopénicillines. Enfin, certaines souches sont résistantes à l'imipénème par un mécanisme d'imperméabilité (PHILIPPON, 2004).

♦ **Les Entérobactéries** productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), principalement *Klebsiella* et *Enterobacter* mais parfois *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*, résistent à toutes les bêta-lactamines sauf à l'imipénème et aux cephamicines. Cette bêta-lactamase plasmidique est inactivée par les inhibiteurs de bêta-lactamase.

Les infections sévères dues à ces souches sont traitées par imipénème ou méropénème associé à un aminoside actif. Pour les infections moins graves, on peut utiliser une céphamicine ou une céphalosporine associée à un produit contenant un inhibiteur de bêta-lactamase. La détection de ces souches doit être rapide car la résistance de ce type diffuse rapidement. On le fait en testant côte à côte une C3G et une association contenant de l'acide clavulanique : on observe une image de synergie d'activité entre les deux disques donnant la classique image en "bouchon de champagne" (PHILIPPON, 2004).

◆Les **Acinetobacter** et en particulier l'espèce *baumannii* résistent naturellement à de nombreux antibiotiques (pénicillines, céphalosporines, aminosides et quinolones). Les produits le plus souvent actifs sont l'imipénème et les carboxypénicillines ou uréidopénicillines associées à un inhibiteur. Ces produits doivent être utilisés en association.<sup>4</sup>

**CHAPITRE III :**  
**Les antibiotiques en**  
**Aquaculture**

**III-1- L'usage des antibiotiques en aquaculture :**

Parmi les molécules thérapeutiques, les antibiotiques sont très largement utilisés pour limiter l'impact économique des bactérioses. L'antibiotique idéal (qui n'existe pas encore) devrait avoir comme avantages une bonne dissolution dans l'eau, une faible toxicité, la non-coloration de l'eau, une biodégradabilité rapide, la compatibilité avec d'autres traitements (antiparasitaires et autres), et être d'obtention facile et de prix raisonnable.

Les utilisations abusives ont rapidement entraîné l'apparition de résistances (**Schmidt et al, 2001 ; Miranda & Zemelman, 2002**).

A ce jour, l'utilisation des antibiotiques à large spectre est déconseillée, voire interdite pour les productions animales afin de limiter le développement et le transfert de résistance à des pathogènes humains. L'élevage des mollusques se faisant en milieu ouvert, l'utilisation des antibiotiques est irréalisable. En revanche, les conditions d'élevage intensif en milieu confiné favorisent le développement d'agents pathogènes. Les antibiotiques sont utilisés en routine pour les élevages larvaires de certains bivalves (**Nicolas et al, 1996**).

En pratique courante Les antibiotiques les plus utilisés sont :

- ◆ Les tétracyclines (tétracycline, oxytétracycline, chlortétracycline),
- ◆ Les quinolones (fluméquine, acide oxolinique),
- ◆ La furazolidone et l'association sulfamides-triméthoprim.

L'acide oxolinique est un antibiotique de synthèse, appartenant à la famille des quinolones dite « de première génération ». Les quinolones constituent un large groupe d'antibiotiques, dont le chef de file historique est l'acide nalidixique, introduit en thérapeutique humains dès 1965. Sa structure et ses propriétés physiques et chimiques lui confèrent une activité antibactérienne à spectre étroit contre les Gram-, qui représentent la majorité des pathogènes affectant les poissons (**GOGNY et al., 1990**).

En 1973, au Japon, ENDO et al proposent déjà l'utilisation de l'acide oxolinique comme agent chimiothérapeutique contre les infections bactériennes chez les poissons. Les années 1982 et 1984 correspondent à la période d'introduction croissante de l'acide oxolinique en élevage de poisson. Il devient très rapidement l'antibiotique le plus utilisé en aquaculture, notamment pour le traitement de la Furonculose (**AUSTIN et al., 1983**).

Il reste encore très utilisé actuellement, même si d'autres molécules tendent à le remplacer (**GRAVE et al., 1996**).

L'acide oxolinique fait partie des quatre antibiotiques ayant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France pour les poissons. Il s'ajoute à la flumiquine, l'oxytétracycline, et l'association triméthoprim-sulfadiazine.

Le furazolidone est interdit en France depuis 10ans, tout comme le chloramphénicol. La majorité des germes rencontrés sont des Gram- comme *Yersinia ruckeri* ou *Aeromonas salmonicida* (DEVIS et al, 2006).

La réglementation n'autorise l'utilisation de ces antibiotiques que pour leur administration par voie orale, uniquement pour certains poissons élevés en eau douce et pour des indications restreintes. En France, il n'existe aucune AMM d'antibiotique pour les espèces marines, excepté pour les salmonidés élevés en mer. La prescription de ces antibiotiques, sous forme de poudre orale ou d'aliment médicamenteux, préparé à partir de pré-mélanges médicamenteux, doit être exclusivement réalisée sous contrôle vétérinaire (BLANC et al., 1998).

L'utilisation des antibiotiques est réglementée au Québec et son contrôle relève des médecins vétérinaires. Le pisciculteur doit obligatoirement obtenir une prescription pour acheter le produit et l'utiliser (MORIN et AL, 2006).

De plus, le pisciculteur doit obligatoirement respecter les délais d'attente après un traitement antibiotique avant d'offrir ses poissons pour la consommation humaine selon les consignes de son vétérinaire. Les poissons d'ensemencement sont destinés à la consommation humaine, au même titre que ceux de table, et doivent être exempts de résidus médicamenteux au moment de la livraison. Les commerçants de poisson d'ensemencement doivent s'assurer auprès de leurs fournisseurs que les poissons qu'ils achètent et revendent sont exempts de résidus de médicaments au moment de leur livraison chez un client.

