

N° d'ordre: 004

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du **diplôme de Docteur Vétérinaire**

THÈME

ENQUETE SUR L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES EN FILIERE BOVINE DANS LA REGION DE LA KABYLIE

Présenté par :
Melle : LOUNIS Amel
Melle :GUITOUNE Imen Yamina

Soutenu publiquement, le 30 juin 2024 devant le jury :

Mme BAAZIZI Ratiba	MCA (ENSV)	Présidente
Mme GUESSOUM Meryem	MCB (ENSV)	Promoteurice
M BAROUDI Djamel	Professeur (ENSV)	Examinateur

Année universitaire 2023-2024

Remerciements

"Le succès n'est pas la clé du bonheur. Le bonheur est la clé du succès. Si vous aimez ce que vous faites, vous réussirez."

Avant tout, nous souhaitons exprimer notre reconnaissance à Allah, le Tout-Puissant, le Clément, pour nous avoir accordé la chance, la volonté et le courage nécessaires pour mener à bien ce travail. Nous sommes reconnaissantes pour ses bénédictions et nous espérons qu'il nous guidera vers de meilleurs jours à venir.

Mes remerciements les plus sincères vont à ma promotrice, Mme Guessoum. Votre expertise, votre patience et vos précieux conseils ont été indispensables tout au long de cette aventure académique. Mais au-delà de votre rôle de guide académique, vous avez été bien plus pour nous : une amie, une mère, une sœur.

Votre gentillesse et votre bienveillance ont illuminé chaque étape de ce parcours. Vous avez su nous motiver dans les moments difficiles et m'encourager à persévérer. Votre soutien moral a été inestimable, et vos encouragements constants nous ont donné la force de mener à bien ce projet. On vous est profondément reconnaissantes pour tout ce que vous avez fait pour nous.

Nos plus chaleureux remerciements vont à Dr BAAZIZI R. pour l'honneur qu'il nous a fait en présidant le jury. Votre présence a grandement enrichi notre travail.

Je souhaite également adresser mes remerciements les plus sincères à notre examinateur, le Professeur BAROUDI DJ., qui a généreusement accepté de participer en tant qu'examineur de ce travail.

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude à Dr. DERGUINI pour ses conseils avisés .

Un merci spécial à Professeure AZZAG, responsable du laboratoire, pour sa collaboration.

Enfin, nous exprimons notre profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué de quelque manière que ce soit à nous aider tout au long de la période de préparation de ce projet.

Dédicaces

A mes parents Kamel et Hakima, qui ont œuvré pour ma réussite, de par leur amour, leur soutien, tous les sacrifices consentis et les précieux conseils, pour toute leur assistance inconditionnelle, à la fois moral et financière, et leur présence dans ma vie ; Pour tout ce que vous avez fait pour moi, tout ce que le mot « merci » ne pourra jamais exprimer ;

À la mémoire de ma grand-mère Fatma BOUMRAR, tu me manques tellement. J'aurais tellement aimé que tu sois avec moi aujourd'hui. Je t'aime énormément et je serai toujours marqué(e) par ton amour et ton soutien indéfectibles. Que Dieu t'accueille dans son vaste paradis, où je sais que tu continues de veiller sur nous avec tendresse et bienveillance.

À mes sœurs Aya et Amira, je vous remercie pour vos encouragements constants et votre soutien moral qui ont été une source d'inspiration précieuse.

À mes chères cousines Roumaïssa, Nawel, Wissam, Rytadj, Ikram, en témoignage de mes plus profondes amitiés. Votre présence dans ma vie est un trésor que je chéris toujours.

À mes chères tantes Djouher et Malika, je tiens à vous exprimer tout mon affection et ma profonde gratitude pour votre soutien inébranlable et votre présence bienveillante dans ma vie. Je vous porte dans mon cœur et je suis extrêmement reconnaissant(e) pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci du fond du cœur pour votre amour sincère et votre générosité sans limite.

À mes chères amies Ryma, Ania, Cécilia, Ikram, Dina, Maria, Hadjer, je vous remercie du fond du cœur pour le bonheur que vous apportez à ma vie avec chaque sourire partagé.

À mes amis Zahir, Younes et Hilal, merci pour votre amitié sincère et votre soutien constant qui enrichissent ma vie chaque jour.

À Imane-Yamina, je vous remercie pour le courage dont vous m'avez constamment inspiré et pour les précieux moments que nous avons partagés ensemble tout au long de ce parcours. Votre générosité et votre esprit joyeux ont rendu chaque journée enrichissante et mémorable, et nous n'avons jamais passé une heure sans rire ensemble.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Amel

Dédicace

À l'âme de mon père Guitoune Charef, dont l'amour et les leçons de vie me guident chaque jour. Je dédie ce projet à ta mémoire.

À ma mère, Rahal Fatiha, ma héroïne, pour ton amour inconditionnel et tes sacrifices pour mon éducation. Merci infiniment.

À mes frères et sœurs : Ghazel, Amin, Naziha, et Yousef. Votre soutien et amour sont inestimables.

À ma chère amie Meriem et sa famille, pour votre générosité et soutien précieux.

À tous mes amis : Meriem, Sabrine, Meriem, Rihab, Amina, Ghada, Bakhta, Rayan, Asma, Hassiba, Amel, Wissal, Nesrine, Rania, Maria, pour votre soutien indéfectible et votre amitié précieuse. Je remercie Allah pour notre belle amitié. Vous êtes toutes très chères pour moi.

À Amel et sa famille, pour leur collaboration et soutien indispensables.

À ma famille entière, pour leur amour, confiance et soutien constants.

À toute la promotion de l'ENSV 2019 et à tous ceux que j'aime et respecte.

Imen

Résumé

L'introduction des antibiotiques dans l'élevage a transformé la gestion des infections bactériennes, améliorant significativement la santé animale et la productivité. Cependant, l'utilisation des antibiotiques dans ce secteur nécessite une évaluation rigoureuse pour éviter des pratiques inappropriées qui pourraient favoriser l'émergence de résistances.

Cette étude se base sur les pratiques et l'utilisation des antibiotiques par les vétérinaires en Kabylie, afin de comprendre et d'optimiser leurs méthodes de traitement.

La majorité des vétérinaires, 75 pour cent privilégient les antibiotiques à large spectre et interviennent souvent après l'aggravation des symptômes, en raison d'une surveillance insuffisante dans les élevages traditionnels. En cas d'échec thérapeutique, 60% prolongent le même traitement. Beaucoup (70%) évitent les laboratoires régionaux pour des raisons de coût et préfèrent suivre l'évolution des cas en contactant régulièrement les éleveurs. Les choix d'antibiotiques varient selon le site d'infection : 65% utilisent les macrolides pour les pathologies respiratoires et 55% optent pour les sulfamides pour les pathologies digestives.

Pour minimiser la résistance aux antibiotiques, il est important d'optimiser et de réguler leur utilisation. Cela passe par le renforcement des pratiques de diagnostic, de surveillance et de traitement, ainsi que par une collaboration accrue avec les laboratoires. Ces mesures sont essentielles pour une gestion efficace des infections et pour garantir la durabilité des bénéfices des antibiotiques dans l'élevage.

Mots Clés : Antibiotiques, élevage, Kabylie, vétérinaires, résistance aux antibiotiques.

Abstract :

The introduction of antibiotics in livestock has transformed the management of bacterial infections, significantly improving animal health and productivity. However, the use of antibiotics in this sector requires rigorous evaluation to avoid inappropriate practices that could promote the emergence of resistance.

This study focuses on the practices and use of antibiotics by veterinarians in Kabylia, in order to understand and optimize their treatment methods.

The majority of veterinarians, 75percent prefer broad-spectrum antibiotics and often intervene after symptoms worsen, due to insufficient surveillance in traditional farms. In case of therapeutic failure, 60% prolong the same treatment. Many (70%) avoid regional laboratories for cost reasons and prefer to follow the evolution of cases by contacting farmers regularly. The choice of antibiotics varies according to the site of infection: 65% use macrolides for respiratory pathologies and 55% opt for sulfonamides for digestive pathologies.

To minimize antibiotic resistance, it is important to optimize and regulate their use. This includes strengthening diagnostic, monitoring and treatment practices, as well as increased collaboration with laboratories. These measures are essential for effective infection management and to ensure the sustainability of the benefits of antibiotics in livestock.

Keywords : Antibiotics, livestock, Kabylia, veterinarians, antibiotic resistance.

ملخص

أدى استخدام المضادات الحيوية في الماشية إلى تغيير إدارة الالتهابات البكتيرية، مما أدى إلى تحسين صحة الحيوان وإنتاجيته بشكل كبير. ومع ذلك، فإن استخدام المضادات الحيوية في هذا القطاع يتطلب تقييمًا صارمًا لتجنب الممارسات غير اللاتقة التي يمكن أن تعزز ظهور المقاومة. تركز هذه الدراسة على ممارسات واستخدام المضادات الحيوية من قبل الأطباء البيطريين في القبائل، من أجل فهم وتحسين طرق علاجهم. غالبية الأطباء البيطريين، 75 في المائة يفضلون المضادات الحيوية واسعة الطيف وغالبًا ما يتدخلون بعد تفاقم الأعراض، بسبب عدم كفاية المراقبة في المزارع التقليدية. في حالة الفشل العلاجي، 60% يطيل نفس العلاج. يتجنب العديد (70%) المختبرات الإقليمية لأسباب تتعلق بالتكلفة ويفضلون متابعة تطور الحالات من خلال الاتصال بالمزارعين بانتظام. يختلف اختيار المضادات الحيوية وفقًا لموقع العدوى: 65% يستخدمون الماكروليدات وأمراض الجهاز التنفسي و 55% يختارون السلفميد وأمراض الجهاز الهضمي. لتقليل مقاومة المضادات الحيوية، من المهم تحسين وتنظيم استخدامها. ويشمل ذلك تعزيز ممارسات التشخيص والرصد والعلاج، فضلًا عن زيادة التعاون مع المختبرات. هذه التدابير ضرورية للإدارة الفعالة للعدوى ولضمان استدامة فوائد المضادات الحيوية في الماشية.

الكلمات المفتاحية : المضادات الحيوية، الثروة الحيوانية، القبائل، الأطباء البيطريين ، مقاومة المضادات الحيوية.

Liste de tableaux

Tableau 1 : Classification des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire.....	8
Tableau 02: donnés concernant le nombre des vétérinaires présents dans la zone d'étude et le taux de réponse	38
Tableau 03: Donnés concernant le Moment sollicité pour prescription d'antibiotique.	42
Tableau 04: les modalités de l'antibiothérapie devant un cas médical	42
Tableau05 : Donnés concernant la décision prise après persistance des symptômes.....	43
Tableau 06 : la nature des antibiotiques utilisés en cas de pathologies bovines.	46
Tableau 08 : Nombre de vétérinaires ayant confirmé l'usage	47
Tableau 09: Natures des antibiotiques utilisés en cas de pathologies gynécologique.....	48

Liste des figures

Figure 01 : Chronologie de la découverte de certains antibiotiques importants en médecine vétérinaire, et de l'apparition de résistances d'antibiotiques (Web 01, 2001)	4
Figure 02 : Sites et mécanismes d'action des antibiotiques (Koulikoff, 2017).....	6
Figure 03: Différentes voies d'administration des médicaments	9
Transmission alimentaire	15
Résidus d'antibiotiques	15
Transmission par contact direct.....	16
Contamination environnementale	16
Figure 04 : Carte géographique de la zone d'Etude	32
Figure 07 : Comparaison entre les élevages des bovins laitiers et ceux d'engraissement e terme de visites annuelles.....	41
Figure 08: Donnés concernant le Moment sollicité pour prescription d'antibiotiques	42
Figure 09 : Donnés concernant la décision prise après persistance des symptômes.	43
Figure 10: Natures des antibiotiques utilisés en cas de pathologies respiratoires.....	47
Figure 11 : Natures des antibiotiques utilisés en cas de pathologies digestives.....	48
Figure 12: Natures des antibiotiques utilisés en cas de pathologies gynécologique	49

Liste des abréviations

- ATB : Antibiotique.
- ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion.
- OIE : Organisation Mondiale de la Santé Animale.
- BRICs : Brésil, Russie, Inde, Chine
- SARM : Staphylococcus aureus Résistant à la Méthicilline.
- ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- CDC : Centers for Disease Control and Prevention.
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé.
- OMSA : Organisation Mondiale de la Santé Animale.
- FAO : Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture.
- SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline
- MSSA : Staphylococcus aureus sensible à la méthicilline
- MRSE : Staphylococcus epidermis résistant à la méthicilline
- FDA : Food and Drug Administration (Administration des Aliments et des Médicaments aux États-Unis

Sommaire

Introduction	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	4
I. Généralités sur les antibiotiques	4
Critères de classification générale	5
I.1. 1. Origine	5
I.1. 2. Nature chimique.....	5
I.1. 3. Le spectre d'activité.....	5
I.1. 4. Le mode d'action	6
5. Classification suivant l'activité antibactérienne	6
Classification des principaux antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire.....	7
I.3. Pharmacocinétiques des antibiotiques	8
I.4. Facteurs de variation des paramètres pharmacocinétiques.....	10
Facteurs liés à la molécule	10
Facteurs liés à l'animal	10
II. Importance des antibiotiques en médecine vétérinaire.....	14
Evaluation de la consommation des antibiotiques en élevage dans le monde.....	14
Modalités d'utilisation des antibiotiques dans le monde animal.....	14
Contribution de l'élevage à l'émergence de l'antibiorésistance.....	15
Moyens de lutte contre l'antibiorésistance en élevage	16
III. Alternatives aux antibiotiques	19
Mesures d'hygiène et de biosécurité.....	19
Vaccination	20
La phytothérapie	21
La phagothérapie.....	22
Quorum Sensing et Quorum Quenching.....	25
Nanoparticules	27
PARTIE EXPERIMENTALE	31
Objectifs.....	31
I. Matériel et méthodes.....	32
Description de la zone d'étude.....	32
Situation de l'élevage bovin	33
1. Conditions géographiques et climatiques	33

2. Pratiques d'élevage.....	33
3.Rôle économique et social	33
Situation des vétérinaires	33
Elaboration du questionnaire	34
Analyse des données.....	36
II. Résultats et Discussion	38
Caractéristiques des vétérinaires interrogés	38
Diagnostic et prescriptions des traitements	41
Relations : Vétérinaire-Eleveur	45
Type d'antibiotique utilisé selon le site d'infection	45
Conclusion et recommandation.....	52
Références bibliographiques	55
Annexes	63

Introduction

Introduction

Les antibiotiques jouent un rôle crucial en médecine vétérinaire en traitant efficacement les infections bactériennes, ce qui contribue à maintenir la santé et le bien-être des animaux d'élevage comme les bovins (**Giguère et al., 2013**). Ils sont essentiels pour prévenir la propagation rapide des infections au sein des troupeaux, réduisant ainsi les pertes économiques dues à la baisse de productivité et aux coûts de traitement accrus (**Weese et al., 2015**).

De plus, les antibiotiques améliorent le bien-être animal en réduisant la souffrance causée par les maladies infectieuses, notamment dans les environnements intensifs à haute densité où les risques de transmission sont élevés (**Lhermie et al., 2020**).

En contrôlant les infections bactériennes chez les animaux, les antibiotiques jouent un rôle crucial dans la prévention des zoonoses, réduisant ainsi le risque de transmission des agents pathogènes aux humains et assurant la sécurité alimentaire (**OMS, 2021**). Cependant, l'utilisation non réglementée et excessive d'antibiotiques a entraîné une résistance croissante chez les bactéries, compromettant l'efficacité de ces médicaments tant en médecine vétérinaire qu'humaine (**EMA, 2019**).

L'utilisation répandue des antibiotiques en élevage pour soigner les infections animales joue un rôle essentiel dans la santé des animaux et la sécurité alimentaire, mais elle contribue également à la montée alarmante de la résistance antimicrobienne. Cette pratique a des implications significatives sur la santé publique en favorisant la propagation de bactéries résistantes par le biais de la chaîne alimentaire, de l'environnement et des contacts directs entre animaux et humains (**Van Boeckel et al., 2015; Sébastien et al., 2019**).

L'adoption de mesures de biosécurité rigoureuses représente une étape essentielle vers un élevage plus durable et résilient aux défis sanitaires contemporains. En renforçant la santé des animaux et en préservant l'efficacité des antimicrobiens, ces pratiques jouent un rôle essentiel dans la préservation de la sécurité alimentaire mondiale et dans la protection de la santé publique. Par exemple, des études montrent que des stratégies de biosécurité efficaces peuvent réduire significativement la prévalence des maladies infectieuses dans les élevages (**García et al., 2016; Fisher et al., 2019**). De plus, en limitant la propagation des agents pathogènes, ces mesures contribuent à minimiser l'utilisation d'antibiotiques, réduisant ainsi la pression de sélection pour l'antibiorésistance (**Van Boeckel et al., 2015**).

Pour parvenir à une restitution complète des applications thérapeutiques des antibiotiques, il est nécessaire de disposer de plus d'informations sur le rôle des micro-organismes dans l'augmentation de la résistance aux antibiotiques et identifier les pratiques erronées réalisées par le vétérinaire praticien.