L'utilisation illégale et non encadrée des médicaments présente un risque pour la santé humaine, par la présence de résidus médicamenteux dans la chair des poissons, et de développer de la résistance microbienne. Les contrevenants sont passibles de poursuite en justice (MORIN et AL, 2006).

### **III-2-Les antibiotiques d'aquaculture en Algérie :**

En ce qui concerne la législation Algérienne en matière d'utilisation des antibiotiques en aquaculture, il n'existe aucune loi et donc on se contentera des législations des autres pays. Cependant, il existe un produit antifongique mais qui est considéré comme un antibiotique (pour certains aquaculteurs), ainsi il est largement utilisé dans le traitement de plusieurs maladie (Saprolégniose....etc.), il s'agit du « **vert de malachite** » :

#### **III-2-1-Le vert de malachite**

Le vert de malachite ( $C_{23}H_{25}N_2^+$ ) est une teinture organique qui se présente sous la forme d'une poudre cristalline verte, utilisé comme colorant de matériaux divers tels que le cuir, le papier et les tissus.

Du à ses propriétés antifongiques sa grande efficacité est reconnue dans la prévention et le traitement des saprolégniose qui infestent les œufs incubés, les alevins et les poissons adultes. Il est aussi très efficace contre un nombre important de protozoaires. Il s'utilisait d'ailleurs avec le formol pour traiter les poissons contre le parasite externe responsable de la maladie du point blanc **(ROBERTS ET SHEPHERD ,1986)**.

Malgré son usage répandu en pisciculture, le vert de malachite n'a jamais eu le statut de médicament vétérinaire approuvé par les autorités gouvernementales.

L'activité antimicrobienne du vert de malachite est attribuée à l'inhibition des enzymes respiratoires à la suite de la destruction des mitochondries à l'intérieur des cellules des agents infectieux **(GOURANCHAT ,2000)**.

La molécule a aussi une affinité pour le matériel génétique (ADN) de la cellule avec lequel elle interagit pour altérer ses fonctions et sa structure, lui conférant alors ses propriétés mutagènes et carcinogène **(SRIVASTAVA ET AL, 2004)**.

De ce fait ; son utilisation est interdite dans l'union Européenne **(Etat de Genève, 2001)** ; au Canada, le produit est homologué comme fongicide aquatique

**III-3- L'usage thérapeutique des antibiotiques :**

Les antibiotiques sont regroupés en familles en fonction de leur structure moléculaire et de leur mode d'action (**Dixon, 2001**).

**III-3-1- Le mode d'action :**

Ceux homologués au Canada pour l'utilisation chez les poissons font partie de trois familles différentes. Les antibiotiques peuvent aussi être classifiés comme étant bactéricides ou bactériostatiques, les premiers tuent les bactéries tandis que les seconds inhibent leur croissance.

Les trois familles mentionnées au « **tableau 3** » regroupent des antibiotiques qui ont tous une action bactériostatique (**Bartlett et Tally, 1980 et Ory, 1980**).

Un système immunitaire qui fonctionne adéquatement chez le poisson est nécessaire pour le rétablissement de l'équilibre entre les pathogènes et l'hôte. Deux facteurs importants sont à prendre en considération pendant et après l'administration d'un traitement antibiotique dans une station piscicole. En premier lieu le médicament doit être administré pendant le nombre de jours prescrit. Si un traitement n'est pas administré sur une assez longue période, il est possible que le système immunitaire du poisson n'ait pas eu suffisamment de temps pour réagir aux pathogènes et être efficace à les combattre. Donc, une récurrence rapide de l'infection est possible en interrompant le traitement antibiotique prématurément. Par ailleurs, les conditions stressantes qui ont provoqué l'émergence de la maladie dans le cheptel doivent être corrigées en même temps que le traitement est administré.

A titre d'exemple, si un épisode de furonculose s'est déclaré à la suite d'une élévation de la température de l'eau au delà de 18°C dans l'élevage, il faut nécessairement mettre en œuvre des moyens pour abaisser cette température trop élevée. Autrement, les traitements antimicrobiens ne seront pas assez efficaces et la durée de contrôle de l'infection sera minimale (**Dixon, 2001**).

Il est évident que le choix des médicaments antibiotiques qui s’offre aux pisciculteurs et à leurs vétérinaires n’est pas très vaste, le nombre d’antibiotiques disponible en aquaculture est restreint à quatre produits. Cela s’explique parce que le marché y est petit comparativement à celui qui est disponible dans les autres productions animales et en médecine humaine, et les coûts associés à l’homologation de ces produits sont très élevés (**Harper, 2002**).

**Tableau 3 : Familles d’antibiotiques regroupant ceux homologués pour usage chez les poissons au Canada avec leur mode d’action (Harper, 2002).**

<b>Famille d’antibiotiques</b>	<b>Ingrédient actif</b>	<b>Nom de commerce</b>	<b>Mode d’action</b>
Tétracyclines	Oxytétracycline	TM-Aqua®	Affecte la synthèse des protéines
Chloramphénicol	Florfenicol	Aquaflor®	Affecte la synthèse des protéines
Sulfonamides	Sulfadiméthoxine/ ormétoprime Sulfadiazine/ trimétoprime	Romet-30®  Tribrissen 40	Perturbe les voies métaboliques, la formation des acides aminés et des molécules structurantes de l’ADN.

**III-3-2- Les modes d’administration :**

Les antibiotiques peuvent être administrés de trois façons, soit par bain, par injection, ou par voie orale. Les antibiotiques sont généralement fournis par voie orale. Si 80% de l’aliment est ingéré et seulement 20 à 40% de l’antibiotique ingéré est absorbé au niveau du tractus digestif du poisson. Ainsi de 60 à 70% de l’antibiotique est rejeté dans l’environnement.

**A-** Les bains d’antibiotiques sont réservés normalement aux petits poissons et s’administrent dans des bassins qui sont de volumes restreints. En l’occurrence, on utilise cette méthode lors de l’alevinage, dans les auges ou les bassins suédois. Les doses sont calculées en mg d’ingrédient actif par litre d’eau. Par ailleurs, l’incapacité de contrôler les rejets d’antibiotique dans le déversoir est une préoccupation en rapport avec ce type d’administration. Le traitement de gros poissons dans de grands bassins est trop dispendieux.

**B-** L’administration des antibiotiques par injection peut être effectuée dans la cavité abdominale, le sinus dorsal, ou bien directement dans le muscle. Les doses sont ainsi calculées pour chaque individu en mg par kg de poisson. Les traitements par injection sont réservés normalement aux poissons de grande taille et qui ont une valeur élevée comme les géniteurs. Le besoin important de main d’œuvre et le temps nécessaire rendent cette technique plus couteuse et fastidieuse que les

autres méthodes d'administration. Par ailleurs, la manipulation des poissons malades et déjà affaiblis peut empirer leur état de santé. Les injections sont plus courantes comme pratique d'administration des vaccins chez des poissons en bonne santé, afin de prévenir les épidémies.

C- L'administration des antibiotiques par la voie orale en les incorporant à la moulée est de loin la pratique la plus commune. La biomasse totale de poisson est calculée en connaissant leur nombre et leur poids moyen en grammes. La connaissance exacte de l'inventaire est alors nécessaire pour calculer le plus exactement possible la quantité de médicament requise pour respecter la dose recommandée (**Tableau 4**). Les antibiotiques sont normalement mélangés aux aliments à la ferme quand il y a une petite quantité de moulée à préparer. Des moulées médicamenteuses peuvent aussi s'obtenir directement du fabricant afin d'éviter les contraintes liées à la manipulation des produits antibiotiques.

Deux étapes incontournables doivent être franchies avant qu'un vétérinaire puisse écrire une prescription pour un éleveur de n'importe quel type d'animal :

♦ **Premièrement** : une relation client/vétérinaire doit être établie, c'est-à-dire que le vétérinaire doit avoir une bonne connaissance du cheptel en élevage à la ferme et il doit être confiant de la capacité de l'éleveur à bien utiliser les produits prescrits. Le vétérinaire doit être en mesure également d'assurer un suivi adéquat des traitements administrés. Pour remplir ses fonctions, le vétérinaire doit connaître l'entreprise et la visiter. Lors d'une situation d'urgence liée à une épidémie, le vétérinaire peut prescrire un traitement sans effectuer une visite immédiate de l'entreprise, mais à la condition qu'il l'ait visitée dans les derniers six mois et qu'il effectue un examen de poissons au laboratoire pour confirmer son diagnostic (**Harper, 2002**).

♦ **Deuxièmement** : un diagnostic doit être établi, soit par les examens cliniques de poissons sur place, couplés avec l'historique de l'élevage, ou bien par les analyses effectués dans un laboratoire de diagnostic. Pour les maladies bactériennes, comme la furunculose, un antibiogramme est souvent effectué lors des analyses. Il sert à évaluer la sensibilité des bactéries responsables de la maladie aux antibiotiques disponibles pour les poissons. Ceci est nécessaire pour assurer l'efficacité du traitement. Dans certaines circonstances, les traitements sont entrepris avant que les résultats de

ces tests soient connus. Dans l'éventualité où un traitement s'avère inefficace, on peut référer à ces résultats d'antibiogramme pour modifier le régime thérapeutique (**Harper, 2002**)

III-3-3- Posologie et indications :**Tableau 4: Posologies des différentes molécules homologuées au Canada (MORIN 2006).**

Nom de commerce	Ingrédient actif	posologie		Période de retrait en jours	
		Mg/kg	jours	≥10°C	≤10°C
TM-Aqua®	Oxytétracycline	75 (100) <sup>1</sup>	10	40	80
Aquaflor®2	Florfenicol	10	10	12	12
Romet-30®	Sulfadiméthoxine/ ormétoprime	50	10	42	-
Tribrissen-40®3	Sulfadiazine/ trimétoprime	30	7-10	80	80

**Note 1 :** la dose d'homologation est de 75 mg/kg biomasse, mais la posologie utilisée de routine est de 100 mg/kg biomasse.

**Note 2 :** l'utilisation de l'Aquaflor®2 est à proscrire quand la température de l'eau est en dessous de 5°C.

**Note 3 :** les activités du Tribrissen-40® contre les pathogènes bactériens sont considérées équivalentes au Romet-30®.