Dans ce contexte, nous avons entrepris ce travail en deux parties distinctes. La première partie aborde les notions générales sur les antibiotiques, le phénomène de résistance et ses mécanismes, pour conclure par une analyse de l'impact de l'antibiothérapie en médecine vétérinaire sur la santé humaine et animale.

La seconde partie présente une enquête personnelle menée auprès des vétérinaires praticiens dans la région de la Kabylie, englobant trois wilayas pilotes : Bouira, Béjaïa et Tizi Ouzou. Cette enquête se concentre sur l'utilisation actuelle des antibiotiques dans l'élevage bovin, un domaine encore largement méconnu.

Généralités sur les antibiotiques

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Les antibiotiques jouent un rôle crucial en médecine vétérinaire, particulièrement dans la filière bovine. Depuis leur découverte, ces médicaments ont transformé la gestion des infections bactériennes, améliorant la santé animale et la productivité des élevages. Cependant, leur usage intensif a entraîné un problème majeur : l'émergence des résistances bactériennes (OMS, 2023).

Une connaissance approfondie des caractéristiques des antibiotiques et de leur mode d'action s'avère essentielle afin de garantir leur utilisation optimale et durable dans le traitement des infections bactériennes (FAO, 2016).

I. Généralités sur les antibiotiques

Le mot antibiotique (Du grec anti : contre, bios: vie) a été utilisé pour la première fois en 1889, en référence à des substances produites naturellement par des champignons microscopiques, des bactéries, et même rarement des plantes. Il est également employé pour décrire des substances chimiques synthétiques ou semi-synthétiques obtenues par la modification chimique d'une molécule de base naturelle ayant une activité antimicrobienne. Ces substances peuvent spécifiquement inhiber la croissance et le développement des bactéries, voire les éliminer (Rahma, 2015 ; Aggoun, 2018).

Les termes « bactériostatique » et « bactéricide » sont par la suite utilisés, respectivement, dans le premier et le second cas (Tasse, 2017). Les antibiotiques sont considérés parmi les médicaments les plus prescrits en médecine vétérinaire et constituent l'une des sources majeures de dépenses de santé liées aux médicaments, permettant de lutter efficacement contre les infections bactériennes (Veysièrre, 2019).

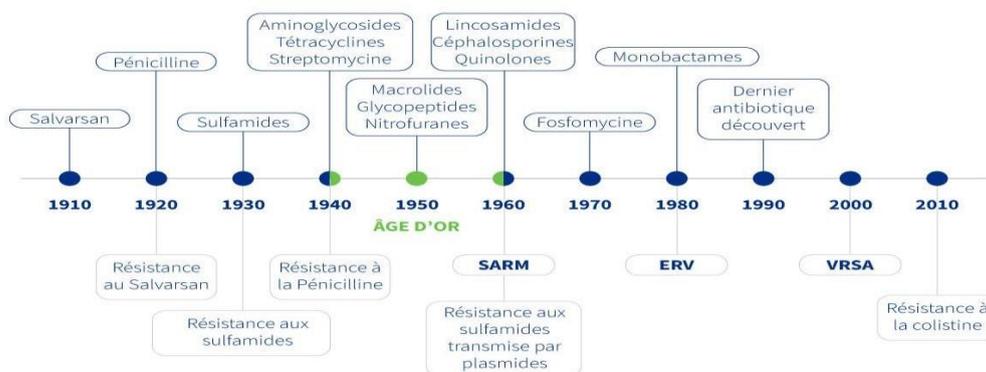


Figure 01 : Chronologie de la découverte de certains antibiotiques importants en médecine vétérinaire, et de l'apparition de résistances d'antibiotiques (Web 01, 2001).

Cependant, quelques années après l'introduction de ces molécules, on assiste à la sélection et à l'augmentation de la prévalence de la résistance bactérienne. La cause de ce phénomène était alors largement inconnue jusqu'à ce que la scientifique japonaise Tetsuya Watanabe démontre que les gènes responsables se trouvaient dans le plasmide bactérien, établissant pour la première fois les bases génétiques de la résistance aux antibiotiques (**Tasse, 2017**).

Critères de classification générale

Les antibiotiques sont classés selon des critères précis afin qu'ils soient mieux utilisés (**Talbert et al., 2015**) :

I.1. 1. Origine

Selon YALA *et al.*, les antibiotiques sont produits soit par des organismes vivants, soit par synthèse. 10 000 antibiotiques naturels identifiés dans le monde entier, dont 20% proviennent de champignon, tandis que 70% proviennent de micro-filaments d'actinomycètes, dont le principal producteur d'antibiotiques est le germe *Streptomyces* et 10% proviennent d'autres bactéries telle que *Bacillus* et *Pseudomonas* (**Mehdi, 2008**).

Les antibiotiques synthétiques sont obtenus soit à partir de dérivés artificiels, c'est le cas des Sulfamides, Métronidazole ; soit en modifiant des substances initialement extraites de micro-organismes. Alors que les antibiotiques semi-synthétiques sont issus de la modification en laboratoire de substances produites par un micro-organisme (**Guinois et al., 2010**).

I.1. 2. Nature chimique

D'après **Courvalin (2008)**, les propriétés chimiques des antibiotiques permettent de les classer en différentes familles, au sein desquelles on peut retrouver des groupes ou des sous-groupes. Cette classification est la plus couramment utilisée car elle est basée sur la structure chimique de base du leader, elle regroupe les produits ayant les caractéristiques communes en « familles » et « classes » : structure bactérienne, spectre d'activité, cible moléculaire, sensibilité aux mécanismes de résistance et indications clinique (**Chatellet, 2007**).

I.1. 3. Le spectre d'activité

Chaque antibiotique a un spectre qui correspond à l'évolution des germes qu'il peut toucher, à différentes doses. Même si la sensibilité mesurée en laboratoire n'est pas toujours la même que celle obtenue en élevage, ce spectre va aider le vétérinaire à prendre sa décision thérapeutique (**Medical Microbiology 2015**).

Si le spectre d'action est limité à un certain nombre d'espèces bactérienne et qu'il cible une pathologie particulière, il est dit étroit. Tandis qu'un antibiotique à large spectre est actif sur une variété de bactéries, utilisé lorsque ces dernières n'ont pas été identifiées ou lorsqu'une pathologie peut être due à différentes bactéries puisqu'il sera actif sur une grande partie de tous les cocci et les bacilles (**Fontaine, 1988**).

I.1. 4. Le mode d'action

Les antibiotiques, contrairement aux antiseptiques agissent à différents niveaux chez la bactérie, dénommé « site d'action » en inhibant : la biosynthèse de la paroi bactérienne (Bétalactamines, glycopeptides), la synthèse des protéines (Sulfamide, 4-quinolones), la réplication /Transcription de l'ADN (Aminoside, tétracycline, macrolide) ou encore la respiration cellulaire (Polymyxines) (**Talbert et al., 2015**).

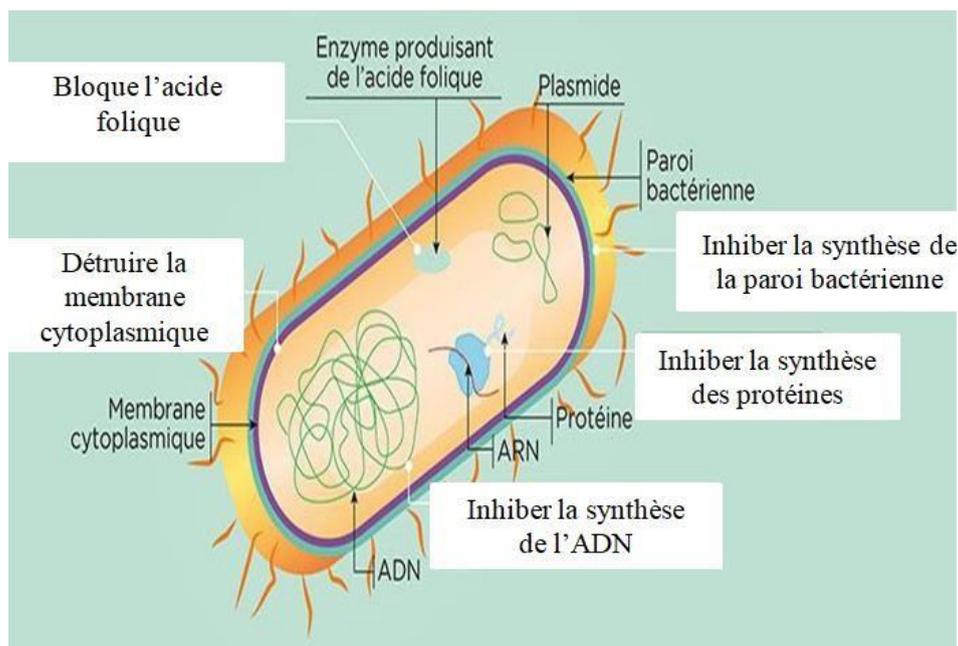


Figure 02 : Sites et mécanismes d'action des antibiotiques (**Koulikoff, 2017**).

5. Classification suivant l'activité antibactérienne

Lorsque les bactéries sont exposées à un antibiotique, plusieurs phénomènes sont observés selon la concentration de l'antibiotique. En pratique, deux paramètres qui peuvent être utilisés pour décrire l'impact d'antibiotique sur une souche bactérienne (**KON, 2007**).

-La CMI : Concentration Minimale Inhibitrice de la croissance bactérienne.

-La CMB : Concentration minimale bactéricide laissant un nombre de survivant inférieur ou égale à 0,01 de l'inoculum initial.

Selon les effets obtenus in vivo, on peut classer les antibiotiques en deux catégories :

1. Les antibiotiques bactéricides

Ce sont des antibiotiques qui peuvent atteindre la CMB à des doses usuelles dans l'organisme. La CMB et la CMI sont souvent proches (CMB/CMI =1 ou 2).

Ils sont privilégiés dans les infections sévères ou les infections qui se développent chez les patients immunodéprimés : les Bétalactamines, les aminosides, les quinolones, les polypeptides, les rifamycines, les sulfamides –diaminopyrines (**Puy, 2002**).

2. Les antibiotiques bactériostatiques

Ce sont des antibiotiques dont la CMB peut être atteinte in vivo en utilisant des doses usuelles. Le rapport CMB /CMI est élevé (2 à 16). En empêchant la croissance et la prolifération bactérienne, ils facilitent simplement la destruction des germes par la défense de l'organisme. Ce sont : les cyclines, les macrolides, les phénicolés, l'acide fusidique, les nitrofuranes, les sulfamides (**Puyt., 2002**).

Classification des principaux antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire

Pour cette classification, certains critères ont été choisis afin de déterminer l'importance relative des différentes classes d'antibiotiques en médecine vétérinaire :

- **Critère 1** : la classe d'antibiotique est considérée importante.
- **Critère 2** : la classe de l'antibiotique est considérée comme essentielle contre des infections données et les solutions thérapeutiques de substitution sont insuffisantes ou inexistantes.

En se basant sur ces critères, trois catégories ont été établies. Cette liste, a été actualisée en 2021 :

- **Agents antimicrobiens d'importance critique en médecine vétérinaire (AICV)** : ce sont ceux qui répondent à la fois au critère 1 ou 2.
- **Agents antimicrobiens très importants en médecine vétérinaire (ATIV)** : sont ceux qui répondent au critère 1 ou 2.
- **Agents antimicrobiens importants en médecine vétérinaire (AIV)** : sont ceux qui ne répondent à aucun des critères 1 ou 2 (**OIE, 2015**).

Tableau 1 : Classification des antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire (OIE, 2015).

AICV	ATIV	AIV
Spectinomycine	Rifampicine	Roxarsone
Streptomycine	Rifaximine	Novobiocine
Dihydrostreptomycine	Lasalocide	Nitarsone
Kanamycine	Maduramycine	Bicozamycine
Framycétine	Monensin	Avilamycine
Paromomycine	Narasin	
Apramycine	Salinomycine	
Fortimycine	Semduramicine	
Gentamicine	Enramycine	
Tobramycine	Gramicidine	
Amikacine	Bacitracine	

I.3. Pharmacocinétiques des antibiotiques

Pour éradiquer une infection bactérienne, l'ATB doit atteindre les germes présents dans un organe spécifique ou dans les fluides intra/extracellulaires, à des concentrations suffisantes et cela pendant une durée requise.

Ce passage de lieu d'administration au site (s) d'action se déroule en quatre phases, communément regroupées sous l'acronyme ADME (Toutain et al., 2010):

- Absorption du produit par l'organisme.
- Distribution du produit en dans les tissus de l'organisme
- Métabolisme du produit en de nouvelles entités chimiques grâce aux enzymes de l'organisme.
- Excrétion du produit hors de l'organisme dans les urines, les fèces et le lait.

-

Chaque ATB possède un comportement pharmacocinétique spécifique déterminé par ses caractéristiques physiques et chimiques notamment : sa solubilité (hydrosoluble, liposoluble), son ionisation (acide, basique, neutre), et sa stabilité (hydrolyse, oxydation) (Levison et al, 2009).

1. L'absorption

L'absorption d'une molécule donnée correspond à la dissolution du médicament et à l'apparition de la substance active dans la circulation sanguine, où elle peut alors atteindre le site de l'infection. Il existe des classes d'antibiotiques qui ont une bonne absorption digestive (macrolides, tétracyclines, sulfamides) et ce qui ne sont pas du tout adsorbés par cette voie. La voie parentérale peut être nécessaire si le produit est irritant ou si des effets systémiques sont recherchés (Stoltz, 2008).

Enfin l'absorption est influencée par la formulation du médicament, les modalités d'administration et les caractéristiques moléculaires

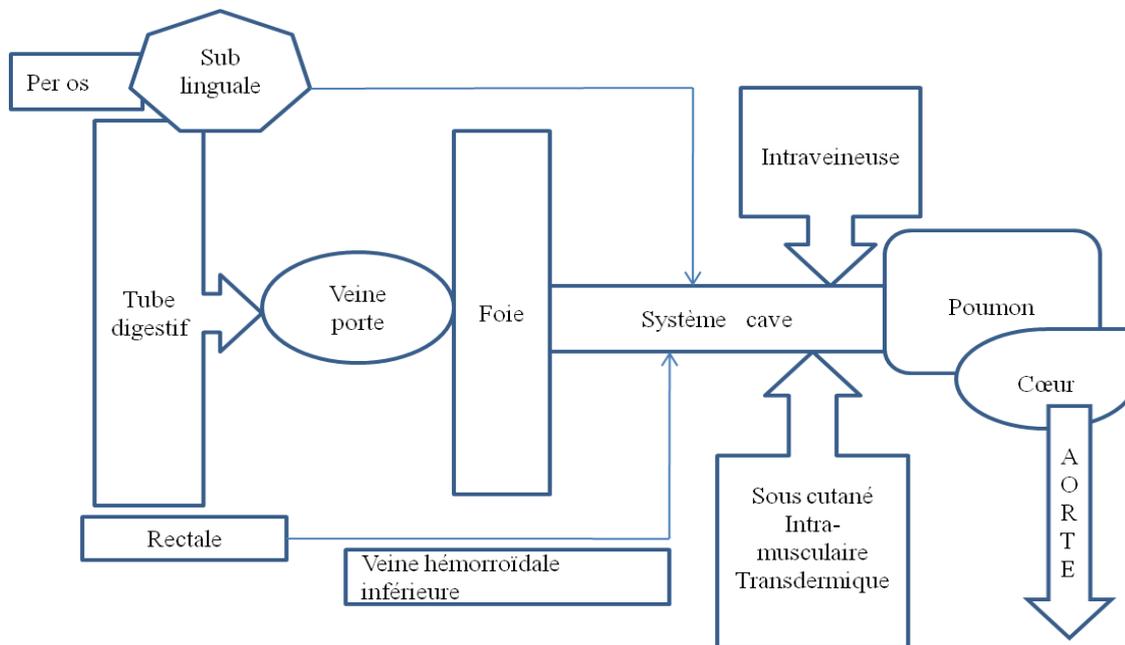


Figure 03: Différentes voies d'administration des médicaments (Stoltz, 2008).

2. La distribution

Après l'absorption la substance active est transportée dans le sang et diffuse dans les tissus en fonction de nombreux facteurs liés au produit chimique en question et à l'organe affecté (LE Chat, 2007).

D'une manière générale, il existe deux fractions du principe actif dans le sang, une fraction libre et une fraction liée aux protéines plasmatiques. C'est la fraction libre qui diffuse dans les tissus et il en résulte une fixation tissulaire (Stoltz, 2008).

3. Métabolisme : (biotransformation)

La biotransformation est un phénomène important impliquant toutes les réactions chimiques qui provoquent des changements dans la structure des substances actives.

Elle peut se réaliser par de nombreux tissus, mais le foie est le principal endroit où les médicaments sont métabolisés (**Loichot et Grima, 2006**).

Certaines molécules sont rapidement converties en sous-produits inactifs du métabolisme (ex : Erythromycine), d'autres sont peu métabolisés (ex : Pénicilline, tétracycline) (**Vivien, 2005**).

4. L'élimination

L'excrétion est la dernière étape de la transformation d'un médicament dans l'organisme. Elle utilise plusieurs canaux différents :

- Rénale, dans l'urine (Pénicilline, aminoside, sulfamide).
- Biliaire, dans les matières fécales (Thiamphénicol).
- Élimination respiratoire / salivaire/ par glande sudoripares/ lacrymale/ bronchique/ génitales/ les phanères/ l'estomac et le gros intestin.

En raison des résidus de médicaments dans le lait et ses produits dérivés, l'élimination lactée est particulièrement cruciale à prendre en compte en médecine vétérinaire (**Jassaud, 2002**).

I.4. Facteurs de variation des paramètres pharmacocinétiques

La biodisponibilité des antibiotiques, ou la proportion de la dose qui atteint la circulation sanguine, est déterminée par deux facteurs clés (**Wanamaker, 2015 ; Goodman, 1975**) :

- La molécule chimique en elle-même.
- L'animal

Facteurs liés à la molécule

- Ses propriétés physico-chimiques : plus la molécule est petite, non polaire et électriquement neutre, plus il est facile de traverser la membrane cellulaire.
- Sa concentration initiale.

Facteurs liés à l'animal

❖ Espèces :

La pharmacocinétique et la pharmacodynamique diffèrent selon les espèces, même pour les espèces étroitement apparentées car elles ont des génomes différents et ont souvent des processus métaboliques différents (**Journal of Wildlife**).

❖ Age

La capacité d'excrétion et de détoxification dépend principalement de l'état du rein et du foie. Par conséquent les individus jeunes et âgés sont moins aptes à transformer et à excréter les substances actives que les individus adultes (**Goodman, 1975**).

❖ Sexe de l'animal

Habituellement, il y'a davantage de métabolisme chez le male que chez la femelle (**Layada, 2017**).

❖ Etat physiologique :

La cinétique d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination d'une substance peut être altéré par divers facteurs physiologiques, tels que l'équilibre acido-basique, la température corporelle, le niveau d'hydratation, l'équilibre électrolytique, l'acidité gastrique, la vitesse de vidange gastrique ou encore une éventuelle grossesse (**Layada, 2017**).

❖ Facteur pathologique

Les répercussions des composants actifs peuvent être altérées par des maladies : par exemple, une maladie affectant le foie va réduire la transformation biologique et la désintoxication, un animal souffrant d'une maladie pulmonaire chronique sera ainsi plus sensible à la morphine et aux autres substances dépressives du système respiratoire (**Goodman, 1975**).

Importance des antibiotiques en médecine vétérinaire

II. Importance des antibiotiques en médecine vétérinaire

La consommation d'antibiotiques dans les élevages est en constante augmentation, principalement en raison des changements dans les pratiques agricoles, notamment l'essor des élevages intensifs (**Van Boekel et al., 2015**). Malgré les mesures d'hygiène, de vaccinations et la sélection génétique, le recours à un traitement antibiotique est parfois nécessaire pour éradiquer les infections. L'utilisation des antibiotiques dans les élevages contribue à l'émergence de la résistance bactérienne chez l'homme, favorisant la sélection et la propagation de souches résistantes par le biais de la transmission alimentaire, des résidus d'antibiotiques, du contact direct entre animaux et humains, et de la contamination environnementale (**Sébastien, 2019**). Pour lutter contre l'antibiorésistance, il est crucial de réduire la pression de sélection en limitant l'utilisation d'antibiotiques, de mieux comprendre les mécanismes de transmission, et d'adopter des mesures alternatives telles que l'amélioration des conditions d'hygiène et l'accès à une eau potable de qualité (**Garcia-Migura et al, 2014**).

Evaluation de la consommation des antibiotiques en élevage dans le monde

La consommation d'antibiotiques dans les élevages en 2010 est estimée à 63 151 tonnes. Cette étude anticipe une augmentation de 67% d'ici à 2030, Entraînée par des changements dans les pratiques agricoles, en particulier une augmentation des élevages de type intensif.

Les pays en voie de développement seraient les plus touchés par ce changement, avec une augmentation prévue de 99% pour les animaux qui vivent dans les BRICs (Brésil, Russie, Inde et Chine) (**Van Boekel et al., 2015**).

Modalités d'utilisation des antibiotiques dans le monde animal

Malgré la mise en place de mesures d'hygiène, de vaccinations ou la sélection génétique d'animaux plus résistants, il est parfois nécessaire de recourir à un traitement antibactérien pour éradiquer cette infection (**Roboson, 2018**).

En pratique vétérinaire, lorsqu'une infection collective et hautement contagieuse se manifeste dans un élevage évoluant sur un mode aigu, les animaux exposés mais qui ne présentent pas encore de signes cliniques font donc objet d'un traitement en même temps que ceux qui sont déjà malade. Cette pratique est qualifiée de métaphylaxie (**Maillard, 2002**).

Les antibiotiques peuvent être administrés aux animaux qui ont été soumis à un niveau de contamination constant et bien connu, après avoir contrôlé la nature de l'infection par des tests de laboratoire. Dans ces circonstances, on parle de l'antibio – prévention.

Importance des antibiotiques en médecine vétérinaire

Cette modalité d'utilisation, est adaptée à une situation sanitaire particulière et doit être considérée comme provisoire.

L'usage des antibiotiques dans les aliments comme additifs pour améliorer la croissance et les performances des animaux a fait l'objet de nombreuses critiques et est totalement interdit au sein de l'Union Européen depuis 2016 (**Molina *et al.*, 2018**).

Contribution de l'élevage à l'émergence de l'antibiorésistance

L'usage des médicaments antibactériens dans les élevages joue un rôle dans l'apparition de la résistance chez l'homme en contribuant à augmenter la pression de sélection, ainsi qu'à la propagation de bactéries résistantes par biais de l'alimentation, de l'environnement et du contact direct.

Transmission alimentaire

La transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques de l'animal à l'homme, principalement *Salmonella* et *Campylobacter*, se fait indéniablement par l'alimentation. Des épidémies des bactéries zoonotiques résistantes se produisent. Par exemple, aux États-Unis, une flambée de *Salmonella* Newport résistante aux ATB a été liée à la consommation de burger en raison de la présence de cette souche dans ces aliments.

Cette viande provenait d'animaux chez lesquels la chlorotétracycline était utilisée comme promoteur de croissance (**Nicolle-Mir, 2018**).

Résidus d'antibiotiques

Dans le but d'assurer la sécurité alimentaire, une limite maximale de résidus d'antibiotique est fixée dans le codex alimentaire. Cela représente une quantité maximale de résidus de substance autorisée dans les produits alimentaire afin de s'assurer que la dose quotidienne absorbée par les consommateurs ne dépasse pas ce seuil.

L'utilisation d'antibiotiques en dehors de ces limites entraîne la présence de résidus dans les produits d'origine animale. Les conséquences signalées sont l'apparition d'allergies à certains produits, notamment aux pénicillines.

Il est également possible que la présence d'antibiotiques entraîne des effets négatifs potentiels sur la flore intestinale, pouvant conduire à la sélection de bactéries résistantes, mais les études

sont difficiles à réaliser et aucun résultat concluant n'a été établi jusqu'à présent (ANSES, 2018).

Transmission par contact direct

La dissémination de résistances causées par des contacts rapprochés entre animaux et humain est souvent évoquée. La propagation d'un clone bactérien, *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline (SARM) et originaire isolé à partir de porcs, au Danemark illustre ce mode de transmission directe. Ces souches posent un défi de santé publique considérable car elles entraînent des échecs dans les traitements et une augmentation de la fréquence des infections (Sébastien, 2019).

Contamination environnementale

La complication des interconnexions existant entre les divers écosystèmes tels que l'aquifère, le sol, les animaux et les êtres humains favorise le transfert de résistance. Cependant, les souches les plus préoccupantes en ce qui concerne la propagation de la résistance sont principalement les bactéries zoonotiques et les bactéries présentes dans la flore commensale (entérobactéries) (YAO, 2019 ; Sébastien, 2019).

Moyens de lutte contre l'antibiorésistance en élevage

Pour certaines souches bactériennes, les gènes de résistance sont défavorables par rapport aux bactéries sensibles. On peut donc logiquement supposer que réduire la pression de sélection aiderait à ne conserver que les bactéries sensibles qui sont mieux contrôlées.

On pourrait alors envisager que ce phénomène soit réversible et que le fait de cesser l'utilisation des antibiotiques puisse éliminer la résistance. Toutefois, l'exemple de la cessation de l'utilisation de l'avoparcine révèle une propagation silencieuse de bactéries et de gènes de résistance. Par conséquent, même avec l'interdiction de certains produits et donc la contrainte de sélection, il persiste des bactéries qui résistent à ces derniers. Il est donc possible que d'autres éléments jouent un rôle dans l'apparition de résistances. Cela peut inclure l'usage de substance autre que les ATBs, des désinfectants, les interactions entre les bactéries et l'adaptation.

L'enjeu ici est d'employer les antibiotiques de manière judicieuse afin de limiter l'antibiorésistance. La réduction de l'utilisation des antibiotiques doit alors toucher à la fois la médecine des humains, ainsi que celle des animaux pour réduire la pression de sélection. En outre, une meilleure compréhension des mécanismes de propagation, en particulier par le biais

Importance des antibiotiques en médecine vétérinaire

de l'alimentation, permettrait d'approfondir nos connaissances sur l'épidémiologie de la transmission. Les différents éléments de l'utilisation des antibiotiques doivent également être considérés, tels que réduire la pression d'infection en utilisant d'autres méthodes que les antibiotiques, comme les conditions d'hygiène et l'accès à de l'eau potable. Il est nécessaire à la fois de limiter l'apparition de résistances, ainsi que les transmissions (**Garcia-Migura *et al.*, 2014**).

Alternatives aux antibiotiques

III. Alternatives aux antibiotiques

Depuis plus de 20 ans, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît l'antibiorésistance comme un danger grandissant pour la santé à l'échelle mondiale, encourageant ainsi la communauté internationale à adopter des mesures visant à diminuer l'apparition des résistances.

Ces dernières années, bien que l'antibiorésistance soit devenue une préoccupation majeure en raison des risques sanitaires, elle reste néanmoins un danger encore sous-estimé par le grand public, voire par les professionnels eux-mêmes.

Face à ce constat, les principales institutions internationales telle que l'Organisation Mondiale de la santé (OMS), l'Organisation mondiale de la santé animale (OMSA) et l'Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) se sont engagées.

Dans un monde de plus en plus interconnecté, les personnes, les ressources et les maladies ne connaissent pas de limites géographiques. Il semble donc clair de standardiser les réglementations à l'échelle mondiale. En développant une collaboration tripartite dans le cadre One Health, une seule santé, où la prise en compte d'une interdépendance entre la santé humaine, animale et environnementale est établie, des buts et des suggestions ont été formulés par ces importantes organisations.

Actuellement, différentes approches sont en cours d'étude, dont certaines reprennent des techniques utilisées avant même la découverte des antibiotiques, et qui pourraient être mises en œuvre et présenter un fort potentiel dans l'avenir. Les pratiques d'hygiène semblent également jouer un rôle important dans cette lutte, tout comme la vaccination contre les infections bactériennes. Dans cette section, nous discutons d'une liste non exhaustive d'alternatives possibles à l'utilisation des antimicrobiens (**Ducrot *et al*, 2018**).

Mesures d'hygiène et de biosécurité

L'une des piliers essentiels de la lutte contre la résistance aux antibiotiques est le respect des mesures d'hygiène. La mise en place de mesures d'hygiène simples peut en effet diminuer les infections et ainsi diminuer le recours aux antibiotiques.

Ces mesures limitent également la propagation de bactéries résistantes ou non résistantes entre individus (**Centers for Disease Control and Prevention (CDC),2017**)

En médecine vétérinaire, toutes les mesures de contrôle des infections sont regroupées sous le terme de biosécurité. La biosécurité fait référence aux mesures préventives visant à protéger une installation vétérinaire ou une ferme contre les maladies infectieuses (**GDS France, 2022**).

La biosécurité en élevage comprend des mesures de gestion d'élevage et des mesures d'agencements visant à (**GDS France, 2021**):

- Limiter l'introduction d'agents infectieux dans l'élevage :

Les différentes parties d'un élevage peuvent être une porte d'entrée pour les agents infectieux. Ce risque peut être limité par différents moyens : par exemple, installer des pédiluves lors des visites, la quarantaine des nouveaux animaux introduits, etc. L'entretien des clôtures réduit le risque d'entrée d'agents infectieux et limite les contacts potentiels avec la faune sauvage.

- Limiter la dissémination d'agents infectieux déjà présents dans l'élevage :

La propagation des agents pathogènes dans le bétail peut être limitée en disposant d'une zone dédiée aux animaux malades, où ils peuvent être isolés des autres animaux et des visiteurs. L'utilisation d'équipements de protection individuelle en contact avec ceux-ci, la désinfection et le nettoyage sont autant de mesures visant à limiter la transmission des agents infectieux.

- Prévenir leur propagation vers d'autres élevages :

L'obligation réglementaire d'identifier tous les animaux et d'enregistrer tous leurs déplacements permet un suivi rapproché de la situation sanitaire dans tous les secteurs.

- Prévenir leur propagation à d'autres espèces et à l'environnement :

Les mesures prises pour empêcher la propagation des déjections animales peuvent minimiser le risque de propagation d'agents pathogènes dans l'environnement.

En ce qui concerne le risque de zoonose, des mesures spéciales sont mises en œuvre dans la production alimentaire à la ferme, par exemple.

Vaccination

La prévention des infections bactériennes est l'angle d'attaque le plus évident dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques. L'un des défis majeurs pour réduire la consommation d'antimicrobiens est ce domaine. Actuellement, la vaccination est le principal moyen de prévention disponible (**Lacotte et al., 2019**).

La vaccination consiste à administrer une préparation qui vise à stimuler la production naturelle d'anticorps et à créer une immunité (**Lacotte et al., 2019**).

Il existe différents types de vaccins (**Berthuin et Miras., 2018**) :

- Vaccins composés d'agents infectieux inactivés : Les agents infectieux sont détruits par des produits chimiques, la chaleur ou un choc électrique après une réplique élevée.
- Vaccins composés d'agents infectieux vivants et affaiblis : Ces vaccins qui sont plus efficaces qu'auparavant, contiennent des agents infectieux qui n'ont plus de pouvoir pathogène mais peuvent toujours déclencher une réponse immunitaire.
- Vaccins composés de toxines inactivées : Certaines toxines peuvent provoquer une réaction immunitaire. Après inactivation, ils peuvent être utilisés dans la formulation du vaccin.

Les programmes de vaccination jouent un rôle clé dans la gestion de la résistance aux antimicrobiens. Les vaccins antibactériens limitent directement le développement d'infections bactériennes et réduisent ainsi le recours aux agents antimicrobiens à titre d'exemple : L'entérotoxémie. Les vaccins antiviraux sont tout aussi importants car ils aident à prévenir de nombreuses infections virales qui peuvent alors compliquer les infections bactériennes, réduisant ainsi l'utilisation globale d'antibiotiques (**Lacotte et al., 2019**).

La phytothérapie

La phytothérapie désigne l'utilisation des plantes à des fins thérapeutiques. La partie de la plante utilisée varie selon la situation : fleur, feuilles, tiges, graines, etc. Diverses transformations sont généralement utilisées pour obtenir la préparation finale, comme le trempage, l'infusion, etc. Chaque plante possède de nombreuses molécules. Ils peuvent être utilisés à des fins prophylactiques ou thérapeutiques (**Ducrot et al., 2018**).

Par exemple, de nombreux auteurs confirment l'efficacité des plantes médicinales contre l'œdème, de congestion ou même de mammite. Dans l'article suédois, les vaches atteintes d'une mammite sub-clinique à *Staphylococcus aureus* ont été divisées en deux groupes d'étude.

Le premier groupe a été traité avec du ginseng par injections sous-cutanées une fois par jour à la dose de 8 mg/kg pendant six jours tandis que l'autre groupe était un groupe témoin et a reçu une injection de solution saline. Après le traitement, la croissance bactérienne et le nombre de cellules somatiques ont été réduits dans le lait issu des vaches infectées traitées au ginseng.

Le nombre de glandes mammaires infectées par *Staphylococcus aureus* a été réduit de moitié dans le groupe traité, alors qu'il n'y a eu aucun changement dans les infections dans le groupe témoin.

Cette étude semble suggérer que le ginseng pourrait être utilisé comme immunomodulateur chez les vaches laitières. Cela peut permettre une meilleure activation du système immunitaire. Cette étude est une preuve parmi tant d'autres que l'utilisation des plantes pourrait être une alternative ou du moins un complément au traitement par molécules antibiotiques, ce qui permettrait d'en réduire l'usage (**Harlet, 2012**).

La phagothérapie

La phagothérapie est une thérapie vieille de plus d'un siècle qui a largement réapparue comme le montre l'augmentation du nombre de publications sur le sujet depuis le début des années 2000 (**Djebara et al., 2017**).

Ce traitement est à la base de l'utilisation des phages. Un phage, également connu sous le nom de bactériophage, est un virus qui n'affecte que les bactéries (**Schooley et al., 2017**).