III-4- Quantités d'antibiotiques utilisées dans l'industrie piscicole (Exemple du Canada) :

Le nombre total de prescriptions diminue considérablement de 2001-02 à 2003-04, où il est passé de 56 à 27 et le nombre d'entreprises ayant reçu des ordonnances a aussi diminué de 19 à 12 pendant la même période (**Tableau 5**). L'antibiotique Aquaflor® (Florfenicol) est prescrit le plus souvent depuis 1999, où il représente de 52 % à 74 % des ordonnances dans l'année. En 1998-99, le Romet-30® (Sulfadiméthoxine/ormétoprime) représentait 52 % des prescriptions, mais il a été beaucoup moins prescrit les années suivantes à la suite des nombreux cas de résistance à cet antibiotique observé chez les bactéries. La TM-Aqua® (Oxytétracycline) est aussi beaucoup moins prescrite que l'Aquaflor® (Florfenicol) parce que plusieurs cas de résistance ont été observés, elle représente de 9 % à 22 % des ordonnances. Le nombre moyen de prescriptions par entreprise se situe environ à 3,0 (2,9-3,1) pendant les années 2000-01 à 2002-03 et il a diminué à 2,3 en 2003-04.

La résistance aux antibiotiques est vérifiée systématiquement par le vétérinaire afin de s'assurer au préalable que l'antibiotique prescrit sera efficace contre la souche bactérienne qui a été isolée. La figure 2 montre les cas de résistance observés pour chacun des trois antibiotiques depuis 1998-99. La Sulfadiméthoxine/ormétoprime et l'Oxytétracycline sont utilisées depuis plusieurs années au Québec et des cas de résistance sont observés depuis le début à raison de 4 à 11 cas par année.

Des cas de résistance au Florfenicol, le dernier antibiotique à être apparu sur le marché, ont commencé à être observés en 2002-03 et 2003-04, à raison de 6 et 5 cas respectivement ces deux années.

Certaines souches bactériennes se révèlent résistantes à plus d'un antibiotique à la fois, ce que l'on qualifie de résistance multiple. Plusieurs cas de résistance à la Sulfadiméthoxine/ormétoprime et à l'Oxytétracycline sont observés de 1998-99 à 2001-02. En 2002-03 commencent à apparaître des souches bactériennes qui présentent une résistance multiple aux antibiotiques incluant le Florfenicol, dont certaines se révèlent résistantes aux trois antibiotiques actuellement disponibles sur le marché. De telles souches de bactéries ne peuvent plus être traitées efficacement avec les antibiotiques homologués en pisciculture et présentent donc un risque élevé pour l'industrie (MORIN et AL, 2006).

**Tableau 5 : Nombre de prescriptions d'antibiotiques faites par le Service de diagnostic en ichtyopathologie à la Faculté de médecine vétérinaire de Saint-Hyacinthe de 1998-99 à 2003-04 (Tiré de : Uhland, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003a et 2004).**

Années		1998 1999	1999 2000	2000 2001	2001 2002	2002 2003	2003 2004
<b>Nombre de prescriptions</b>		42 (100%)	80 (100%)	35 (100%)	56 (100%)	44 (100%)	27 (100%)
<b>Aquaflor®</b>	<b>Florfenicol</b>	15 (36%)	52 (65%)	26 (74%)	40 (71%)	23 (52%)	19 (70%)
<b>TM- Aqua®</b>	<b>Oxytétracycline</b>	5 (12%)	11 (14%)	3 (9%)	11 (20%)	6 (14%)	6 (22%)
<b>Romet- 30®</b>	<b>Sulfadiméthoxine/ ormétoprime</b>	22 (52%)	17 (21%)	6 (17%)	5 (9%)	15 (34%)	2 (8%)
<b>Nombre d'entreprises</b>		-	-	12	19	14	12

Des fournisseurs de médicaments vétérinaires ont été contactés afin de déterminer les quantités d'antibiotiques qui ont été vendues pour usage en aquaculture durant les quatre dernières années. Ces données sont présentées dans le « **tableau 6** », où on indique en même temps la biomasse correspondante de poisson pouvant être traitée avec chacun des produits sur une période de 10 jours. La quantité totale d'antibiotiques utilisée par année a atteint son maximum en 2001 avec 182 kg et a régressé considérablement par la suite jusqu'à 30 kg en 2003, ce qui constitue une diminution de 84%. Pendant la même période, on enregistre une diminution de 25% de la production piscicole, laquelle est passée de 2 140 tonnes en 2000 à 1 600 tonnes estimée en 2003.

L'Aquaflor® (Florfenicol), qui est le dernier antibiotique arrivé sur le marché, est de loin le plus utilisé pendant ces quatre années, avec un maximum de 106 kg en 2001. Les quantités utilisées sont en régression depuis pour atteindre un minimum de 28,7 kg en 2003.

La TM-Aqua® (Oxytétracycline) a été utilisée en 2001 et 2002, à raison de 45,7 et 35,7 kg respectivement ces deux années, mais ne l'a pas été en 2003. Le Romet-30® (Sufadiméthoxine/ormétoprime) a été l'objet d'une utilisation à peu près constante entre 25 et 34 kg par année de 2000 à 2002, mais a régressé à 1,6 kg en 2003.