Les morphologies phagiques sont largement variées. L'unité de base commune à tous les phages est une capsid, qui contient de l'ADN ou de l'ARN, ainsi que le dispositif d'arrimage et d'injection du matériel génétique dans les bactéries, mais certains phages ont également des appendices, des spicules, des queues rétractables...

Les bactériophages peuvent être trouvés partout dans l'environnement, notamment dans les sols et les eaux usées. Les humains possèdent aussi naturellement un grand nombre de phages sur leur peau, leurs muqueuses, mais également dans leur tube digestif.

L'intégration d'un phage à une bactérie peut se faire via deux types de cycles (**Schooley et al., 2017**) :

- Le cycle lysogénique

Au cours de ce cycle, l'ADN du phage s'intègre dans le chromosome bactérien. En conséquence, la bactérie peut acquérir de nouvelles caractéristiques bénéfiques ou non. Les phages qui effectuent ce type de cycle sont appelés des phages tempérés.

Ce sont des potentiels vecteurs de gènes dangereux, comme des gènes de résistance aux antibiotiques, ils ne doivent donc pas être utilisés en thérapeutique.

- Le cycle lytique

Au cours de ce cycle, les phages détruisent les bactéries hôtes en s'y multipliant. Les bactéries explosent et libèrent ainsi dans l'environnement de nombreux nouveaux phages, tous identiques et prêts à attaquer d'autres bactéries de la même espèce. Le cycle lytique est donc un cycle d'amplification, puisque 50 à 100 nouveaux phages sont formés pour un phage infectant une bactérie. Les phages lytiques sont utilisés à des fins thérapeutiques. Ils représentent de véritables prédateurs bactériens. Les phages qui effectuent le cycle lytique sont appelés phages virulents. Un cycle lytique se produit en moins de 30 minutes, ce qui implique une destruction rapide des populations bactériennes, alors que le processus de multiplication bactérienne nécessite environ une heure.

Seuls les phages strictement lytiques sont utilisés dans le traitement.

Il est important de cibler les bactéries responsables de l'infection en amont, car les phages ont une spécificité d'hôte étroite et sont spécifiques des espèces bactériennes.

Deux stratégies de traitement sont possibles :

- administration d'un « cocktail » de bactériophages pour cibler les principales souches de l'espèce caractérisée.
- administration de bactériophage spécifique à la souche identifiée.

L'une des principales questions actuelles est de savoir si la phagothérapie doit être considérée comme une alternative de dernier recours en médecine humaine uniquement chez les patients infectés par des bactéries multirésistantes, ou si elle doit être généralisée à la médecine vétérinaire. En médecine vétérinaire, il est nécessaire d'évaluer les risques d'utilisation, par exemple au niveau du troupeau. Dans ce cas, il est important de connaître à l'avance les conséquences d'une éventuelle libération de phages dans l'environnement, leur impact sur les différents écosystèmes, etc. Le taux de survie des bactériophages semble être presque le même que celui des bactéries (**Lin et al., 2017**).

Il a été démontré qu'une résistance bactérienne aux phages existe, mais elle est rare et labile, car les phages peuvent rapidement muter pour retrouver leur efficacité (**Kortright et al., 2019**). L'utilisation de bactériophages peut compléter les antibiotiques et un effet synergique peut être observé (**Abedon, 2017**). La phagothérapie n'a pratiquement aucun effet secondaire (**Chanishvili, 2012**).

Les phages apparaissent désormais comme une alternative potentielle aux antibiotiques. Les molécules antibiotiques semblent indispensables dans certaines situations, tandis que les phages semblent indispensables dans d'autres situations, comme les bactéries multirésistantes. Il semble raisonnable d'utiliser les deux en même temps, ce qui peut réduire la pression de sélection provoquée par les antibiotiques. Les antibiotiques et les bactériophages ne sont pas des concurrents, mais semblent se compléter. L'utilisation de bactériophages pourrait permettre de réduire le recours aux antibiotiques et ainsi réduire la sélection de résistances (**Chan et al, 2013**).

Cependant, cette médecine alternative se heurte à divers obstacles. La préparation de matériel bactériophagique est une technique complexe : elle nécessite une sélection extrêmement stricte de phages lytiques et non lytiques, tels que vecteurs de gènes potentiellement dangereux. La phagothérapie nécessite également que le phage soit en contact avec ses bactéries cibles. Le système immunitaire détruit généralement ces virus. Il sera donc peu utilisé (**Schooley, 2017**).

D'autre part, il semble que les bactéries dans un biofilm soient plus résistantes à ce type de traitement. Selon la législation, aucun cadre ne fixe les conditions et les droits pour l'utilisation de la phagothérapie. Ils ne sont pas considérés comme des médicaments, des vaccins, des dispositifs médicaux, etc. Cela conduit à une réelle incertitude juridique et réglementaire. Leur utilisation est théoriquement interdite. Aux États-Unis, la FDA (Food and Drug Administration) a approuvé l'utilisation de bactériophages dans l'industrie alimentaire pour éliminer les contaminants, mais aucune approbation médicale n'a encore été obtenue. Ces dernières années, on a assisté à un regain d'intérêt pour la phagothérapie. Les premiers phages ont été approuvés grâce à l'essai Phagoburn qui a été publié en 2013. Cette étude s'appuie sur le constat que les personnes brûlées sont particulièrement vulnérables aux infections et que les bactéries en question sont souvent résistantes à un ou plusieurs antibiotiques. Elle consiste à évaluer l'efficacité d'un cocktail de 12 bactériophages contre *Pseudomonas aeruginosa*. L'étude a porté sur 27 personnes brûlées répartis en deux groupes (**Jault et al, 2019**):

- Le premier groupe de patients a reçu un traitement empirique à la sulfadiazine d'argent pendant 7 jours.
- le deuxième groupe a reçu un cocktail de phages.

Il a été constaté que le traitement standard à la sulfadiazine réduisait le nombre de bactéries dans les brûlures plus rapidement que le cocktail (47 heures contre 144 heures). De plus, la combinaison de bactériophages s'est avérée peu stable au fil du temps. Il est important de noter que la phagothérapie a tout de même réduit la charge bactérienne et que les effets secondaires ont été moins fréquents et moins graves. Ils ont également réduit le risque de résistance aux antibiotiques et la fréquence des chocs septiques (Alemayehu et al, 2012).

Quorum Sensing et Quorum Quenching

Depuis les années 1960, plusieurs études ont montré que les bactéries ne sont pas indépendantes, mais communiquent entre elles (Miller & Bassler, 2001). L'hypothèse proposée est que les « conversations bactériennes » permettraient de coordonner l'expression des gènes de toute une population bactérienne et d'adapter leur comportement à la densité de population (Waters et al, 2005). C'est ultérieurement que cette hypothèse sera expliquée par des molécules produites par les bactéries d'une population qui indiquent leur présence (Papenfort et al, 2016). Dans l'environnement, ces molécules se regroupent et lorsque leur concentration atteint un seuil (appelé « sensing du quorum » ou détection du quorum), elles sont reconnues par les autres bactéries de la population via un récepteur de surface ou un transporteur internalisant (Ng & Bassler, 2019). Après cette détection, il est possible de constater une modification de l'expression des gènes bactériens cibles chez toutes les bactéries présentes (Schuster et al, 2006). De cette manière, cette communication assure la synchronisation de l'expression des gènes au sein d'une population de bactéries qui ont réagi au signal (Papenfort et al, 2016).

Les molécules signal varient selon que les bactéries sont à Gram positif ou à Gram négatif. Les bactéries à Gram positif utilisent principalement des phéromones peptidiques. Quant à elles, les bactéries à Gram négatif sécrètent des acylhomosérine lactones, médiateurs dont des quinolones, des acides gras, des esters, etc., et utilisent fréquemment plusieurs systèmes de manière complémentaire (Waters et al, 2005).

Le quorum sensing est responsable de la transition du stade commensal au stade pathogène chez certaines bactéries opportunistes. C'est le cas par exemple de *Pseudomonas aeruginosa*, qui est présente naturellement dans l'environnement, mais qui peut devenir pathogène en cas de conditions favorables suite à la détection de molécules signal. Ce mécanisme, contrôle des fonctions nombreuses et variées telles que la conjugaison, la transformation, la formation de

biofilm, mais aussi la virulence (**Fuqua et al., 2001; Lee et Zhang., 2015; Rutherford & Bassler., 2012**).

Si l'expression des gènes de virulence est contrôlée par des phénomènes de « quorum sensing », il semble intéressant de tenter de contrôler cette communication interbactérienne de manière à empêcher l'expression massive de ces propriétés de virulence (**Rutherford & Bassler., 2012; Lee & Zhang., 2015**).

C'est ce que nous appelons l'inhibition de la « suppression du quorum » ou du « détection du quorum ». Cela implique d'interférer avec le quorum sensing pour empêcher l'expression de gènes de virulence (**Dong et al., 2019; de la Fuente-Núñez et al., 2013**). Avec ce mécanisme, on ne vise pas à éliminer les bactéries, mais seulement leurs « conversations », ce qui permet de limiter le développement de résistances, contrairement à l'usage d'antibiotiques, par exemple (**Mai-Prochnow et al., 2015; Rutherford & Bassler, 2012**).

Par exemple, chez *Pseudomonas aeruginosa*, le quorum sensing peut conférer une protection bactérienne contre les antibiotiques bêta-lactamines et est associée à une tolérance à la quinolone, à la kanamycine et à la tétracycline. Dans cette situation, le quorum quenching pourrait accroître la sensibilité des bactéries aux antibactériens (**Lee & Zhang, 2015**).

Il est possible de cibler différentes étapes du quorum sensing afin d'éviter les interconnexions bactériennes (**Vikram et al., 2019**) :

- Production de molécules signaux.
- La présence de la molécule de signallement dans le milieu extracellulaire.
- La détection de la molécule de signallement par des récepteurs ou transporteurs bactériens.

La méthode quorum quenching semble idéale et prometteuse pour l'avenir (**Hong et al., 2012**). Les appareils tels que les endoscopes, les cathéters, etc. sont particulièrement favorables à l'entrée de micro-organismes pathogènes dans l'organisme (**Ribeiro et al., 2019**). Parmi les solutions proposées figure l'utilisation du quorum quenching qui consiste à appliquer des peptides à la surface de biomatériaux tels que des cathéters permettraient de diminuer le risque d'infection lié aux traitements (**Gupta & Schuster., 2003**). Des tentatives courageuses ont déjà été faites (**Mion et al., 2019**). Toutefois, aucune mise en œuvre du quorum quenching n'a encore été réalisée (**Gordillo Altamirano et al., 2021**). On se demande comment la galénique peut être utilisée pour atteindre le site d'infection lorsque celle-ci est profonde (**Melo et al., 2019**). La possibilité d'utiliser des nanoparticules vectrices de «

quorum quencheurs » serait l'une des options envisagées. De plus, étant donné que la bactérie pathogène n'est pas éliminée par ce mécanisme de traitement, la durée d'un traitement potentiel au « quorum quencheur » demeure incertaine et semble difficile à établir (**Lung et al., 2019**).

Nanoparticules

Comme leur nom l'indique, les nanomatériaux sont des matériaux qui se distinguent par leur taille d'environ un nanomètre. Il s'agit d'éléments présents dans le milieu naturel, pouvant également être extraits à partir de matériaux tels que le carbone ou l'argent (**Li et al., 2010**).

Il existe deux techniques pour synthétiser des nanomatériaux :

- L'approche « Top-Down » implique de partir d'un matériau massif afin de diminuer progressivement sa taille jusqu'à obtenir des particules nanométriques. Cette méthode est onéreuse et son efficacité est restreinte (**Cao, 2004**).

- L'approche « Bottom-Up » se base sur la molécule comme point de départ. Ensuite, les atomes métalliques sont regroupés sous forme des briques. Cette méthode est plus facile à appliquer que la précédente, moins onéreuse et plus rentable (**Zhu et al., 2015**).

Il a été démontré que ces nanomatériaux ont une activité antimicrobienne (**Guan et al., 2020**). Ils constituent donc des produits extrêmement prometteurs qui comblent les lacunes là où les antibiotiques ne sont pas ou plus efficaces en raison du développement de mécanismes de résistance (**Zhang et al., 2017**).

Ces nanoparticules utilisent trois mécanismes principaux pour exercer leur effet antimicrobien:

➤ **Le contact avec la paroi bactérienne :**

Une fois les particules nanométriques se fixent sur les cellules bactériennes, on observe le blocage des canaux transmembranaires. Ce procédé est très dépendant de la taille de la nanoparticule considérée : les plus petites sont les plus efficaces. Après avoir bloqué les canaux, les nanoparticules s'internalisent et, une fois dans la cellule, elles causent des dommages aux structures internes (**Lara et al., 2010**).

➤ **La production d'espèces oxydantes réactives (ROS)**

Les nanoparticules ont la capacité de produire des substances réactives oxydantes, comme les radicaux superoxydes, le peroxyde d'hydrogène, l'oxygène singulet, ... Ces radicaux

extrêmement réactifs ont la capacité de causer des dommages à la membrane cellulaire, à l'ADN, aux ribosomes et à de nombreux autres éléments de la cellule. Ils sont également capables de bloquer les processus de traduction et de transcription, ainsi que la chaîne de transport d'électrons. Toutes ces perturbations entraînent la mort des cellules (**Zhang et al., 2016**).

➤ L'inactivation des protéines et la destruction de l'ADN

Il est inévitable que les atomes métalliques se lient aux groupements thiol enzymatiques, ce qui entraîne leur inactivation (**Kavaz et al., 2015**). Ils ont également la capacité de s'attacher à deux bases, pyrimidine et purine, détruisant le brin d'ADN (**Huang et al., 2014**).

Plusieurs facteurs modifient les caractéristiques des nanoparticules : leur taille, leur configuration externe, leur charge, ... Il est également important de prendre en compte les conditions environnementales qui ont un impact sur le pouvoir antibactérien de ces éléments : le pH, la température, les caractéristiques physico-chimiques du milieu, ...

Les nanoparticules métalliques ont des propriétés antimicrobiennes qui ne sont pas récemment découvertes. Ce pouvoir avait été établi il y a plusieurs millénaires. Effectivement, dès 1125 avant Jésus-Christ, les Indiens et les Egyptiens avaient déjà recours au cuivre pour préserver les aliments et purifier l'eau. Comme pour toutes les alternatives aux antibiotiques présentées précédemment, leurs propriétés antimicrobiennes sont connues depuis longtemps, mais l'avènement des antibiotiques a rapidement supplanté les autres découvertes dans la lutte contre les infections. De nos jours, avec l'apparition de bactéries multi-résistantes, on observe un regain d'intérêt pour toutes ces méthodes souvent négligées. Les nanomatériaux, tout comme les molécules antibiotiques, ont la capacité de différencier les cellules bactériennes des cellules de mammifères en raison de leurs systèmes de transport différents. Cela signifie que les effets secondaires de ces molécules sont relativement limités, et qu'il est possible d'envisager un traitement prolongé à l'aide de nanoparticules. De plus, ces composés nanomatériaux sont performants contre les agents infectieux qui sont multirésistants, et ont une stabilité physique et chimique exceptionnelle (**Wang et al., 2017**).

Les nanoparticules telles que l'argent, l'oxyde d'argent, le dioxyde de titane, le silicium, l'oxyde de zinc,... possèdent toutes des propriétés antimicrobiennes (**Xiu et al., 2012**).

Par exemple, on retrouve naturellement l'oxyde de Zinc (ZnO) sous la forme de zincite minérale dans l'environnement, mais il est également fabriqué de manière synthétique. Il a été

démonstré, que les particules d'oxyde de zinc ont une activité antimicrobienne qui varie en fonction de leur taille et de leur concentration (**Sirelkhatim et al., 2015**).

D'après une étude réalisée en 2011, les nanoparticules de ZnO ont un potentiel antibactérien contre les bactéries *Staphylococcus* isolées des abcès et des plaies. Les souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), sensible à la méthicilline (MSSA) et de *Staphylococcus epidermis* résistant à la méthicilline (MRSE) sont exposées à l'oxyde de zinc (**Yousef et al., 2011**).

Il est évident que la présence d'une zone d'inhibition témoigne de l'activité antimicrobienne du ZnO. Quand la quantité de nanoparticules de ZnO augmente, cela entraîne une diminution de la croissance des bactéries (**Yousef et al., 2011**).

La poudre d'oxyde de zinc est employée depuis longtemps pour ses propriétés antibactériennes, notamment dans les crèmes, émulsions, pommades pour les malades de la peau. Il est démontré dans cette étude que l'oxyde de zinc est un véritable agent bactéricide efficace contre les bactéries résistantes aux antibiotiques. Il s'agit donc d'une thérapie alternative potentielle contre les bactéries multi-résistantes (**Wolska et al., 2012**).

L'oxyde de zinc est approuvé par la FDA et est couramment utilisé comme additif alimentaire. La liaison du ZnO à la membrane bactérienne n'est pas entièrement comprise : on pense qu'elle est due aux forces électrostatiques. Cet attachement serait suivi de la création d'espèces oxydantes réactives qui causeraient des dommages permanents à la membrane cellulaire (**Zhao et al., 2016**).

Les nanoparticules constituent donc un domaine prometteur dans le traitement des maladies bactériennes et des situations de résistance (**Rai et al., 2017**).

Des alternatives telles que les plantes médicinales sont déjà utilisées en pratique, mais d'autres s'avèrent prometteuses (phagothérapie, peptides de défense de l'hôte, etc.). Toutefois, il est encore nécessaire de mener diverses études avant de voir de nouveaux produits émerger sur le marché. Il semble également inutile de se contenter de remplacer les antibiotiques par de nouvelles méthodes. L'objectif semble plutôt être d'intégrer ces options en complément de la thérapie antibiotique (**Desbois et al., 2011**).

PARTIE EXPERIMENTALE

Matériel et méthodes

PARTIE EXPERIMENTALE

Objectifs

Dans le cadre d'un projet de fin d'études, une enquête a été menée dans la région de la Grande Kabylie (Bouira, Tizi Ouzou et Bejaia) afin d'étudier les pratiques d'utilisation des antibiotiques dans la filière bovine.

Les données recueillies ont été analysées sous forme de tableaux et de graphiques dans le but d'évaluer la conformité des pratiques d'utilisation de ces molécules, de comprendre les conditions de leur utilisation chez les bovins, et d'évaluer les connaissances des vétérinaires praticiens sur ce sujet.

Une enquête sur l'usage des antibiotiques chez les bovins peut avoir plusieurs objectifs principaux, parmi lesquels :

- Évaluer les pratiques actuelles : Comprendre comment les antibiotiques sont utilisés dans l'élevage bovin, y compris les doses administrées, la fréquence d'utilisation, et les raisons derrière ces choix.
- Surveillance de la résistance : Examiner la prévalence et les mécanismes de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries isolées des bovins, pour évaluer l'impact de l'utilisation d'antibiotiques sur la résistance.
- Éducation et sensibilisation : Évaluer les connaissances et les pratiques des vétérinaires et des éleveurs en matière d'antibiotiques, et identifier les besoins en formation et en sensibilisation.
- Optimisation de l'usage des antibiotiques : Proposer des recommandations pour améliorer la gestion de l'utilisation des antibiotiques, y compris des stratégies pour réduire l'usage inapproprié et promouvoir l'utilisation responsable.
- Impact sur la santé publique : Évaluer les risques potentiels pour la santé publique associés à l'utilisation d'antibiotiques en élevage bovin, notamment en termes de transmission de résistances et d'exposition à des résidus dans les produits alimentaires.

Ces objectifs visent généralement à promouvoir une utilisation responsable des antibiotiques, à préserver leur efficacité à long terme, et à minimiser les risques pour la santé animale et humaine.

I. Matériel et méthodes

Description de la zone d'étude

La Kabylie est une région montagneuse et culturellement riche située au nord de l'Algérie. La Kabylie est principalement montagneuse, avec des reliefs accidentés et des chaînes de montagnes comme le Djurdjura, le plus haut sommet de la région (**Lacoste-Dujardin, 2001**).

Le climat de la Kabylie est méditerranéen, caractérisé par des étés chauds et secs, et des hivers doux et pluvieux. Les montagnes contribuent à des microclimats variés, notamment des zones plus fraîches et humides à des altitudes plus élevées (**Amieuret al., 2022**).

L'économie de la Kabylie est diversifiée, comprenant l'agriculture (notamment la culture des oliviers, des figuiers et des agrumes), l'élevage, l'artisanat, ainsi que des activités industrielles et commerciales dans les centres urbains comme Tizi Ouzou et Bejaia.

La Kabylie est connue pour sa diversité agricole. On y cultive notamment les oliviers, les figuiers, les agrumes (comme les oranges et les citrons), les céréales (blé, orge), les légumes et les fruits. Traditionnellement, l'agriculture en Kabylie utilise des techniques adaptées aux reliefs montagneux, comme les terrasses pour l'irrigation et la conservation des sols, bien que des méthodes modernes soient de plus en plus intégrées. L'élevage bovin est une activité traditionnelle importante en Kabylie, pratiquée principalement dans les zones rurales et montagneuses où les conditions de pâturage sont favorables (**Mouhous, 2015**).

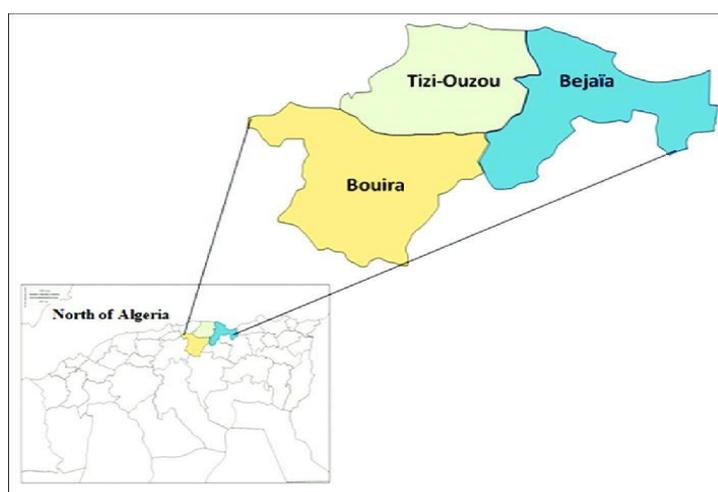


Figure 04 : Carte géographique de la zone d'Etude

[Source: <https://d-maps.com/index.php?lang=fr>].

Situation de l'élevage bovin

L'élevage bovin dans la région de la Kabylie, incluant Tizi Ouzou, Bouira et Bejaia, présente certaines caractéristiques spécifiques :

1. Conditions géographiques et climatiques

La région de la Kabylie, avec ses reliefs montagneux, offre des conditions variées pour l'élevage bovin. Les vallées et les zones de piémont sont souvent utilisées pour le pâturage, tandis que les montagnes fournissent des pâturages estivaux et des ressources naturelles (Mouhous, 2015).

2. Pratiques d'élevage

L'élevage bovin en Kabylie est souvent familial et traditionnel, où les troupeaux peuvent être gérés de manière extensive dans des conditions de pâturage naturel.

Les éleveurs utilisent généralement des races adaptées aux conditions locales, telles que des croisements avec des races locales ou des races plus résistantes aux variations climatiques.

3. Rôle économique et social

L'élevage bovin représente une source importante de revenus pour de nombreuses familles rurales en Kabylie, contribuant à la subsistance et à l'économie locale.

Les produits laitiers et la viande bovine sont souvent commercialisés localement et régionalement, contribuant à la sécurité alimentaire et à l'autosuffisance alimentaire dans la région.

Les défis incluent la gestion durable des ressources naturelles telles que l'eau et les pâturages, ainsi que la modernisation des pratiques d'élevage pour augmenter la productivité tout en préservant l'environnement.

Il existe des opportunités pour l'amélioration génétique du bétail, l'introduction de pratiques agricoles modernes, et le renforcement des infrastructures de soutien telles que les services vétérinaires et les marchés.

Situation des vétérinaires

La distribution des vétérinaires praticiens dans les différentes communes de la région de la Kabylie et les trois wilayas cibles en particulier est faite de façon inégale.

Les vétérinaires sont principalement concentrés dans les centres urbains tels que Tizi Ouzou, Bouira et Béjaïa, où la demande de services vétérinaires est plus forte en raison de la densité de la population et de l'activité agricole.

Dans les zones rurales et montagneuses plus éloignées, l'accès aux services vétérinaires privés peut être limité en raison de la distance et parfois du manque d'infrastructures routières développées.

Les vétérinaires privés offrent une gamme de services incluant la consultation, le diagnostic, le traitement des maladies, les vaccinations, la chirurgie vétérinaire, ainsi que des conseils sur la nutrition et la gestion sanitaire des animaux.

Certains vétérinaires privés se spécialisent également dans des domaines spécifiques tels que la reproduction animale, la médecine préventive ou la gestion de troupeaux.

→ Rôle dans l'élevage bovin

- Pour les éleveurs bovins, les vétérinaires privés jouent un rôle crucial en fournissant des soins de santé réguliers aux animaux, en diagnostiquant et en traitant les maladies, et en recommandant des pratiques d'élevage améliorées.

- Ils peuvent également aider les éleveurs à optimiser la gestion des troupeaux, à surveiller la santé reproductive des animaux, et à mettre en œuvre des programmes de vaccination et de contrôle des parasites.

Elaboration du questionnaire

Objectifs

Avant de rédiger les questions d'un questionnaire, il est essentiel de définir clairement ses objectifs. Cela signifie préciser les informations que nous cherchons à obtenir grâce à ce questionnaire. Chaque question doit être conçue pour répondre à un objectif spécifique et rester centrée sur celui-ci.

Pour notre étude, le questionnaire avait pour but d'englober toutes les modalités de l'usage des antibiotiques dans la filière bovine à fin de récolter le maximum d'informations nécessaires pour atteindre les objectifs principales.

Préparation du questionnaire

Différent type de questionnaire existe pour récolter les informations voulues lors d'une enquête descriptive. pour notre étude, le questionnaire était technique car il enquêtait les procédés et les méthodes employés par le vétérinaire dans le cadre des pratiques médicamenteuses basés sur l'usage des antibiotiques.

Les questions présentes dans le questionnaire peuvent être formulées de deux façons : **les questions dites « ouvertes »** laissent la réponse à cette dernière totalement libre tandis que **les questions « fermées »** laisse le choix aux vétérinaires entre quelques réponses prédéfinies.

Pour la facilité d'exploitation des résultats et l'assurance d'obtenir un taux de réponse correct, il était essentiel que la majorité des questions soient formulées de façon fermée. Néanmoins, celles permettant de justifier ou expliquer les réponses aux questions fermés ne pouvaient être que mixtes.

Pour une meilleure lecture, une partie des questions fermées ont été présentées sous forme de tableau de manière à confronter plus aisément les données.

Enfin, les vétérinaires étaient priés d'ajouter des remarques et des commentaires que nous prendrions en considération lors d'analyse des données récoltés. Le questionnaire ainsi finalisé, comportait des questions :

- D'ordre général concernant l'importance de la filière bovine dans le travail du vétérinaire interrogé.
- Sur les molécules antibiotiques utilisées par le vétérinaire praticiens et les doses prescrits pour chaque molécule.
- Sur Les modalités du traitement antibiotique.
- Sur les principales dominantes pathologies en élevage bovin et les traitements mis en place lors de l'une de ces dominantes sur un animal.

La plupart des questionnaires ont été remplis en ligne, ce qui représente la méthode la plus simple et fiable pour obtenir rapidement des réponses de la part des vétérinaires.

Analyse des données

L'ensemble des données recueillies dans le questionnaire a été retranscrit dans un fichier Excel et codifié de façon à pouvoir les exploiter plus facilement.

L'analyse statistique visant à comparer les résultats obtenus aux valeurs énoncées dans la littérature.

Résultats et Discussion

II. Résultats et Discussion

L'introduction des antibiotiques a profondément transformé l'élevage en permettant de traiter efficacement les infections bactériennes qui causaient auparavant des pertes significatives de production (WHO, 2020).

L'utilisation de ces molécules a permis le développement des exploitations et la naissance de l'élevage tel que nous le connaissons aujourd'hui. Depuis leur introduction, l'arsenal thérapeutique disponible s'est considérablement restreint, avec la mise en place d'une réglementation toujours plus stricte, visant à protéger le consommateur de denrées alimentaires d'origine animale.

Bien que les antibiotiques aient apporté des avantages significatifs en améliorant la santé et la productivité des animaux d'élevage, leur utilisation doit être soigneusement réglementée et surveillée pour minimiser les risques associés à la résistance aux antibiotiques et pour promouvoir une utilisation responsable de ces médicaments essentiels (Urban *et al.*, 2022).

Caractéristiques des vétérinaires interrogés

Nombres de vétérinaires

Parmi l'ensemble des vétérinaires exerçant dans les trois wilayas cibles de la région de la Kabylie, 175 vétérinaires ont participé à l'enquête, représentant un taux de réponse global de 18,04 %, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Les réponses positives sont réparties comme suit : 35 vétérinaires de la wilaya de Béjaïa sur un total de 300 praticiens, 102 vétérinaires de la wilaya de Tizi Ouzou sur 400, et enfin 38 réponses provenant des 270 vétérinaires privés de la wilaya.

Tableau 02: données concernant le nombre des vétérinaires présents dans la zone d'étude et le taux de réponse.

Nombre des vétérinaires questionnés	175
Nombre total des vétérinaires	970
Taux de réponse	18,04 %

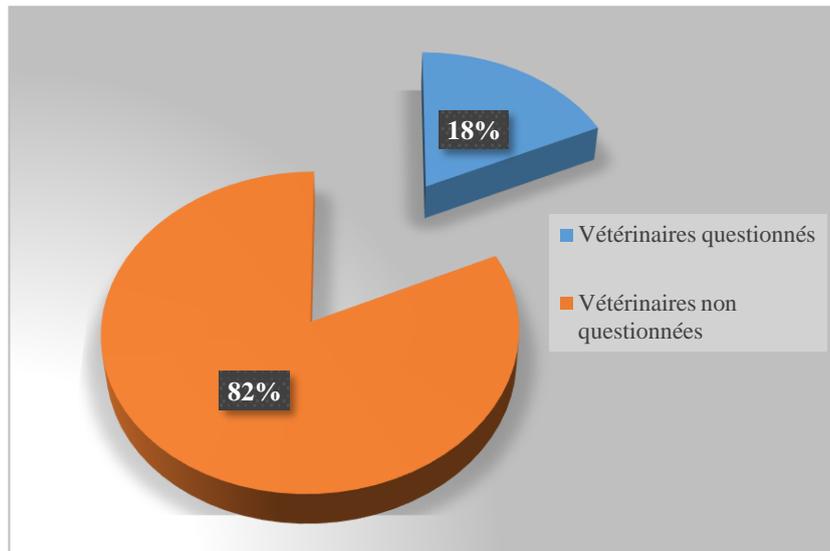


Figure 05 : données concernant le nombre des vétérinaires présents dans la zone d'étude et le taux de réponse.

Les vétérinaires praticiens peuvent refuser de répondre aux questionnaires d'enquête pour plusieurs raisons :

- **Manque de temps :** Les vétérinaires sont souvent occupés avec leurs consultations et leurs visites sur le terrain, ce qui peut limiter leur disponibilité pour répondre à des questionnaires détaillés.
- **Charge de travail élevée :** Les exigences professionnelles des vétérinaires peuvent être intensives, avec des journées chargées et imprévisibles, ce qui peut rendre difficile la prise de temps pour répondre à des enquêtes.
- **Confidentialité et protection des données :** Certains vétérinaires peuvent être préoccupés par la confidentialité des informations fournies dans les questionnaires, notamment en ce qui concerne les pratiques professionnelles.
- **Perception de pertinence :** Les vétérinaires peuvent ne pas voir l'enquête comme étant pertinente pour leurs pratiques quotidiennes ou pour les défis auxquels ils sont confrontés.
- **Scepticisme quant aux objectifs de l'enquête :** Certains vétérinaires peuvent être sceptiques quant aux intentions ou à l'utilisation des résultats de l'enquête, notamment si celle-ci est perçue comme étant menée par des entités extérieures non familières.

Malgré ce faible taux de réponse, nous avons jugé que le nombre final de questionnaires remplis est suffisant et potentiellement représentatif. Cela nous a permis de conclure l'enquête sur le terrain et de passer à l'analyse des données.

Importance de l'activité bovine dans le travail du vétérinaire praticien

L'activité bovine occupe une place importante dans le travail du praticien dans la région de la Kabylie en parallèle avec l'activité avicole et ovine. 54 % des vétérinaires interrogés ont affirmé que l'espèce bovine représente la majorité de leur patient alors que 46 % disent le contraire (Figure).

Activité principale	95
Activité secondaire	80

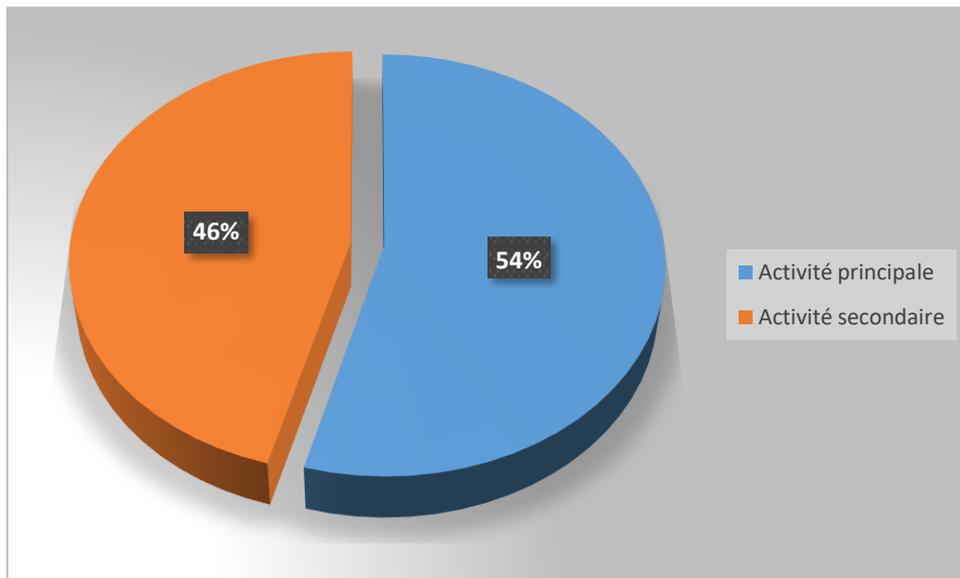


Figure 06 : L'importance de l'activité bovine dans le cabinet du vétérinaire questionné.