**Tableau 6 : Quantités d'antibiotiques (kg) vendues au Canada pour usage en aquaculture par les distributeurs de médicaments vétérinaires de 2000 à 2004 et biomasse correspondante de poisson (tonne) pouvant être traitée sur une période de 10 jours (MORIN et AL, 2006).**

Années	2000		2001		2002		2003	
	Antibio. (kg)	Poisson (tonne)						
<b>Production (t)</b>	2140		1870		1640		1600	
<b>Aquaflor®</b>	84	420	106	530	40,4	202	28,7	143,5
<b>TM-Aqua®</b>			45,7	20	35,7	15,7		
<b>Romet-30®</b>	25	15	30	18	34	20,5	1,6	1
<b>Total</b>	109	435	181,7	568	110,1	238,2	30,3	144,5

La quantité d'antibiotique utilisée en kg n'est pas le reflet exact de la biomasse de poisson traitée, parce que les doses à administrer sont différentes selon le produit utilisé. Nous avons donc déterminé les biomasses de poissons qui pouvaient être traitées, pendant une période de 10 jours - la durée normale prescrite pour un traitement - pour chacun des antibiotiques selon les doses recommandées au (Tableau 4). Ces données indiquent que les quantités d'antibiotiques utilisées en 2000 et 2001 permettaient de traiter respectivement 435 et 568 tonnes de poisson ces deux années (Tableau 6). Les quantités d'antibiotiques utilisées étant en régression depuis 2002, les biomasses de poissons qu'ils permettaient de traiter l'ont été également, avec 238 tonnes et 145 tonnes respectivement en 2002 et 2003. (MORIN et AL, 2006).

### III-5- Résidus d'antibiotiques en aquaculture : exemple canada

Les poissons d'élevage ont été l'objet de plusieurs projets de vérification de la présence de résidus médicamenteux dans leur chair. Le **tableau 7** en fait état en présentant pour chacun les espèces et la provenance des produits aquacoles qui ont été prélevés, les nombres d'échantillons analysés, les médicaments qui ont été dosés et les résultats obtenus.

Les produits de l'aquaculture québécoise, constitués principalement de l'omble de fontaine et de la truite arc-en-ciel, ont été échantillonnés à plusieurs reprises dans le cadre de ces projets. Le saumon et les crevettes d'élevage importés ont aussi été l'objet d'un certain nombre de prélèvements. Les antibiotiques recherchés dans la chair des poissons ont été ceux de la famille des sulfamides et des tétracyclines et le chloramphénicol. L'Aquaflor® (sulfamidé) et la TMAqua® (tétracycline) sont deux des antibiotiques homologués et encore en usage en aquaculture au Québec.

Le chloramphénicol est un antibiotique dont l'utilisation est interdite au Canada et dans de nombreux autres pays chez les animaux destinés à la consommation humaine. En effet, ce médicament est lié à des cas aléatoires d'anémie aplastique chez l'humain, un trouble sanguin grave pour lequel il n'existe aucun traitement et est habituellement mortel. Par contre, le florfenicol, qui est un dérivé du chloramphénicol, est homologué pour usage chez le poisson. L'acide oxolinique a été dosé chez le saumon d'importation parce qu'il a déjà été utilisé comme antibiotique en aquaculture. (MORIN et AL, 2006).

L'Aquaflor®, dont l'ingrédient actif est le florfenicol, est le plus utilisé et de beaucoup en pisciculture présentement au Québec et il sera dosé, en plus des sulfamides et des tétracyclines.

Les résultats ont révélé l'absence de résidus, à l'exception de la présence d'oxytétracycline dans deux échantillons de crevettes provenant de l'importation. Bien que le suivi effectué au cours de ces années ait révélé l'absence de résidus de médicaments dans l'ensemble, la vérification doit se poursuivre en ciblant de mieux en mieux les entreprises susceptibles d'utiliser des antibiotiques pour le traitement de leurs poissons. En l'occurrence, celles qui produisent de l'omble de fontaine destiné au marché de l'ensemencement sont les plus susceptibles d'utiliser des antibiotiques. En effet, l'omble de fontaine est plus sensible aux maladies comme la furonculose et la maladie bactérienne du rein que la truite arc-en-ciel et certaines pratiques d'élevage telles que l'introduction de juvéniles non sains, des densités de poissons élevées, l'utilisation de grands étangs approvisionnés insuffisamment en eau et d'une température trop élevée pour les salmonidés en période de canicule, favorisent l'explosion de ces maladies.

Le **Tableau 7** présente les limites maximales de résidus d'antibiotiques dans la chair des salmonidés fixées par Santé Canada pour les quatre produits homologués pour la lutte contre les bactéries en aquaculture. L'oxytétracycline et la sulfadiméthoxine sont encore en processus de promulgation et des limites maximales respectives de 0,2 et 0,1 mg/kg ont été fixées temporairement pour ces deux produits. Des limites de 0,1 et de 0,8 mg/kg sont fixées respectivement pour la sulfadiazine/triméthoprimé et le florfenicol (**MORIN et AL, 2006**).

**Tableau 7** Limites maximales de résidus d'antibiotiques dans la chair des salmonidés fixées par le Canada (tiré de: Santé Canada 2004)

Nom de commerce	Ingrédient actif	mg/kg
TM-Aqua®	Oxytétracycline	0,2
Aquaflor®	Florfenicol	0,8
Romet-30®	Sulfadiméthoxine/orméthoprimé	0,1
Tribrissen 40%®	Sulfadiazine/triméthoprimé	0,1

### **III-6-Bonne utilisation des antibiotiques :**

Les antibiotiques ne peuvent être utilisés que sous ordonnance d'un médecin vétérinaire qui veillera à s'assurer que le traitement soit approprié pour le problème pathologique en cause et présente de bonnes chances de réussite. Il est important que le vétérinaire ait une bonne connaissance du cheptel et ait procédé au diagnostic de la maladie. L'utilisation des antibiotiques sans ordonnance est tout à fait illégale.

Il est important de suivre les directives du médecin vétérinaire pour l'application d'un traitement antibiotique.

Il ne faut pas utiliser les médicaments plus souvent que nécessaire, ni à des doses autres que celles prescrites. Un suivi à la lettre de la prescription pour la préparation, l'entreposage et l'utilisation de l'aliment médicamenteux est impératif. Il ne faut surtout pas oublier de respecter la période de retrait prescrite avant la mise en marché des poissons. (**MORIN et AL, 2006**).

Le développement de la résistance chez les bactéries à la suite de l'utilisation inadéquate et abusive des antibiotiques contribue à rendre inutilisable un ou les quelques antibiotiques disponibles en pisciculture.

Les bactéries résistantes aux antibiotiques ne peuvent alors plus être traitées et présentent un risque élevé pour l'industrie entraînant leur dissémination. Les producteurs qui achètent des poissons chez les éleveurs qui abusent des médicaments prennent de grands risques de se contaminer avec une de ces souches de bactéries résistantes aux antibiotiques. Il faut une prise de

conscience de la part des éleveurs, qui ont des poissons contaminés par une souche de bactérie qui présente une résistance multiple aux antibiotiques, de ne pas disséminer ces poissons.

L'utilisation des antibiotiques à répétition est une indication de la présence de problèmes d'élevage qui affectent les poissons.

La présence de maladies secondaires comme le parasitisme, des densités de poissons trop élevées, la teneur en oxygène et la température de l'eau, la propreté des lieux, et les introductions fréquentes de poissons de sources différentes sont tous des facteurs importants qui vont nuire à la réussite du traitement des maladies infectieuses. **(MORIN et AL, 2006).**

Si les mesures ne sont pas prises pour corriger les facteurs de stress pour les poissons, l'éleveur va probablement faire face un jour ou l'autre à une maladie difficilement traitable.

L'utilisation autonome des produits non homologués pour les poissons est une pratique tout à fait illégale et est fortement déconseillée, à moins d'être faite sous la supervision d'un vétérinaire

Le processus de l'homologation d'un médicament est nécessaire pour assurer qu'un produit ne représente aucun danger pour la population des poissons, et plus important, il faut que le produit final ne contienne aucun résidu qui peut représenter un risque pour le consommateur. Il est important de préserver la confiance des consommateurs à l'égard des salmonidés produits en pisciculture afin d'assurer le développement de cette industrie **(MORIN et AL, 2006).**

**CHAPITRE IV :**  
**L'alternative aux**  
**antibiotiques**

#### **IV- Alternative aux antibiotiques :**

Les produits dits alternatifs appartiennent à des familles très différentes, même si beaucoup ont une action sur la flore digestive et son équilibre.

##### **IV-1 Prébiotiques :**

Un prébiotique est un ingrédient alimentaire non digestible qui exerce une action bénéfique sur la santé en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité métabolique d'une ou d'un nombre limité de bactéries de l'intestin. Les prébiotiques offrent une alternative aux antibiotiques utilisés dans l'alimentation animale. Cette catégorie de substances regroupe différents oligosaccharides résistant aux enzymes digestives qui assurent une régulation sélective des processus de fermentation microbiens, et de là contribuent à la stabilisation des fonctions immunitaires et de la santé intestinale.

En effet, ils représentent un substrat favorable à la multiplication intestinale de bifidobacterium et de lactobacilles, d'où découle un effet probiotique avec limitation de la flore pathogène et production d'acides gras volatiles (**Eric ROYER, Claudi GOURMELEN, Yannick RUGRAFF, 2001**).

Une autre approche, plus récemment apparue, consiste à favoriser l'activité et/ou le développement de certaines bactéries bénéfiques naturellement présentes dans l'intestin en utilisant des prébiotiques dans l'alimentation. En effet les bactéries intestinales fermentent des composés présents dans leur environnement naturel, tels que certains constituants du mucus intestinal et des substances non digérées dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. De plus certains de ces composés peuvent être spécifiquement utilisés par les bactéries bénéfiques. Le lait contient des composés de ce type, tels que des oligosaccharides et des aminosucres, qui sont des facteurs spécifiques de croissance des bifidobactéries cultivées in vitro (**François SCHNEIDER, 2008**).

##### **IV-2 Probiotiques :**

Un probiotique est un complément alimentaire microbien vivant qui exerce une action bénéfique sur l'animal hôte en améliorant son équilibre microbien intestinal, et sa santé en général.

Les micro-organismes vivants, ou les spores de bactéries sporulées susceptibles de germer dans l'intestin, sont généralement présentés, sous le terme (probiotique), comme des produits susceptibles d'être utilisés en alternative aux antibiotiques. Les probiotiques sont des mélange de cellules vivantes de 3 à 5 espèces de levures *Saccharomyces cerevisiae* et de type bacillus, *Enterococcus*, *Pediococcus* ou productrices d'acide lactiques ; *Lactobacillus acidophilus*, *Strptococcus faecalis* (**REVUE MED VET, 2000**).

### IV-3 Synbiotiques :

Une troisième approche intéressante pour la modulation de la microflore intestinale est l'utilisation de synbiotiques. Un symbiotique consiste en un mélange de probiotiques et prébiotiques qui exerce une action bénéfique sur l'hôte en favorisant la survie et l'implantation de compléments alimentaires microbiens dans le tractus gastro-intestinal, en stimulant sélectivement la croissance et/ou en activant le métabolisme d'une ou d'un nombre limité de bactéries. En effet l'ajout de microorganismes vivants peut être utilisé conjointement à des substrats spécifiques pour leur croissance, par exemple des FOS(fructo-oligosaccharides) avec une souche de bifidobactérie dans un lait fermenté. Cette combinaison peut stimuler la survie du microorganisme probiotique, puisque son substrat spécifique est facilement disponible pour sa fermentation, et résulte pour l'hôte en des avantages qu'offre le microorganisme vivant et le prébiotique (**François SCHNEIDER, 2008**).