Nombre moyen d'élevage visité

La figure 07 résume le nombre moyen des élevages visités par les vétérinaires questionnés durant l'année 2023. On constate que les élevages des bovins laitiers sont considérablement plus visités que ceux de viande.

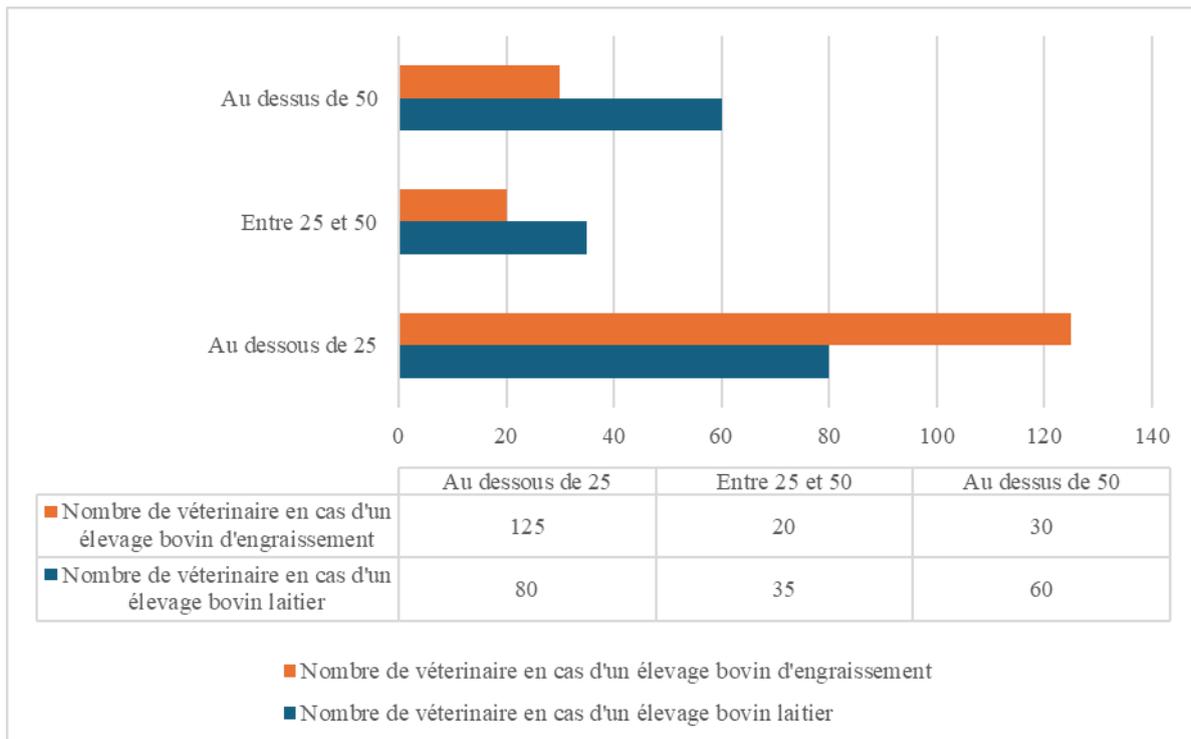


Figure 07 : Comparaison entre les élevages des bovins laitiers et ceux d’engraissement e terme de visites annuelles.

Nous pouvons remarquer que 34% des vétérinaire ont visité au-dessus de 50 élevages laitiers et seulement 17% qui ont visité au-dessus de 50 élevages spécialisés en bovin d’engraissement. Le reste des données sont mentionnées dans la figure au-dessus.

Diagnostic et prescriptions des traitements

II .2.1. Moment de sollicitation

On constate dans le graphe que 69% des vétérinaires interrogés sont sollicités après aggravation des symptômes, tandis que 31 % sont appelés dès le premier jour de l’apparition de celles-ci.

Cette large différence peut être expliquée par la dissemblance entre les types d’éleveur présents dans la wilaya et les niveaux dissimilaire de surveillance des animaux d’élevage par ces éleveurs.

Certains vétérinaires prétendent que les éleveurs, dont les élevages sont traditionnels, essaient parfois de pratiquer des soins en se basant sur leurs propres expériences avant de recourir aux services du vétérinaire.

D'autre part, au niveau des élevages plus ou moins modernes, les animaux sont généralement mieux suivis ce qui permet une meilleure détection des signes cliniques.

Tableau 03: Données concernant le Moment sollicité pour prescription d'antibiotique.

Dès l'apparition des symptômes (1^{er} jour)	55
Après aggravation des symptômes	120

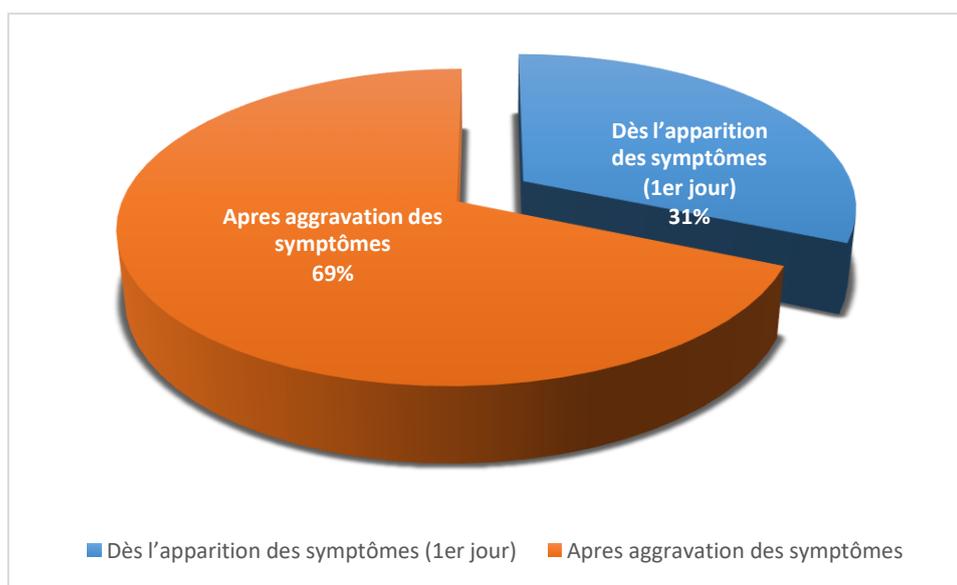


Figure 08: Données concernant le Moment sollicité pour prescription d'antibiotiques.

Les modalités du traitement antibiotique

La plupart des vétérinaires interrogés utilisent des antibiotiques à large spectre d'activité pour faire face à une infection. Cette conduite est entretenue par **74 %** d'entre eux. D'autre côté, seulement **24%** préfèrent associer deux molécules d'antibiotique différentes.

Tableau 04: les modalités de l'antibiothérapie devant un cas médical.

Utiliser un antibiotique à large spectre d'activité	130
Utiliser une association d'antibiotiques	45
Autre	0

La plupart des vétérinaires interrogés optent pour l'utilisation d'antibiotiques à large spectre d'activité pour traiter les infections en raison de leur capacité à cibler efficacement un large

éventail de bactéries pathogènes, simplifiant ainsi le processus de traitement et assurant une réponse rapide et efficace contre les infections diverses.

Conduite à tenir suite à un échec thérapeutique

Les pratiques en cas d'échec du traitement varient significativement d'un vétérinaire à l'autre. La prolongation de la durée du même traitement est la mesure la plus couramment adoptée, représentant 39 % des réponses. En revanche, 31 % des praticiens préfèrent associer plusieurs molécules d'antibiotiques, tandis que 24 % optent pour le changement de la molécule initiale par une autre. Seulement 4 % des vétérinaires réutilisent la même molécule en augmentant la dose thérapeutique, et un seul vétérinaire (2 %) envisage d'autres mesures en dehors des options proposées dans le questionnaire, telles que l'antibiogramme.

Tableau05 : Donnés concernant la décision prise après persistance des symptômes.

Augmenter la dose du même traitement	10
Prescrire une autre molécule	65
Prolonger la dure du même traitement	105
Prescrire une association d'antibiotiques	85
Autre	5

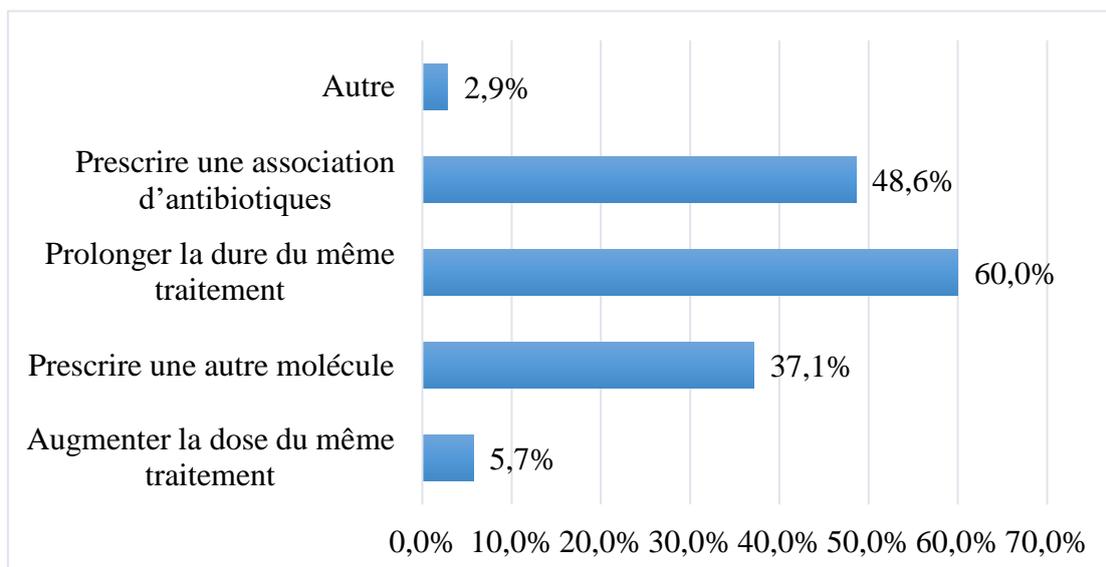


Figure 09 : Donnés concernant la décision prise après persistance des symptômes.

En cas d'échec thérapeutique chez un animal traité avec des antibiotiques, la meilleure pratique pour un vétérinaire peut varier en fonction de la situation clinique spécifique et des facteurs individuels, mais généralement, voici quelques approches recommandées par le Guide thérapeutique Vétérinaire et selon **Rostang et al., 2022** :

- Réévaluation clinique : Effectuer une réévaluation approfondie de l'animal pour confirmer le diagnostic initial et évaluer l'efficacité du traitement précédent.
- Antibiogramme : Réaliser un antibiogramme pour déterminer avec précision quel antibiotique est le plus efficace contre l'agent pathogène spécifique responsable de l'infection. Cela aide à choisir un traitement antibiotique ciblé et approprié.
- Modification du traitement : En fonction des résultats de l'antibiogramme, ajuster le traitement en remplaçant l'antibiotique initialement prescrit par un autre plus approprié et efficace.
- Combinaison d'antibiotiques : Dans certains cas, envisager l'association de plusieurs antibiotiques pour une action synergique contre l'infection, surtout lorsque l'antibiogramme indique une résistance ou une sensibilité limitée à un seul antibiotique.
- Augmentation de la dose : Si approprié et sous réserve de la sécurité pour l'animal, augmenter la dose thérapeutique de l'antibiotique peut parfois être une option pour améliorer l'efficacité du traitement.

Utilisation d'antibiotique de couverture

54 % (95/175) des vétérinaires utilisent des antibiotiques à des fins de couverture, tandis que 46 % (80/175) évitent cette approche thérapeutique.

L'antibiothérapie de couverture est une stratégie visant à prévenir une infection potentielle en cas de présence de facteurs de risque, mais un usage excessif peut accroître le risque de développement de résistances chez certaines souches bactériennes.

D'autre part, la difficulté à diagnostiquer certains cas cliniques pousse parfois les vétérinaires à recourir à une antibiothérapie de couverture.

Relation avec les laboratoires régionaux

Comme le tableau ci-dessous l'indique, **80%** des vétérinaires praticiens ne préfèrent pas recourir aux services des laboratoires régionaux, par contre, les **20%** restantes ont une relation régulière avec ces derniers.

Les résultats des analyses fournis par ces laboratoires aident le vétérinaire à établir un diagnostic complet du cas médical et par suite installer le traitement approprié. Cependant, le coût supplémentaire de ces services ont fait que la majorité des vétérinaires préfèrent les éviter.

Relations : Vétérinaire-Eleveur

Administration des médicaments

La totalité des vétérinaires interrogés affirment qu'ils sont responsables de l'administration des médicaments et que cette tâche ne relève pas des éleveurs.

En Algérie, la vente des médicaments est réglementée par la loi et est interdite(**JORA,2018**). En revanche, en France, les éleveurs ont le droit non seulement d'acheter des médicaments mais aussi de les administrer, bien que cela soit soumis à certaines restrictions(**Rostang et al., 2022**).

Au cours de nos échanges avec les vétérinaires, nous avons clairement constaté que les éleveurs prescrivent souvent des antibiotiques sans consulter les vétérinaires.

Contact avec l'éleveur après traitement

Après traitement, **94%** des vétérinaires maintiennent le contact avec l'éleveur et seulement **2%** ne le font pas. Une bonne relation éleveur-vétérinaire permet à ce dernier de suivre l'évolution des symptômes après traitement et agir en cas de récurrence ou rechute.

Type d'antibiotique utilisé selon le site d'infection

En médecine vétérinaire, les antibiotiques sont largement utilisés comme traitement de première intention (**Madek, 2022**). Ils peuvent être administrés sous forme d'une seule molécule active, ce qu'on appelle un "antibiotique seul", ou bien sous forme d'une combinaison de plusieurs molécules, connue comme "association d'antibiotiques".

Dans certains cas, les vétérinaires choisissent également d'associer un antibiotique à un anti-inflammatoire, ce qui peut aider à réduire l'inflammation tout en traitant l'infection bactérienne sous-jacente. Ces différentes approches thérapeutiques permettent aux vétérinaires de choisir le traitement le plus approprié en fonction du type d'infection, de la gravité de la maladie et des besoins spécifiques de chaque animal.

Les familles de molécules utilisées en médecine vétérinaire sont les mêmes que celles utilisées en médecine humaine, mais des différences existent entre ces deux médecine : en effet, la prise en compte du coût d'un traitement est capitale.

En production animale, ce qui pousse à privilégier des molécules anciennes, moins chères, telles que les pénicillines et les tétracyclines, qui représentent aujourd'hui encore les antibiotiques les plus utilisés en élevage.

La pathologie diagnostiquée est un facteur déterminant dans le choix des molécules utilisées comme le montre le tableau 06.

Tableau 06 : la nature des antibiotiques utilisés en cas de pathologies bovines.

Antibiotiques Pathologies	Beta-lactamine	Aminosides	Macrolides Et apparenté	Tetracyclines	Phenicolés	Sulfamides	Quinolones
Gynécologiques	100	5	0	45	0	15	10
Digestive	2	10	35	25	0	115	5
Respiratoire	20	20	75	40	5	5	5
De mamelle	60	15	9	25	5	10	5
De l'appareil locomoteur	70	10	6	35	0	5	5

II.4.2. Natures des antibiotiques utilisés en cas de pathologies respiratoires

Les données du tableau ci-dessus révèlent que les macrolides (44 %) sont largement préférés comme traitement de premier choix pour les pathologies respiratoires. En deuxième position, on retrouve les tétracyclines (23 %), suivies par les bêta-lactamines (12 %) et les aminosides (12 %). Les autres familles d'antibiotiques représentent une part minime (3 %) dans le traitement des affections respiratoires.

Tableau 07 : Natures des antibiotiques utilisés en cas de pathologies respiratoires.