Malgré des réglementations contraignantes, l'usage des antibiotiques en préventif est encore répandu en aquaculture, particulièrement pendant les phases critiques (stades précoces, métamorphose, transferts d'animaux), mais aussi chez des animaux en croissance. En plus des améliorations que l'on peut encore apporter en matière de zootechnie et de prophylaxie traditionnelle, des méthodes alternatives sont maintenant disponibles ou en développement.

Les préparations microbiennes commercialisées pour les élevages terrestres sont de plus en plus utilisées pour les élevages de crevettes et de poissons, mais chaque espèce ou élevage demanderait des expérimentations particulières pour déterminer les produits et les doses les plus efficaces. En effet, les réponses des animaux à l'ajout des probiotiques peuvent être variables et l'absence de données fiables freine leur application en routine. Les probiotiques d'origine terrestre contenant des *Lactobacillus*, des *Bacillus* ou d'autres bactéries de genres connexes, ou bien encore des levures, ne conviennent pas pour les mollusques bivalves comme les huîtres, les coquilles St Jacques, les palourdes. Seules quelques bactéries marines sélectionnées protègent les larves de bivalves contre les infections bactériennes.

Cependant, l'utilisation pratique de ces bactéries gram (-) pose de nombreux problèmes d'autorisation légale, de production, de conservation et de distribution. L'intérêt des probiotiques réside dans leurs effets multiples, qui associent à des activités antibactériennes, des effets sur l'hôte telles que la stimulation de la réponse immunitaire ou celle de la croissance, bien que les mécanismes d'action ne soient pas clairement identifiés. Par contre ils n'ont pas la même efficacité que les antibiotiques pour stopper une infection. (**François SCHNEIDER, 2008**).

Les prébiotiques comme les fructo-oligosaccharides constituent une autre possibilité d'améliorer la santé des animaux, et des essais ont montré leur efficacité chez les alevins du turbot par exemple.

Une troisième alternative est représentée par les peptides antimicrobiens. Ces molécules ont un large spectre d'activité antimicrobienne. Ils peuvent tuer des bactéries gram (-) et gram (+), des champignons ou des virus enveloppés. Plusieurs de ces peptides viennent d'être découverts chez les invertébrés marins (crevettes et huîtres), où ils sont un élément essentiel de la défense de ces animaux sans immunité acquise. Ils pourraient remplacer avantageusement les antibiotiques à terme. Ils devraient générer moins de résistances chez les microorganismes cibles, car ils agissent sur les membranes cellulaires et ils devraient être plus vite dégradés sans produire de résidus. (**François SCHNEIDER, 2008**).

#### **IV-4- Autres Alternatives aux prescriptions des antibiotiques :**

##### **A- Hygiène :**

La mise en isolement des patients porteurs de bacilles multirésistants, avec mesures strictes d'hygiène, fait partie du traitement de base de ces affections.

Le renforcement des techniques d'hygiène, telles que l'utilisation de matériaux à usage unique, le lavage des mains itératif suivant des protocoles bien établis ou l'utilisation de solutions hydro-alcooliques, permettent une moindre dissémination de ces germes (Article de Wikipédia).

##### **B- Traitement anti viraux :**

Les antibiotiques ne sont pas efficaces contre les maladies virales, alors qu'ils continuent à être prescrits de façon massive dans ce cas, pour les quelles des traitements antiviraux sont appropriés.

Voir les campagnes du Ministère et de l'Assurance Maladie « les antibiotiques, c'est pas automatique », qui ont commencé à faire des effets, mais qui n'ont pas encore permis une réduction très forte des prescriptions à la fois inutiles et nuisibles d'antibiotiques dans ces cas précis (Article de Wikipédia).

##### **C- Les vaccins :**

Les vaccins ne présentent pas le problème de résistance. Ceci s'explique par le fait que le vaccin renforce les défenses naturelles de l'organisme, alors que l'antibiotique opère de manière totalement indépendante aux défenses immunitaires.

Alors que théoriquement prometteur, les vaccins anti-staphylocoques ont montré des limites d'efficacité à cause des variations génétiques chez les espèces *Staphylococcus* et la durée limitée d'efficacité des anticorps produits. Le développement et le test de vaccins plus efficaces sont en cours (Article de Wikipédia).

# **CONCLUSION :**

Les antibiotiques sont des substances depuis longtemps utilisées à des fins thérapeutiques ou comme facteur de croissance dans les élevages. Leur utilisation nécessite une étude rigoureuse de la toxicité ainsi qu'une homologation et un suivi par de nombreux organismes de contrôle et de surveillance. Ils ne sont d'aucune utilité sur les autres types de microbes comme les parasites, les virus ou les mycoses. En outre, ils ne traitent pas directement les symptômes d'une infection.

Les principaux risques encourus sont une accumulation de résidus toxiques et allergènes dans la viande et l'apparition de souches de microorganismes pathogènes résistants aux antibiotiques.

En Algérie aucune législation concernant les antibiotiques aquacoles n'est en vigueur de plus il semblerait qu'aucune molécule n'est obtenue l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Enfin l'idéal serait d'utiliser un nombre restreints d'antibiotiques à usage aquacole .leur usage devrait être accompagné d'une grande vigilance et dont la prescription reviendrait exclusivement aux vétérinaires spécialisés.

# **BIBLIOGRAPHIE :**

## **BIBLIOGRAPHIE**

- **Cohen et Armstrong**, 1999, le site de pharmacologie de l'université de Grenoble.
  - **DEVIE Perrine, LE GOAZIOU Anaïs et All**, 2004-2005, Les antibiotiques dans l'alimentation animale.
  - **Dr.Patrice Sednaoui** CNR des gonocoques Institut Alfred Fournier Paris, 2007 ; Les résistances de *Neisseria gonorrhoeae* aux antibiotiques.
  - **GAY Mélanie**, le 10 décembre 2004, Infection expérimentale chez *Crassostrea gigas* : étude de deux souches pathogènes apparentées à *Vibrio splendidus*.
  - **Institut De Vielle Sanitaire**, 2004 ; La résistance aux antibiotiques
  - **J.-L. NICOLAS, F.-J. GATESOUBE, S. FROUEL, E. BACHERE, Y. GUEGUEN**, Physiologie des Invertébrés, Département PFOM, Centre de Brest, F-29280, Plouzané, France ; Quelle stratégie alternative aux antibiotiques en aquaculture.
  - **J.P. EUZEBY**, 2007 : Abrégé de Bactériologie Générale et Médicale : à l'usage des étudiants de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
  - **LE ROY Eric**, 2004 ; Les traitements des poissons.
  - **PHILIPPON. A** (Faculté de Médecine René Descartes, Université PARIS, 2004 ; La résistance bactérienne.
  - **POULIQUEN.H. & LE BRIS. H.**, 1996 : L'antibiothérapie en pisciculture intensive ; Conséquences pour l'environnement. In : La Qualité de l'Eau. Amiard-Triquet C. & Hamon T., eds, Université de Nantes, Nantes, 201 p., 83 - 85.
  - **POYART Claire**, Professeur à Faculté de Médecine Cochin, Janvier 2006 ; Les antibiotiques mode d'action : Spectre d'activité des différentes molécules.
  - **Richard Morin**, biologiste, **Dr. Carl Umland**, et **Dr. Gabrielle Lévesque**, m.v. Direction de l'innovation et des technologies, MAPAQ; Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal, Saint-Hyacinthe; Institut national de santé animale (INSA) ; L'Aquicole.
  - **Rohana P. Subasinghe, David Curry, Sharon E. McGladdery et Devin Bartley** ; Innovations technologiques récentes en aquaculture.
  - **Wikipédia l'encyclopédie libre**, 2004 ; La résistance aux antibiotiques.
-

► **SITES INTERNET :**

- <http://www.google.com>; Dictionnaire de Bactériologie Vétérinaire.
- <http://anne.decoester.free.fr/atb/resab.htm>.
- <http://www.antibiotiques-info.org/ures09.asp>.
- [http://www.doctissimo.fr/html/sante/mag\\_2000/mag0721/sa\\_1879\\_france-resistances.htm](http://www.doctissimo.fr/html/sante/mag_2000/mag0721/sa_1879_france-resistances.htm).
- [http://www.invs.sante.fr/beh/2004/32\\_33/](http://www.invs.sante.fr/beh/2004/32_33/).
- <http://www.fedesa.be/Antibio/Dossier9/Dossier9.pdf>.
- <http://www.optimalie.net>.

## **Résumer :**

L'aquaculture est une activité relativement récente en Algérie, alors qu'elle est développée dans d'autres pays comme la France et le Canada. Avec cette pratique sont apparues de nombreuses maladies bactériennes entraînant des problèmes dans la production et le bien être des animaux.

Les antibiotiques ont été largement utilisés dans ce domaine, au point de voir apparaître des microorganismes résistants. Maintenant l'usage des antibiotiques est soumis à des réglementations et sont contrôlé relève des médecins vétérinaires, de plus des alternatives aux prescriptions de ces produits s'offrent à nous.

D'après notre enquête, aucune législation n'existe en matière de l'usage des antibiotiques en Algérie, et donc on se réfère aux législations d'autres pays.

## **Summarize:**

Aquaculture is a relatively recent activity in Algeria, while it is in other developed countries like France and Canada. With this came many bacterial diseases causing problems in the production and welfare of animals.

Antibiotics have been used extensively in this area, to the point of emergence of resistant microorganisms. Now the use of antibiotics is subject to regulations and control is the responsibility of veterinarians, more alternatives to the requirements of these products available to us.

According to our survey, there is no legislation regarding the use of antibiotics in Algeria, and therefore we refer to the laws of other countries.

## **تلخيص :**

تربية الأحياء المائية هي نشاط حديث نسبيا في الجزائر، أثناء وجوده في غيرها من البلدان المتقدمة مثل فرنسا وكندا. وجاء هذا مع كثير من الأمراض البكتيرية التي تسبب مشاكل في إنتاج ورعاية الحيوان .

المضادات الحيوية قد استخدمت على نطاق واسع في هذا المجال ، وصولا الى ظهور مقاومة الكائنات الحية الدقيقة. الآن استخدام المضادات الحيوية خضع لسيطرة الأنظمة, تقع على عاتق الأطباء البيطريين، والمزيد من البدائل لمتطلبات هذه المنتجات المتوفرة لدينا .

وفقا لنتائج استطلاع الرأي، لا توجد تشريعات تتعلق باستخدام المضادات الحيوية في الجزائر، ولذا نشير إلى قوانين الدول

الأخرى