Antibiotiques	Nombre de vétérinaires ayant confirmé l'usage
Beta-lactamine	20
Aminosides	20
Macrolides	75
Tétracyclines	45
Phenicolés	5
Sulfamides	5
Quinolones	5

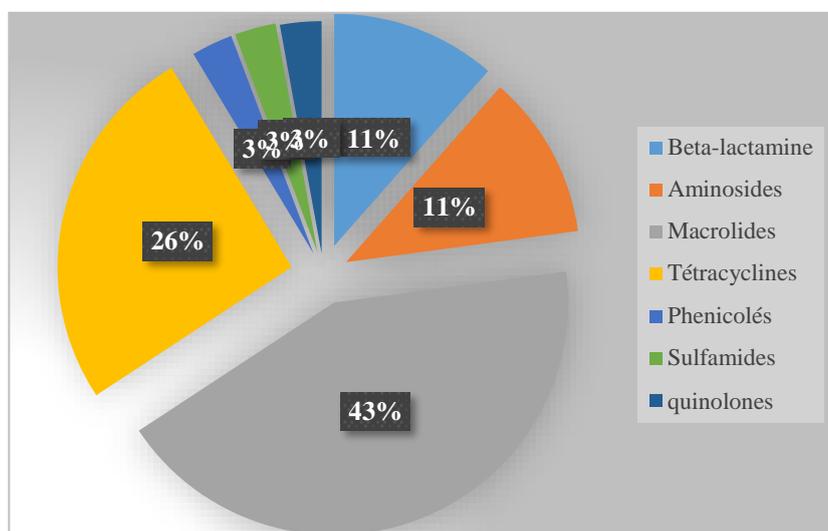


Figure 10: Natures des antibiotiques utilisés en cas de pathologies respiratoires.

Natures des antibiotiques utilisés en cas de pathologies digestives

En cas de pathologie digestive, les vétérinaires interrogés font majoritairement appel aux sulfamides (67%). Les tétracyclines sont encore citées en seconde position (5%). Le reste des réponses sont représentés dans le tableau et la figure accompagnante.

Tableau 08 : Nombre de vétérinaires ayant confirmé l'usage.

Famille ATB	Nombre de vétérinaires ayant confirmé l'usage
Beta-lactamine	20
Aminosides	20
Macrolides	75
Tétracyclines	45
Phenicolés	5
Sulfamides	5
Quinolones	5

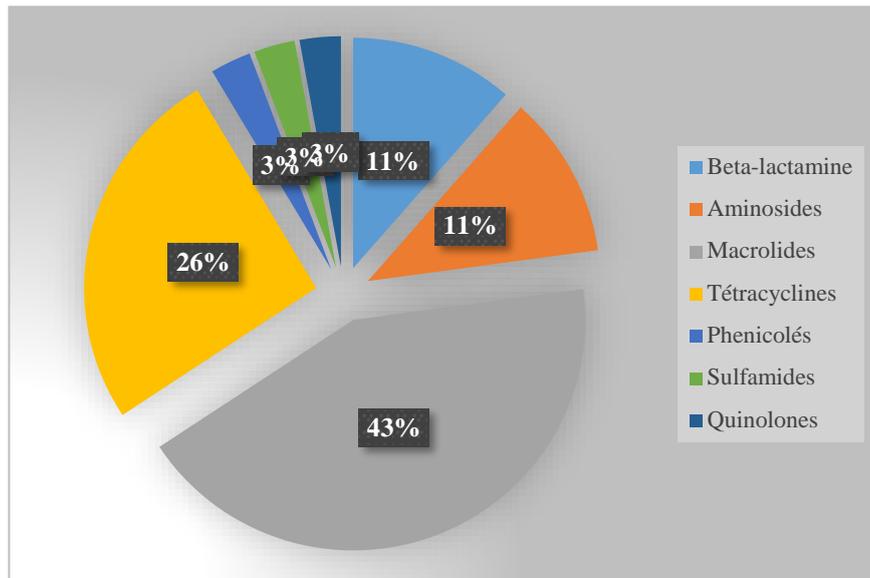


Figure 11 : Natures des antibiotiques utilisés en cas de pathologies digestives.

Natures des antibiotiques utilisés en cas de pathologies gynécologiques

On observe que les antibiotiques les plus fréquemment utilisés pour traiter les pathologies gynécologiques sont les bêta-lactamines, préférées par 59 % des vétérinaires interrogés.

Ensuite, les tétracyclines sont mentionnées par 23 % des répondants, suivies des sulfamides à 9 % et des quinolones à 6 %.

En revanche, aucun vétérinaire n'a opté pour les macrolides ou les phénicolés dans ce contexte.

Tableau 09: Natures des antibiotiques utilisés en cas de pathologies gynécologique.

Famille ATB	Nombre de vétérinaires ayant confirmé l'usage
Beta-lactamine	20
Aminosides	1
Macrolides	0
Tetracyclines	8
Phenicolés	0
Sulfamides	3
Quinolones	2

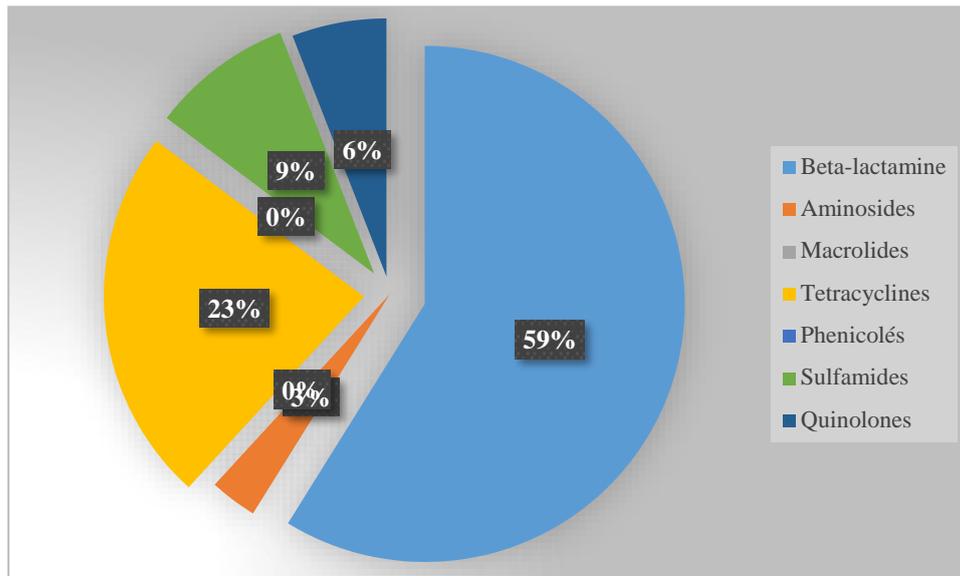


Figure 12: Natures des antibiotiques utilisés en cas de pathologies gynécologiques.

Liste des antibiotiques les moins utilisés

Les résultats révèlent une nette prédominance des phénicolés (34 %), des polypeptides (21 %) et des quinolones (19 %) parmi les antibiotiques les moins fréquemment utilisés par les vétérinaires interrogés.

Il existe peu de formulations contenant des phénicolés (comme le chloramphénicol), principalement sous forme de pommades à usage local pour les affections cutanées, auriculaires ou oculaires.

De même, le métronidazole et le dimétrimidazole sont les seules molécules disponibles de la famille des nitroimidazolés, principalement utilisées pour traiter les infections bucco-dentaires.

Les antibiotiques polypeptidiques sont principalement présents dans des formulations à usage local pour le traitement des infections oculaires ou auriculaires.

Discussion concernant la nature des antibiotiques utilisés selon le site d'infection

La différence dans l'utilisation des antibiotiques entre l'élevage bovin laitier et l'élevage d'engraissement peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

- **Objectifs de production** : En élevage laitier, où les vaches produisent du lait destiné à la consommation humaine, il est crucial de maintenir la santé des animaux pour assurer une production laitière constante et de qualité. Les antibiotiques sont parfois

utilisés pour traiter les infections et assurer le bien-être des vaches laitières, tout en minimisant les résidus dans le lait conformément aux normes réglementaires.

- **Gestion des maladies** : En élevage d'engraissement, où les bovins sont élevés pour la viande, l'accent est souvent mis sur la croissance rapide et l'efficacité alimentaire. Les antibiotiques peuvent être utilisés pour prévenir et traiter les maladies respiratoires et autres infections courantes dans les conditions intensives, minimisant ainsi les pertes et maximisant le rendement.
- **Durée du traitement** : Les périodes de traitement peuvent varier en fonction des besoins spécifiques de chaque type d'élevage. En élevage laitier, les périodes de retrait des antibiotiques avant la traite sont rigoureusement contrôlées pour assurer la sécurité alimentaire, tandis qu'en élevage d'engraissement, les antibiotiques peuvent être utilisés sur des périodes plus courtes et concentrées pendant les périodes critiques de croissance et de développement.
- **Réglementations et pratiques** : Les réglementations et les normes en matière d'utilisation des antibiotiques peuvent différer entre l'élevage laitier et l'élevage d'engraissement, influençant les pratiques d'administration et de gestion des médicaments.
- **Sensibilité aux coûts** : Les coûts associés à l'utilisation des antibiotiques et les préoccupations concernant la résistance aux antibiotiques peuvent également influencer les décisions des éleveurs dans chaque type d'élevage.

Les différences d'utilisation des antibiotiques entre l'élevage bovin laitier et l'élevage d'engraissement sont souvent déterminées par les objectifs de production, les pratiques de gestion des maladies, les réglementations et les considérations économiques propres à chaque système d'élevage.

Conclusion et Recommandations

Conclusion et recommandation

L'introduction des antibiotiques dans l'élevage a révolutionné la gestion des infections bactériennes, permettant des gains significatifs en termes de santé animale et de productivité. Toutefois, l'utilisation de ces médicaments doit être strictement réglementée pour éviter la résistance aux antibiotiques.

Cette étude a permis d'analyser les pratiques des vétérinaires dans la région de Kabylie, en mettant en lumière divers aspects de leur travail et leur utilisation des antibiotiques.

Parmi les vétérinaires interrogés, une majorité reconnaît l'importance de l'activité bovine dans leur pratique, avec une nette prédilection pour les traitements antibiotiques à large spectre. Les réponses des vétérinaires montrent une tendance à intervenir souvent après l'aggravation des symptômes, probablement en raison d'une surveillance insuffisante dans les élevages traditionnels. En cas d'échec thérapeutique, les pratiques varient, bien que la prolongation de la durée du même traitement soit la stratégie la plus courante.

L'étude révèle également que de nombreux vétérinaires préfèrent éviter le recours aux services des laboratoires régionaux en raison des coûts, et maintiennent des contacts réguliers avec les éleveurs après traitement pour suivre l'évolution des cas. Les choix d'antibiotiques varient selon le site d'infection, avec une prédominance des macrolides pour les pathologies respiratoires et des sulfamides pour les pathologies digestives.

En conclusion, bien que les antibiotiques soient des outils indispensables pour la gestion des maladies en élevage, leur utilisation doit être optimisée et encadrée pour minimiser les risques de résistance. Les vétérinaires jouent un rôle fondamental dans cette démarche, et il est impératif de renforcer les pratiques de diagnostic, de surveillance et d'administration des traitements, tout en encourageant une collaboration accrue avec les laboratoires pour une gestion plus précise et efficace des infections. L'amélioration des pratiques d'élevage et de la surveillance des animaux, ainsi qu'une réglementation rigoureuse, sont essentielles pour garantir la durabilité des bénéfices apportés par les antibiotiques dans l'élevage.

Suite à notre enquête plusieurs **recommandations** peuvent être proposées :

1. Renforcer la formation continue des vétérinaires sur l'usage responsable des antibiotiques et les bonnes pratiques d'antibiothérapie.
2. Promouvoir l'adoption de protocoles standardisés pour le traitement des infections bactériennes, basés sur les résultats d'analyses microbiologiques lorsque possible.
3. Encourager la mise en place de programmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques chez les bovins, afin d'adapter les stratégies thérapeutiques et de prévention.
4. Sensibiliser les éleveurs sur l'importance de suivre strictement les recommandations vétérinaires en matière d'administration d'antibiotiques et de respecter les périodes de retrait des médicaments avant la mise sur le marché des produits d'origine animale.
5. Encourager la recherche locale sur les alternatives aux antibiotiques, telles que les probiotiques, les prébiotiques et les vaccins, pour réduire la dépendance aux antibiotiques en élevage.

Ces recommandations visent à promouvoir une utilisation prudente des antibiotiques, à minimiser le développement de la résistance antimicrobienne et à assurer la sécurité alimentaire tout en préservant la santé publique et animale.

Références bibliographies

Références bibliographiques

- Abedon, S. T. (2017). *Bacteriophage exploitation of bacterial biofilms: phage preference for less mature targets?*. FEMS Microbiology Letters, 364(3).
- Aggoun, A. (2018). Natural antibacterial compounds and their role in controlling bacterial infections. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 9(4), 123-130.
- Alemayehu, D., Casey, P. G., McAuliffe, O., Guinane, C. M., Martin, J. G., Shanahan, F., ... & Ross, R. P. (2012). Bacteriophages ΦMR299-2 and ΦNH-4 can eliminate *Pseudomonas aeruginosa* in the murine lung and on cystic fibrosis lung airway cells. MBio, 3(2), e00029-12.
- Andersson, D. I., & Hughes, D. (2010). Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? Nature Reviews Microbiology, 8(4), 260-271. doi:10.1038/nrmicro2319
- Berthuin, J., & Miras, B. (2018). *Different types of vaccines*. International Journal of Vaccines and Immunization, 3(1), 22-30.
- Cao, G. (2004). *Nanostructures & Nanomaterials: Synthesis, Properties & Applications*. Imperial College Press. [ISBN: 978-1860944712]
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2017). Core Elements of Antibiotic Stewardship in Human Medicine. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2017). Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Retrieved from <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf>
- Chan, B. K., Sistro, M., Wertz, J. E., Kortright, K. E., Narayan, D., & Turner, P. E. (2013). *Phage selection restores antibiotic sensitivity in MDR Pseudomonas aeruginosa*. Scientific Reports, 3, 1–6.
- Chanishvili, N. (2012). *Phage Therapy—History from Twort and d'Herelle Through Soviet Experience to Current Approaches*. Advances in Virus Research, 83, 3–40.
- chromeextension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://agritrop.cirad.fr/579703/1/t_h%C3%A8se%20MOUHOUS%20finale_23092015_last%20version_27sept2015.pdf
- chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://www.joradp.dz/FTP/jo-francais/2018/F2018046.pdf>
- Davies, J., & Ryan, K. S. (2012). Introducing the parvome: bioactive compounds in the microbial world. ACS Chemical Biology, 7(2), 252-259.

- de la Fuente-Núñez, C., Reffuveille, F., Haney, E. F., Straus, S. K., & Hancock, R. E. (2013). Broad-spectrum anti-biofilm peptide that targets a cellular stress response. *PLoS Pathogens*, 9(5), e1003702.
- Desbois, A. P., & Coote, P. J. (2011). Utility of Greater Wax Moth Larva (*Galleria mellonella*) for Evaluating the Toxicity and Efficacy of New Antimicrobial Agents. *Advances in Applied Microbiology*, 78, 25-53. doi:10.1016/B978-0-12-387046-9.00002-1
- Djebara, S., Maussen, C., De Vos, D., Merabishvili, M., Vanechoutte, M., & Pirnay, J. P. (2017). *Phagothérapie: une revue historique et clinique*. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 4(2), 143-150.
- Dong, Y. H., Wang, L. H., Xu, J. L., Zhang, H. B., Zhang, X. F., & Zhang, L. H. (2019). Quorum-quenching microbial infections: mechanisms and implications. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 374(1786), 20180307.
- Ducrot, A., et al. (2018). *Utilisation de la phytothérapie dans le traitement des infections bactériennes*. *Revue de Phytothérapie*, 10(2), 45-56.
- Ducrot, C., Guillemot, D., Vray, M., & Baron, S. (2018). Towards a reduction in the use of antimicrobial agents in veterinary medicine. *Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)*, 37(1), 115-130. doi:10.20506/rst.37.1.2754
- European Medicines Agency (EMA). (2019). European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) Report.
- Finch, R. G., Greenwood, D., Davey, P., & Wilcox, M. (Eds.). (2012). *Antibiotic and Chemotherapy: Anti-infective Agents and Their Use in Therapy* (9th ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Fisher A., Williams N., Jacobs S., et al. (2019). The effectiveness of biosecurity measures to control the transmission of infectious diseases in livestock populations: A systematic review. *Preventive Veterinary Medicine*, 168:104703. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.104703>
- García V., Abad D., García-Sánchez A., et al. (2016). Controlling foot-and-mouth disease by vaccination and adequate biosecurity practices in endemic countries. *Frontiers in Veterinary Science*, 3:105. <https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00105>
- Garcia-Migura, L., Hendriksen, R. S., Fraile, L., & Aarestrup, F. M. (2014). Antimicrobial resistance of zoonotic and commensal bacteria in Europe: The impact of veterinary use of antibiotics. *Current Opinion in Microbiology*, 19, 31-37. doi:10.1016/j.mib.2014.06.004
- GDS France. (2021). *Guide de la biosécurité en élevage*.
- GDS France. (2021). La biosécurité en élevage. Retrieved from <https://www.gds-france.org/biosecurite-en-elevage/>
- GDS France. (2022). *Guide de la biosécurité en élevage*.
- GDS France. (2022). Les mesures de biosécurité et de prévention des maladies infectieuses en élevage. Retrieved from <https://www.gds-france.org/mesures-biosecurite-prevention-maladies-infectieuses/>
- Giguère, S., Prescott, J. F., & Dowling, P. M. (Eds.). (2013). *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. John Wiley & Sons.

- Goodman, L. S., & Gilman, A. (1975). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (5th ed.). New York, NY: Macmillan.
- Goodman, L. S., & Gilman, A. (1975). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (5th ed.). New York, NY: Macmillan.
- Guan, Z., Jiao, H., Su, S., & Zhang, J. (2020). Recent advances in the antimicrobial application of nanoparticles in food packaging. *Food Control*, 118, 107369. [DOI: 10.1016/j.foodcont.2020.107369]
- Gupta, & Schuster. (2003). Quorum sensing modulates colony morphology through alkyl quinolones in *Pseudomonas aeruginosa*.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014579303010764>
- Harlet, R. (2012). *Utilisation du ginseng comme immunomodulateur chez les vaches laitières*. *Journal of Veterinary Medicine*, 7(3), 112-125.
- Hong, K.-W., Koh, C.-L., Sam, C.-K., Yin, W.-F., & Chan, K.-G. (2012). Quorum sensing inhibitors: how strong is the evidence?
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22652368/>
- <https://journals.openedition.org/vertigo/36719>
- <https://productions-animales.org/article/view/7181>
- <https://productions-animales.org/article/view/7189>
- <https://productions-animales.org/article/view/7284>
- <https://www.cairn.info/revue-herodote-2001-4-page-57.htm>
- <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
- Huang, W., Yan, M., Duan, H., Bi, Y., Cheng, X., & Yu, J. (2014). ZnO nanoparticles-induced apoptosis in HepG2 cells. *RSC Advances*, 4(67), 35319-35333. [DOI: 10.1039/C4RA05463F]
- Huang, W., Yan, M., Duan, H., Bi, Y., Cheng, X., & Yu, J. (2014). ZnO nanoparticles-induced apoptosis in HepG2 cells. *RSC Advances*, 4(67), 35319-35333. [DOI: 10.1039/C4RA05463F]
- Jassaud, M. (2002). *Pharmacologie*. Paris, France: Flammarion.
- Kavaz, D., Kahraman, M., Durgun, E., & Durgun, H. M. (2015). The Effect of ZnO Nanoparticles on Antioxidant Enzyme Activities in Mouse Erythrocytes. *Turkish Journal of Zoology*, 39(1), 29-34. [DOI: 10.3906/zoo-1405-71]
- Kavaz, D., Kahraman, M., Durgun, E., & Durgun, H. M. (2015). The Effect of ZnO Nanoparticles on Antioxidant Enzyme Activities in Mouse Erythrocytes. *Turkish Journal of Zoology*, 39(1), 29-34. [DOI: 10.3906/zoo-1405-71]
- Kortright, K. E., Chan, B. K., Koff, J. L., & Turner, P. E. (2019). *Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria*. *Cell Host & Microbe*, 25(2), 219-232.
- Lacotte, Y., Ferran, A. A., Durand, A., & Sanchis, R. (2019). *Vaccination as a tool to combat antibiotic resistance: A review of current concepts and mechanisms*. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(4), e00097-19.

- Lara, H. H., Ayala-Nuñez, N. V., Ixtepan-Turrent, L., & Rodriguez-Padilla, C. (2010). Mode of antiviral action of silver nanoparticles against HIV-1. *Journal of Nanobiotechnology*, 8, 1-10. [DOI: 10.1186/1477-3155-8-1]
- Layada, S. (2017). Pharmacologie. Paris, France: Ellipses.
- Le Chat, I. (2007). Pharmacologie. Paris, France: Ellipses.
- Lee, J., & Zhang, L. (2015). The hierarchy quorum sensing network in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proteomics*, 15(20), 3393-3404.
- Lee, J., & Zhang, L. (2015). The hierarchy quorum sensing network in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proteomics*, 15(20), 3393-3404.
- Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. *Infect Dis Clin North Am*. déc 2009;23(4):791-815.
- Lhermie, G., Gröhn, Y. T., & Raboisson, D. (2020). Addressing Antimicrobial Resistance: An Overview of Priority Actions to Prevent Suboptimal Antimicrobial Use in Food-Animal Production. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 435.
- Li, J., Zhang, J., & Zhang, X. (2010). The emerging nanomaterials. In R. Vajtai (Ed.), *Nanomaterials and Nanocomposites: InTech*.
<https://www.intechopen.com/books/nanomaterials-and-nanocomposites/the-emerging-nanomaterials>
- Lin, D. M., Koskella, B., & Lin, H. C. (2017). *Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance*. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 8(3), 162–173.
- Loichot, C., & Grima, M. (2006). Pharmacologie. Paris, France: Maloine.
- Maillard, C. (2002). La métaphylaxie en pratique vétérinaire. Paris, France: Éditions Médicales et Scientifiques.
- Mai-Prochnow, A., Evans, F., Dalisay-Saludes, D., Stelzer, S., Egan, S., & James, S. (2015). Biofilm production by *Staphylococcus aureus* from the skin of horses with lower limb wounds. *Veterinary Microbiology*, 178(1-2), 66-74.
- Melo, S. A., Luecke, L., & Kahlert, C. (2019). Applications of Nanoparticles in Nanomedicine.
[\[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6898622/\]\(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6898622/\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6898622/)
- Miller, M. B., & Bassler, B. L. (2001). Quorum sensing in bacteria. *Annual review of microbiology*, 55(1), 165-199.
- Mion, D., Asma, B., & Abdelmelek, H. (2019). Quorum Sensing: A Prospective Therapeutic Target for Bacterial Diseases.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6442667/>
- Molina, R., García, A., & Pérez, J. (2018). Utilisation des antibiotiques dans les aliments pour animaux. *Revue Vétérinaire*, 35(2), 45-56.

- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (Eds.). (2015). *Medical Microbiology*. Philadelphia, PA: Elsevier.
- Ng, W. L., & Bassler, B. L. (2019). Bacterial quorum-sensing network architectures. *Annual review of genetics*, 53(1), 379-404.
- Nicolle-Mir, L. (2018). *Transmission alimentaire des bactéries résistantes aux antibiotiques*. Paris, France: Presses Universitaires de France.
- ordillo Altamirano, F. L., & Barr, J. J. (2021). Quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* and its role in bacterial infections. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7902867/>
- Papenfort, K., & Bassler, B. L. (2016). Quorum sensing signal–response systems in Gram-negative bacteria. *Nature Reviews Microbiology*, 14(9), 576-588.
- Puy, F. (2002). *Antibiothérapie*. Paris, France: Masson.
- Rahma, A. (2015). Antibacterial substances and their mechanisms of action. *Journal of Medical Microbiology*, 64(5), 567-572.
- Rai, M., & Kon, K. (2017). Nanotechnology for the Delivery of Antimicrobial Peptides. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1052, 83-95. doi:10.1007/978-3-319-69596-2_6
- Ribeiro, M., Monteiro, F., & Ferraz, R. (2019). Catheter-Associated Urinary Tract Infections: A Comprehensive Review on Pathogenesis, Epidemiology, Diagnosis and Antimicrobial Resistance. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6948300/>
- Riviere, J. E., & Papich, M. G. (Eds.). (2018). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
- Roboson, L. (2018). *Modalités d'utilisation des antibiotiques dans le monde animal*. Paris, France: Presses Universitaires de France.
- Rutherford, S. T., & Bassler, B. L. (2012). Bacterial quorum sensing: its role in virulence and possibilities for its control. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(11), a012427.
- Rutherford, S. T., & Bassler, B. L. (2012). Bacterial quorum sensing: its role in virulence and possibilities for its control. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(11), a012427.
- Schooley, R. T., Biswas, B., Gill, J. J., Hernandez-Morales, A., Lancaster, J., Lessor, L., ... & Bollyky, P. L. (2017). *Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(10), e00954-17.
- Schuster, M., Sexton, D. J., Diggie, S. P., & Greenberg, E. P. (2006). Acyl-homoserine lactone quorum sensing: from evolution to application. *Annual review of microbiology*, 67(1), 43-63.

- Scott A.B., Singh M., Salin A., et al. (2021). Biosecurity practices on dairy farms and their relation to antimicrobial use. *Preventive Veterinary Medicine*, 191:105351. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2021.105351>
- Sébastien, G., Lacroix, M., Rault, A., Le Devendec, L., & Thioulouse, J. (2019). Impact of pig farm environment and pig-related factors on the antibiotic resistome in carcass and wastewater. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2564.
- Sébastien, P. (2019). Transmission and resistance of zoonotic bacteria in interconnected ecosystems. *Veterinary Microbiology*, 221(2-3), 17-26.
- Sirelkhatim, A., Mahmud, S., Seeni, A., Kaus, N. H. M., Ann, L. C., Bakhori, S. K. M., ... & Mohamad, D. (2015). Review on zinc oxide nanoparticles: antibacterial activity and toxicity mechanism. *Nano-Micro Letters*, 7(3), 219-242.
- Souvignet, T. (2022). Étude sur la propagation des bactéries dans les populations humaines. *Journal of Microbial Ecology*, 14(2), 45-58.
- Stoltz, J. H. (2008). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents. In B. E. McCluskey & G. W. Hopper (Eds.), *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine* (5th ed., pp. 23-38). Wiley-Blackwell.
- sulaymen
- Talbert, R. L., DiPiro, J. T., & Yee, G. C. (2015). *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach* (9th ed.). New York, NY: McGraw-Hill Education.
- Talbert, R. L., DiPiro, J. T., & Yee, G. C. (2015). *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach* (9th ed.). New York, NY: McGraw-Hill Education.
- Tasse, J. (2017). Mechanisms of action of antimicrobial agents: Bacteriostatic vs. bactericidal. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(1), 3-12.
- Toutain, P. L., Bousquet-Mélou, A., & Martinez, M. (2010). Veterinary pharmacokinetics and pharmacodynamics. In G. Riviere & M. Papich (Eds.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (9th ed., pp. 101-146). Wiley-Blackwell.
- Van Boeckel T.P., Brower C., Gilbert M., et al. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(18):5649-5654. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>
- Van Boeckel, T. P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B. T., Levin, S. A., Robinson, T. P., Teillant, A., Laxminarayan, R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18), 5649-5654.
- Van Boekel, M. A. J. S., Peters, R. J. B., & Dijkhuizen, A. A. (2015). Global antimicrobial use in livestock production. In M. A. J. S. Van Boekel, R. J. B. Peters, & A. A. Dijkhuizen (Eds.), *Global Health Impacts of Nanotechnology Law: A Tool for Stakeholder Engagement* (pp. 25-48). Cambridge, MA: Academic Press.
- Veyssièrè, R. (2019). Les agents antimicrobiens : concepts et applications. *Revue de Microbiologie Médicale*, 28(4), 257-264.

- Vikram, A., Jesudhasan, P. R., Jayaprakasha, G. K., Pillai, S. D., & Patil, B. S. (2019). Quorum sensing inhibitors: underexplored potential therapeutic agents in gram-negative pathogens. *Journal of Applied Microbiology*, 126(3), 701-715.
- Wanamaker, B. (2015). *Pharmacokinetics: Concepts and Applications*. New York, NY: McGraw-Hill Education.
- Wang, L., Hu, C., & Shao, L. (2017). The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 1227–1249. [DOI: 10.2147/IJN.S121956]
- Waters, C. M., & Bassler, B. L. (2005). Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria. *Annual review of cell and developmental biology*, 21(1), 319-346.
- Waters, C. M., Bassler, B. L. (2005). Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria. *Annual review of cell and developmental biology*, 21(1), 319-346.
- Weese, J. S., Van Duijkeren, E., & Prescott, J. F. (Eds.). (2015). *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin*. John Wiley & Sons.
- Wolska, K. I., Grudniak, A. M., & Król, A. M. (2012). The antimicrobial activity of non-cytotoxic concentrations of ZnO nanoparticles against pathogenic strains of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Journal of Nanoparticle Research*, 14(11), 1-9. doi:10.1007/s11051-012-1297-9
- World Health Organization (WHO). (2021). *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine*. WHO Press.
- Xiu, Z., Zhang, Q., Puppala, H. L., Colvin, V. L., & Alvarez, P. J. (2012). Negligible particle-specific antibacterial activity of silver nanoparticles. *Nano Letters*, 12(8), 4271-4275.
- Yao, H. (2019). Environmental contamination and its role in antibiotic resistance. *Journal of Environmental Science*, 47(4), 120-132.
- Yousef, S. A., Samra, R. M., El-Mongy, M. A., El-Zawahry, M. M., & Abdallah, A. M. (2011). Antimicrobial activity of zinc oxide nanoparticles against *staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from bovine mastitis. *Global Veterinaria*, 7(3), 239-244.
- Zhang, L., Gu, F. X., Chan, J. M., Wang, A. Z., Langer, R. S., & Farokhzad, O. C. (2008). Nanoparticles in medicine: Therapeutic applications and developments. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 83(5), 761–769. [DOI: 10.1038/sj.clpt.6100400]
- Zhang, Y., Zhang, Y., Gao, Y., Li, J., Du, M., & Wang, L. (2016). Recent progress of nanomaterial-based strategy in treatment of bacterial infections. *Advanced Materials Research*, 1130, 83-87. [DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMR.1130.83]

- Zhao, C. M., Wang, W. X., & Yu, Y. (2016). Formation of reactive oxygen species and mechanism of photocatalytic inactivation of *Escherichia coli* by ZnO nanoparticles. *Environmental Science & Technology*, 50(6), 2837-2843. doi:10.1021/acs.est.5b05000
- Zhu, Y., Hu, L., Zhao, H., Zhou, K., & Wang, Z. (2015). Large-scale synthesis and growth mechanism of semiconductor nanostructures by high temperature chemical vapor deposition. *Materials Chemistry and Physics*, 149–150, 110–118. [DOI: 10.1016/j.matchemphys.2014.10.020]

Annexe 01.

Usage des antibiotiques en filière bovine

A l'heure où l'on s'enquète sur le bon usage des antibiotiques pour limiter le développement des résistances, qu'en est-il de l'utilisation réelle sur le terrain ?

Cher confrère/consœur :

Il me ferait plaisir de vous voir répondre à ce petit questionnaire établi dans le but, de collecter des données relatives à l'utilisation des antibiotiques en élevages bovins.

En dernière page, vous pouvez ajouter les informations et les remarques que vous jugez utiles sur la pratique de l'antibiothérapie dans ce type d'élevage.

Je vous remercie de votre participation.

Ce questionnaire est inscrit dans un cadre purement pédagogique

Merci de préciser ci-dessous les coordonnées de la personne qui a complété ce questionnaire

1. Quelle est l'importance de l'activité bovine dans votre cabinet (Cochez une seule case) ?

- Activité Principale
- Activité secondaire

2. Sur combien d'Elevages avez-vous intervenu cette année ? (Donnez le nombre d'élevages pour chaque cas)

Type	Nombre d'élevage	Effectif moyen
Vaches laitière		
Viande		

3. Qu'elles sont les principales pathologies rencontrées (Citer par ordre)

Digestives	Uro-Génitales	Respiratoires	Nutritionnelles	Appareils locomoteur	autres

4. Quelles molécules antibiotiques avez-vous prescrit ? (Citez le(s) nom(s) de(s) molécule(s))

Catégories de maladies	Molécules	Posologie
Digestives
Respiratoires
Uro-Génitales

5. À quel moment êtes-vous sollicité généralement ?

- Dès l'apparition des symptômes (1ers jours)
- Après aggravation des symptômes

6. Quelle est votre conduite ?

- Prescrire un antibiotique à large spectre d'activité

- Prescrire une association d'antibiotiques

- Autre :

7. Si l'origine n'est pas bactérienne, préconisez-vous systématiquement une antibiothérapie de couverture ? (Cochez une seule case)

Oui

Non

Si Oui pour quoi :

8. Etes-vous en relation avec un des laboratoires régionaux

Oui

Non

9. Qui administre le médicament –généralement-?

Vous-même

Eleveur (suivant vos indications d'usage)

10. Après le début du traitement, restez-vous toujours en contact avec vos clients ?

Oui

Non

11. Si, persistance des symptômes après 1er traitement, quelle est votre attitude ?

- Augmenter la dose du même traitement

- Prolonger la durée du même traitement

- Prescrire une autre molécule S'ils persistent, une 3ème 4ème si nécessaire

- Prescrire une association d'antibiotiques

- Autres :

.....
.....

12. Quelles familles d'antibiotiques utilisez-vous le moins souvent voire jamais ? (Plusieurs choix possibles)

- Beta-lactamine
- Aminocyclitolides
- Macrolides et apparentés
- Tétracyclines
- Polypeptides
- Phénicolés
- Sulfamides
- Quinolones

13. Quelles familles d'antibiotiques utilisez-vous en priorité lors d'infections (choisir une seule famille par infection) :

	Beta-lactamine	Aminosides	Macrolides et apparentés	Tétracyclines	Phénicolés	Sulfamides	Quinolones
Gynécologie obstétrique							
Digestif							
Respiratoire							
Mamelle							
Locomoteur							

14. Pour les infections ci-dessus, préférez-vous une antibiothérapie locale ou systémique ou les 2 en première intention ?

	Antibiothérapie locale	Antibiothérapie systémique	Antibiothérapie locale et systémique
Infection cutanée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infection oculaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infection auditive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. Si vous deviez évaluer vos connaissances en matière de toxicité des molécules antibiotiques, quelle note vous attribueriez-vous

Faibles connaissances

Sujet parfaitement maîtrisé